

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DOS LINFONODOS
LOCO-REGIONAIS EM CADELAS COM NEOPLASMAS
MAMÁRIOS**

Priscila Silva
Medica Veterinária

2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DOS LINFONODOS
LOCO-REGIONAIS EM CADELAS COM NEOPLASMAS
MAMÁRIOS**

Priscila Silva

Orientador: Prof. Dr. Marcus Antonio Rossi Feliciano

Co-orientador: Dr. Ricardo Andrés Ramirez Uscategui

Dra. Vivian Tavares de Almeida

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre Cirurgia Veterinária.

2018

Silva, Priscila
S586a Avaliação ultrassonográfica dos linfonodos loco-regionais em
cadelas com neoplasmas mamários / Priscila Silva. — Jaboticabal,
2018
ix, 56 f. il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2018
Orientador: Marcus Antônio Rossi Feliciano
Coorientadores: Ricardo Andres Ramirez Usategui, Vivian
Tavares de Almeida
Banca examinadora: Mirela Tinucci Costa, Leandro Nassar
Coutinho
Bibliografia

1. Neoplasia. 2. Sistema linfático. 3. Metástase. 4.
Ultrassonografia. 5. ARFI. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-073:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DOS LINFONODOS LOCO-REGIONAIS EM CADELAS COM NEOPLASMAS MAMÁRIOS

AUTORA: PRISCILA SILVA

ORIENTADOR: MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO

COORIENTADOR: RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI

COORIENTADORA: VIVIAN TAVARES DE ALMEIDA


Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO

Departamento de Diagnóstico por Imagem / Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - Cruz das Almas/BA


Profa. Dra. MIRELA TINUCCI COSTA

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. LEANDRO NASSAR COUTINHO

Instituto Saúde e Produção Animal / Universidade Federal Rural da Amazônia / Belem / PA

Jaboticabal, 26 de fevereiro de 2018

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Priscila Silva – Filha de Francisco José da Silva e Sirlei Martiniano da Silva, nascida em 05 de agosto de 1989, em São Paulo/SP, é Médica Veterinária, formada na Universidade Camilo Castelo Branco (UNICASTELO), Câmpus Fernandópolis, São Paulo. Realizou Residência Médica na área de Obstetrícia e Reprodução animal no período de 2014-2016 no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Jaboticabal, São Paulo. Iniciou o curso de Pós-graduação Stricto Senso, Mestrado em Cirurgia Veterinária, pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Jaboticabal, São Paulo, em março de 2016.

EPÍGRAFE

*Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso!
Não se apavore, nem se desanime, pois, o Senhor, o seu Deus, estará
com você por onde você andar".*

Josué 1:9

DEDICATÓRIA

Dedico

Aos meus pais, Francisco José da Silva e Sirlei Martiniano da Silva, minhas irmãs
Estefane Silva e Natalia Silva.

Aos meus animais, Estrelinha, Fofinho, Boris, Nick, Taty e Tetéia. E a todos os
animais que passaram pelas minhas mãos durante a residência, e na execução
desse projeto.

Muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por todos os cuidados durante todos os anos de estudo, por todas as bênçãos e proteção, pela inteligência, saúde, paciência e condições de ter a oportunidade de crescer profissionalmente.

Aos meus pais, Francisco e Sirlei, devo tudo que sou, sem eles não seria possível realizar sonhos, pois são os meus maiores incentivadores. Obrigada por serem tão presentes, carinhosos, dispostos, queridos e sem dúvidas os melhores pais que Deus poderia ter me dado. As minhas irmãs Estefane e Natalia, por terem sido participantes de toda a caminhada mesmo na ausência física, por serem meu colo, meu maior laço de amor na vida, por me apoiarem e entender todos os momentos que não pude estar com vocês. E aos meus cunhados, por fazerem parte também dessa caminhada. Muito obrigada.

Ao meu primo, que mais parece irmão, Ewerton, que é meu conselheiro, meu ombro amigo, um anjo, obrigada por estar presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus avós, Cícera e Manoel, por sempre me receberem no cantinho de amor que é a casa de vocês, lá sempre tem colo, amor, carinho, e mesmo meu avô achando que eu escolhi a profissão errada por dizer que não tinha força de pegar um animal, hoje ele vê a quanto feliz e realizada estou.

As minhas tias, tios e primos, pelo apoio, pelo carinho, por se lembrarem e se preocuparem e participarem mesmo que de longe de todos os meus sonhos.

Ao meu companheiro da vida, Igor Gatto, por estar comigo nessa caminhada, por ter me incentivado todas as vezes que não queria continuar, por me incentivar ser uma pesquisadora e por tudo que já passamos juntos.

Aos meus pais de coração, Silvana e Moacir, por estarem presentes em todos os momentos, na alegria e na tristeza, na saúde e na doença. Não precisa ser de sangue para estar no coração.

Agradecer aos meus amigos de São Paulo, por entenderem todas as vezes que não pude me reunir com vocês para matar as saudades, mas que mesmo assim não deixaram de mandar energias positivas e carinho durante esses 9 anos que já estou morando em outra cidade.

Aos meus amigos de faculdade, que dividiram todas as aflições durante a graduação, e após também, mesmo cada um tendo seguido diferentes caminhos.

Aos meus amigos do Hospital Veterinário – Governador Laudo Natel – Unesp/Jaboticabal, pelo companheirismo durante a época da residência e também na pós-graduação, por dividirem todo o estresse, as angústias, as preocupações, mas também estarem nos momentos de felicidade, festas, experimento, em especial, Fabi, Giulia, Vanessa, Gabi, Isa, Igor, Mônica, Guilherme, Ana Paula, Marina, Dido, Tofu, Elaine, Xuxu.

Aos meus amigos do Setor de Obstetrícia e Reprodução Animal, todos vocês fazem parte desta conquista, por fazerem de nós uma família, e juntos dividirmos alegrias, tristezas, trabalhos, preocupações, limpeza do aprisco, vocês todos são muito especiais.

Em especial, as pessoas que foram por muitas vezes os meus olhos durante o meu projeto, e que em um momento muito delicado, tocaram meu experimento como se fossem delas: Marjury, muito obrigada, você foi peça essencial para que esse trabalho fosse concluído, pelos ensinamentos, pela paciência, compreensão, você é muito especial.

As minhas filhinhas lindas, residentes, Letícia, Priscila Donatta, Talita e Amanda, obrigada por tudo, foi um prazer conhecer vocês, aprender muito mais do que ensinar, vocês são tão especiais e ocupam um lugar enorme no meu coração. Beatriz Gasser, que foi minha R1, dividiu muitos momentos comigo tanto na residência quanto na pós-graduação. Conte comigo sempre para o que precisar.

A Vivian Tavares, que compartilhou comigo todos os momentos desde que cheguei em Jaboticabal, por ser amiga e muitas vezes conselheira, por ter cuidado sempre com tanto carinho dos meus animais. Obrigada por tudo.

Ao meu co-orientador Ricardo Uscategui, por todos os ensinamentos, paciência, apoio e puxões de orelha, te admito e respeito e sei que você ainda vai ser muito feliz e realizado na profissão.

Ao meu orientador, Marcus Antônio Rossi Feliciano, que sempre com muito carinho e preocupação me entendeu, me ajudou, apoiou, incentivou, obrigada por me mostrar que sim, há algo bom nessa vida de pós graduando e pesquisador, me pegou pela mão e conduziu. Sempre vou ser muito grata a você. Obrigada, e continue sendo

um grande incentivador de pessoas, sem julgar, e sim entender, Deus abençoe sempre você e sua família, e sei que Deus tem algo muito bom reservado para sua vida.

Aos funcionários do Hospital Veterinário, todos, vocês fazem parte da conquista de cada um que passa por este hospital, vocês são fundamentais.

Em especial, ao Professor Wilter Ricardo Russiano Vicente, por ter me aberto as portas do Setor, e através dessa oportunidade ter me conduzido a esse caminho que sigo. Por ser um grande incentivador de pessoas e um grande exemplo.

Aos professores, tanto que compartilharam de perto, ou longe, a minha passagem por esse hospital, obrigada pelos ensinamentos.

A todos proprietários que confiaram no meu trabalho. Aos animais, que já passaram na minha jornada de Médica Veterinária, tanto na residência, como no projeto, e aos que ainda virão. Que eu sempre possa ter o mesmo amor, preocupação, cuidado, carinho e brilho no olhar por lidar e ter a oportunidade de cuidar de vocês. É isso que faz meu coração bater forte, que me tira noites de sono, que me faz cada vez mais ir além para fazer o melhor por vocês.

Se isso não for amor, não sei o que é.

E por último aos meus animais, Estrelinha, Fofinho e Boris, que já viraram estrelinhas mas que foram os animais responsáveis pelo caminho que resolvi seguir, e ao Nick, Pandora, Taty e Tetéia, por serem os amores da minha vida. Faço tudo por vocês.

Obrigada Deus por essa oportunidade de crescer, aprender, aprimorar!

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE QUADROS	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Aspectos morfofisiológicos dos linfonodos regionais da glândula mamária	3
2.2 Linfonodo sentinela e sua identificação	4
2.3 Avaliação dos linfonodos regionais em neoplasmas mamários	7
2.4 Elastografia ARFI	10
3. HIPÓTESE	13
4. OBJETIVOS	14
4.1 Geral	14
4.2 Objetivos específicos	14
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
6. RESULTADOS	17
7. Discussão.....	22
8. CONCLUSÃO.....	25
9. REFERÊNCIAS.....	26
APÊNDICE A.....	35

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “**Avaliação dos linfonodos loco-regionais (axilar e inguinal) de cadelas com tumores mamários utilizando a Elastografia Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)**”, protocolo nº 9.950/16, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 18 de agosto de 2016.

Vigência do Projeto	05/08/2016 a 05/08/2017
Espécie / Linhagem	Canina / Raças diversas
Nº de animais	39 animais
Peso / Idade	5 – 15kg / 5 a 12 anos
Sexo	Fêmeas
Origem	Rotina dos Serviços da Obstetrícia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP Câmpus de Jaboticabal e de canis criadores da região de Jaboticabal.

Jaboticabal, 18 de agosto de 2016.


Prof.ª Dr.ª Lizandra Amoroso
 Coordenadora – CEUA

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DOS LINFONODOS LOCO-REGIONAIS EM CADELAS COM NEOPLASMAS MAMÁRIOS

RESUMO - A incidência de neoplasmas mamários em cadelas tem aumentado o seu diagnóstico juntamente com a sobrevida desses animais e a avaliação completa das mamas e anexos é fundamental para o diagnóstico adequado. Uma característica dos neoplasmas mamários é a grande capacidade de desenvolver metástase e os linfonodos regionais por serem responsáveis pela drenagem das mamas, desenvolvem um papel importante na disseminação de células tumorais, sendo um fator prognóstico negativo para os pacientes. O desenvolvimento de novas técnicas para detecção do linfonodo sentinela e identificação prévia de alterações contribuem positivamente na sobrevida do paciente. Todavia, a maioria dos métodos utilizados para o diagnóstico conclusivo são métodos invasivos. Sendo assim, este estudo prospectivo visou avaliar a sensibilidade e especificidade das técnicas ultrassonográficas para avaliação de linfonodos locoregionais em cadelas com tumores mamários (Modo-B, Doppler em cores e Elastografia Acoustic Radiation Force Impulse - ARFI), pela diferenciação da malignidade (livres, reativos e metastáticos) Linfonodos axilares (n = 96) e inguinais (n = 100) ipsilaterais de cadeias mamárias de 100 cadelas acometidas foram avaliados por meio da ultrassonografia modo-B (comprimento, altura, relação eixo curto/longo, forma, ecotextura e ecogenicidade), Doppler em cores (presença ou ausência de vascularização) e Elastografia ARFI (rigidez, padrão, deformabilidade, velocidade de cisalhamento e profundidade). As variáveis que obtiveram diferença significativa foram valor de corte, sensibilidade, especificidade, área sobre a curva e acurácia. A velocidade de cisalhamento obtida pela elastografia ARFI apresentou sensibilidade de 95%, especificidade de 87% e acurácia de 90% em linfonodos inguinais com metástase, com valor de corte > 2.5 m/s, e sensibilidade 100%, especificidade 94% e acurácia 90%, com valor de corte > 2,4m/s em axilares metastáticos, demonstrando ser um método adequado e não invasivo para detecção de linfonodos com metástase. Ao elastograma, a presença de estruturas neoplásicas mais rígidas (áreas avermelhadas) foram indicativas de malignidade, com as reativas com menor rigidez (áreas esverdeadas) e as normais (áreas azuladas) menos rígidas que as anteriores. Concluiu-se que a avaliação dos linfonodos por meio da elastografia ARFI é um preditor eficaz na detecção de linfonodos com metástase, reativos ou livres. Assim, a inclusão deste exame na clínica veterinária e oncologia é recomendada principalmente por ser uma técnica não invasiva, inócua e que pode melhorar o prognóstico do paciente.

Palavras-chaves: neoplasia, sistema linfático, metástase, ultrassonografia, cães, ARFI.

ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF REGIONAL LYMPH NODES IN BITCHES WITH MAMMARY NEOPLASMS

ABSTRACT - The incidence of mammary neoplasms in bitches has increased their diagnosis along with a survival of the animals and a complete evaluation of the mammarys and appendages is fundamental for the proper diagnosis. A characteristic of mammary neoplasms is a great capacity to develop regional metaphors and lymph nodes because they are responsible for the production of breasts, they play an important role in the dissemination of tumor cells, being a negative prognostic factor for the patients. The development of new techniques for lymph node detection and the preventive identification of positive contributions to patient survival. However, most of the methods used for conclusive diagnosis are invasive methods. (B-mode, Doppler in nuclei and Acoustic Radiation Force Impulse Elastography - ARFI), by the difference in the literature, reactive and metastatic measurements of malignancy (Ip, Doppler color and Elastography). Axillary lymph nodes (n = 96) and inguinal lymph nodes (n = 100) ipsilateral mammary chains of 100 bitches were reassessed by means of B-mode ultrasonography (length, height, short / long axis, shape, ecotexture and echogenicity), core Doppler (presence or absence of vascularization) and ARFI Elastography (stiffness, pattern, deformability, shear velocity and depth). The variables that obtained the significant difference have cut-off value, sensitivity, specificity, area over the curve and accuracy. The shear velocity obtained by ARFI elastography showed 95% sensitivity, 87% specificity and 90% accuracy in metastasis inguinal lymph nodes, with cutoff value > 2.5 m / s, and sensitivity 100%, specificity 94% and 90% accuracy, with cutoff value > 2.4 m / s in metastatic axillaries, proving to be an adequate and non-invasive method for the detection of lymph nodes with metastasis. Electrolytes, the presence of more rigid neoplastic structures, such as reactive ones with less stiffness (green areas) and as normal (bluish areas) less rigid than before. It was concluded that the evaluation of lymph nodes through elasticity. ARFI is an effective predictor for the detection of metastatic lymph nodes, either reactive or free. Thus, an inclusion of this examination in the veterinary clinic and oncology is recommended mainly because it is a noninvasive technique, innocuous and that can improve the prognosis of the patient.

Key-words: Neoplasm, lymphatic system, metastasis, ultrasonography, dogs, ARFI.

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Valores em percentagem das variáveis qualitativas avaliadas por diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) em linfonodos inguinais de cadelas com lesões mamárias.	17
Quadro 2. Média \pm DP de variáveis quantitativas avaliadas P diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) nos linfonodos inguinal de cadelas com lesões mamárias.	18
Quadro 3. Valores em percentagem das variáveis qualitativas avaliadas por diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) em linfonodos axilares de cadelas com lesões mamárias.	18
Quadro 4. Média \pm P de variáveis quantitativas avaliadas por diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) em linfonodos axilares de cadelas com lesões mamárias.	18
Quadro 5. Variáveis de desempenho preditivo (%) de diferentes métodos ultrassonográficos na determinação de metástase ou reatividade em linfonodos inguinal em cadelas.....	21
Quadro 6. Variáveis de desempenho preditivo (%) de diferentes métodos ultrassonográficos na determinação de metástase ou reatividade em linfonodos axilar em cadelas.	21

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Ilustração da cadeia mamária e linfática de cadelas	4
Figura 2: Imagem fotográfica da região peitoral de cadela com neoplasma mamário, com aplicação do azul patente para identificação do linfonodo axilar (Setor de Obstetrícia - Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal -2018).....	5
Figura 3. Imagem ultrassonográfica de linfonodo axilar normal de cadela com neoplasma mamário. Note a presença de estrutura hipoeoica (setas), com ecotextura homogênea e com medida de eixo curto/longo de 0,43 (Laboratório de Ultrassonografia na Reprodução Animal - Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal - 2018).....	8
Figura 4. Imagem ultrassonográfica de linfonodo axilar metastático de cadela com neoplasma mamário. Note a presença de estrutura com formato arredondado (seta), com ecotextura heterogênea e com medida de eixo curto/longo de 0,87, indicando malignidade (Laboratório de Ultrassonografia na Reprodução Animal - Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal - 2018).	9
Figura 5. Imagem ultrassonográfica em modo Doppler em cores de linfonodo axilar metastático de cadela com neoplasma mamário. Note a presença de estrutura com superfície irregular, ecotextura heterogênea e presença de neovascularização desorganizada (Laboratório de Ultrassonografia na Reprodução Animal - Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal - 2018).	10
Figura 6. Imagem ultrassonográfica modo-B de linfonodos loco-regionais (A) inguinal norma, (B) linfonodo regional metastático, note o formato alongado, (C) linfonodo axilar metastático, note a altura do axilar metastático em relação à imagem (D) linfonodo normal.....	19
Figura 7. Imagem ultrassonográfica do modo Doppler em cores. (A) linfonodo axilar normal sem presença de vascularização. (B) linfonodo axilar metastático com presença de neovascularização, (C) linfonodo inguinal normal sem presença de vascularização (D) linfonodo inguinal metastático com neovascularização.	19

Figura 8. Imagem da elastografia ARFI (A) linfonodo axilar normal (B) linfonodo inguinal normal, em elastograma (qualitativo) linfonodos homogêneos com velocidade em m/s (quantitativo). (C) linfonodo axilar reativo (D) linfonodo inguinal reativo em elastograma (qualitativo) linfonodos heterogêneos com velocidade em m/s (quantitativo), (E) linfonodo inguinal metastático (F) linfonodo inguinal metastático elastograma (qualitativo) com linfonodos heterogêneos com velocidade em m/s.20

Figura 9. Curvas ROC (Receiving operating Characteristic) que comparam a sensibilidade preditiva e 100- especificidades de diferentes métodos de ultrassonografia na determinação da metástase em linfonodos axilar e inguinal de cadelas afetadas por neoplasia mamária usando a classificação histopatológica como referência. * indicam diferença significativa ($P < 0,01$). A) linfonodo inguinal B) linfonodo axilar.21

LISTA DE ABREVIATURAS

Accur = acurácia

ARFI = Acoustic radiation force impulse

AUC = Área sob a curva

C/L = Relação eixo curto/ eixo longo

CAAF = citologia aspirativa por agulha fina

C = eixo curto

cm = centímetro

DP = desvio padrão

Esp = especificidade

Hard = mais rígidos

L = eixo longo

M1 = mamas torácicas craniais

M2 = mamas torácicas caudais

M3 = mamas abdominais craniais

M4 = mamas abdominais caudais

M5 = mamas abdominais inguinais

ROC = Receiving operating characterist

Sens = sensibilidade

Soft = menos rígidos

s = segundos

SWV = Valor médio da velocidade de cisalhamento

VC = Valor de corte

VTIQ = Virtual touch tissue imaging quantification

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o aumento na longevidade dos cães e a estreita relação com humanos contribuem para que vivam mais tempo, aumentando assim o número de doenças relacionadas a idade. Contudo deve-se também considerar que os avanços das técnicas de diagnóstico contribuem para a elevação das prevalências (WITHROW & VAIL, 2007). Em cadelas, as neoplasias mamárias representam em média 25 a 50% dos neoplasmas diagnosticadas (DALECK et al., 1998). Segundo alguns estudos, a prevalência de neoplasias malignas varia por regiões geográficas, sendo em média de 35% em países desenvolvidos (BOSTOCK, 1986). No Brasil, a taxa pode atingir até 70% (OLIVEIRA-FILHO et al., 2010).

A característica mais importante dos neoplasmas malignos é a capacidade de desenvolver metástase e, em relação aos nódulos mamários em cadelas, sua ocorrência pode chegar em até 50% (PLILIBERT, 2003; DE NARDI, 2004; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010), contribuindo como principal fator de mortalidade. Metástases são frequentemente identificadas em linfonodos regionais, pulmões, fígado, baço, e outros órgãos (DE NARDI et al., 2008; KLOPFLEISCH & GRUBER, 2009). O primeiro linfonodo da cadeia linfática que drena a região afetada pelo neoplasma é denominado linfonodo sentinela (WEAVER, 2010; CASSALI, 2014). A presença de células neoplásicas nos linfonodos regionais é um fator prognóstico negativo em animais afetados por neoplasmas mamários (PLILIBERT, 2003; HELLER et al., 2005; CHANG et al., 2005; MULAS et al., 2005).

A identificação de metástase nestas estruturas se baseia no exame histopatológico após exérese cirúrgica (CASSALI et al., 2014), embora o exame clínico, ultrassonográfico, radiológico e a citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), possam auxiliar na presunção de metástase. Até o momento estes métodos são considerados pouco acurados nos casos de micrometástases ou aglomerados de células neoplásicas (WEAVER, 2010).

Em cadelas, as complicações pós-operatórias relatadas em mulheres após a linfadenectomia são de baixa incidência e pouco descritas. Segundo “Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of canine mammary tumors”, o tratamento da

neoplasia mamária consiste em remover o neoplasma primário, as glândulas mamárias da cadeia ipsilateral e linfonodos regionais (CASSALI et al., 2011). Portanto, é necessário o conhecimento da drenagem linfática para a realização do procedimento cirúrgico e assim determinar um prognóstico. No entanto, embora seja recomendada a exérese dos linfonodos axilar e inguinal, a invasividade cirúrgica e as limitações da técnica não permitem a realização do procedimento em todos os casos. Por estes motivos, considera-se importante a detecção e identificação precoce de linfonodos com metástase no âmbito de melhorar o prognóstico, tratamento e sobrevida dos pacientes (PATSIKAS, 2006).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos morfofisiológicos dos linfonodos regionais da glândula mamária

As cadelas possuem cinco pares de glândulas mamárias identificadas no sentido cranial para caudal, sendo: torácicas craniais (M1), torácicas caudais (M2), abdominais craniais (M3), abdominais caudais (M4) e inguinais (M5), embora possam apresentar apenas quatro pares (ZUCCARI et al., 2002; MURPHY, 2008). As glândulas mamárias ficam dispostas em duas cadeias separadas, estendendo-se das regiões torácica à inguinal (SWAIN, 2007). O sistema linfático é um componente importante do sistema de drenagem sanguínea sendo composto de vasos linfáticos, linfonodos e linfa. Os linfonodos localizam-se em todo o corpo, estão envoltos de tecido adiposo e associados a grandes vasos sanguíneos. São estruturas reniformes, revestidas por uma cápsula delgada de musculatura lisa e fibras elásticas (HARDIE & PETRUS, 2007).

Em cadelas saudáveis, a circulação linfática promove a drenagem de glândulas homolaterais, e não existe contato direto entre as cadeias direita e esquerda. Todas as glândulas têm drenagem independente para o linfonodo regional. No entanto, as abdominais craniais são as únicas que drenam simultaneamente para o linfonodo axilar acessório e para os inguinais superficiais (ZUCCARI et al., 2002; MURPHY, 2008).

Em cadelas com neoplasmas mamários, a drenagem para linfonodos regionais depende da glândula mamária acometida. Em relação à M1, M2 e M3 a drenagem ocorre para o linfonodo axilar e eventualmente para os cervicais superficiais. M4 e M5 tem a drenagem para os linfonodos inguinais superficiais. Em alguns casos, a glândula tem drenagem dupla, indo ao linfonodo axilar e ao inguinal superficial, o que mostra heterogeneidade e plasticidade do sistema linfático (STAN et al., 2010). A drenagem para o linfonodo contralateral já foi descrita, ocorrendo devido à linfangiogênese induzida pela neoplasia. (SONREMO et al., 2013).

A via linfática assume papel importante, por ser o transportador de células neoplásicas e a mais comum via de metástase (PEREIRA et al., 2003; PATSIKAS et al., 2006). O comprometimento do linfonodo axilar em neoplasmas mamários é de

grande importância, pois se encontra próximo de outros centros linfáticos, como cervical superficial e torácico ventral (PEREIRA et al., 2003). A inspeção do linfonodo regional deve fazer parte da rotina de avaliação dos neoplasmas mamários em cadelas, pois a presença de metástase tem impacto no estadiamento neoplásico, na sobrevida e no tratamento a ser preconizado (CASSALI et al., 2014).

2.2 Linfonodo sentinela e classificação

Linfonodo sentinela é o primeiro a drenar um neoplasma, e por esta razão espera-se que seja o primeiro sítio a desenvolver metástase após disseminação linfática (PAZ et al., 2001; TUOHY et al., 2009).

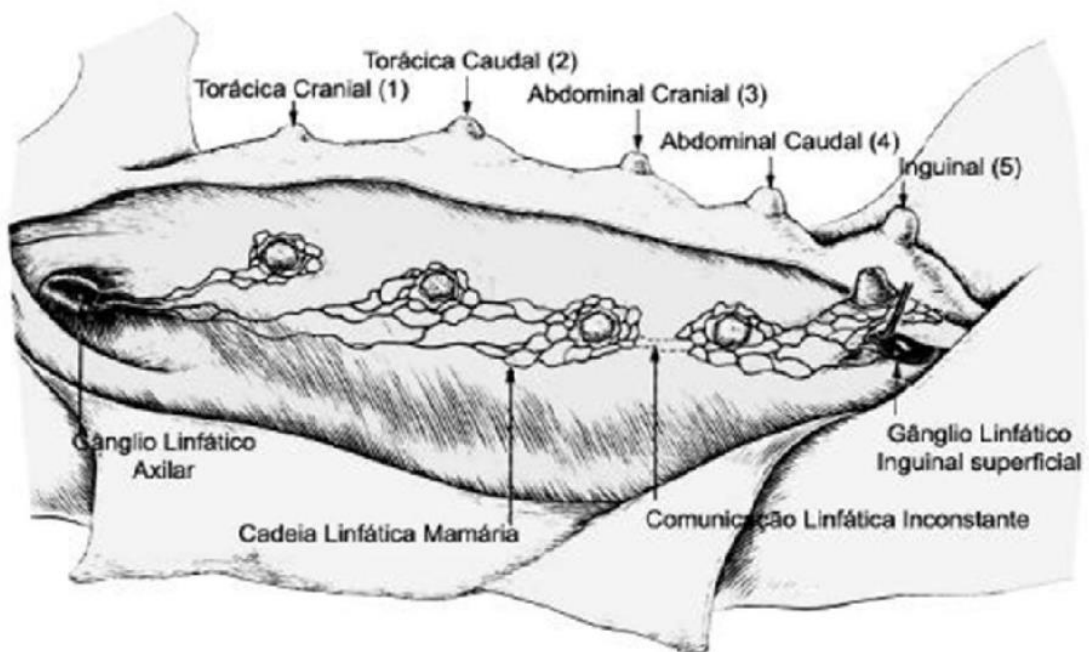


Figura 1. Ilustração da cadeia mamária e cadeia linfática de cadelas. Fonte: Queiroga e Lopes (2012).

Em mulheres, o uso do mapeamento linfático para identificação do linfonodo sentinela tem melhorado significativamente o tratamento do câncer de mama, pois determina uma abordagem terapêutica mais especializada (SONREMO et al., 2013). Neste sentido, as técnicas de estadiamento dos linfonodos em cadelas precisam ser

reconsideradas, uma vez que a avaliação dos linfonodos regionais passa ser essencial para o prognóstico e condutas terapêuticas (CASSALI et al., 2014).

O mapeamento, como se denomina a técnica para identificação transoperatória destas estruturas, consiste na detecção objetiva e individualizada dos linfonodos que drenam um neoplasma (SONREMO et al., 2013). Para este fim, utilizam-se diferentes tipos de corantes aplicados diretamente no tecido neoplásico ou peri-neoplásico, dentre estes, o azul patente é o único aprovado para uso em humanos e por tal motivo o mais utilizado na pesquisa e na clínica (Figura 1). Os benefícios de auxiliar a identificação do linfonodo sentinela ou realizar o mapeamento com corante são: facilitar a identificação dos nódulos linfáticos, minimizar as incisões cirúrgicas e aumentar a eficiência, especialmente quando avaliamos linfonodos axilares (SONREMO et al., 2013).



Figura 2. Imagem fotográfica da região peitoral de cadela com neoplasma mamário, com aplicação do azul patente para identificação do linfonodo axilar (Setor de Obstetrícia – Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal-2018).

Além do corante azul patente, o azul de metileno, iopamidol, o verde de indocianina (SOUZA et al., 2012), linfografia indireta utilizando óleo iodado como marcador (BRISSEOT & EDERY, 2016) e cintilografia (TUOHY & WORLEY, 2014) também podem ser utilizados para o mapeamento e identificação do linfonodo

sentinela. Após aplicação por via intradérmica, o azul patente é drenado pelo sistema linfático, permitindo a visualização da cadeia linfática regional durante o procedimento cirúrgico (EL KHATIB et al., 2011). A técnica de aplicação do corante é considerada de baixo custo e de fácil execução, sem necessidade de treinamento prévio, e pode ser aplicada com sucesso na rotina cirúrgica de pequenos animais (EL KHATIB et al., 2011).

Na rotina clínica de pequenos animais, linfonodos são submetidos à punção ou biópsia se estiverem alterados à palpação, o que leva a um estadiamento inapropriado. Em caninos as técnicas cirúrgicas para a excisão de neoplasmas são escolhidas de acordo com a facilidade de acesso e/ou presença de linfonodos palpáveis. O linfonodo inguinal geralmente é removido junto à mama inguinal enquanto o axilar raramente é retirado por estar localizado junto a importantes estruturas vasculares e nervosas (TUOHY et al., 2009).

Em mulheres com câncer de mama é preconizado que a condição do linfonodo axilar é o fator prognóstico mais importante e tem se mostrado repetidamente como indicador de sobrevida (GIULIANO et al., 1999). BUITRAGO et al. (2011) descrevem que cerca de 70% das pacientes com envolvimento de linfonodo axilar desenvolverão recidiva num prazo de 10 anos, comparado com 20% a 30% das pacientes com nódulo negativo. A identificação destes linfonodos é um desafio para o estadiamento, devido à incapacidade de visualização, o que resulta em falhas que podem levar a um tratamento pouco adequado, recorrência e metástase à distância.

Atualmente, é preconizado que em pacientes acometidos por massas na mama de mais de cinco centímetros de diâmetro seja realizado a excisão cirúrgica e análise histopatológica do linfonodo axilar (QUADROS, 2007; BOUGHEY, 2013). Considera-se que esta abordagem tem valor prognóstico e terapêutico, pois a identificação de células neoplásicas no linfonodo está relacionada com agressividade neoplásica e potencial de metástase à distância, respectivamente; possibilitando a redução de recorrência regional e à distância (PAULINELLI, 2017).

No geral, alterações ou complicações são observadas, como: seroma, linfedema, restrição dos movimentos do ombro, alteração de elevação da escápula, alterações sensitivas no membro superior e até indução de novos neoplasmas malignos como angiossarcomas, em mulheres e similarmente em cadelas

(PINHEIRO, 2003; PAULINELLI, 2017). Contudo, os dados na literatura são insuficientes para descrever alterações específicas em cadelas.

2.3 Avaliação dos linfonodos regionais em neoplasmas mamários

Em veterinária, a avaliação do paciente é estabelecida para a conduta adequada do diagnóstico e prognóstico de animais acometidos. Nesse contexto, a anamnese, o exame físico e as técnicas complementares de citologia, radiografia, ultrassonografia e histopatologia são necessários para identificação do neoplasma e o tratamento (MORRISON, 1998).

O exame físico das mamas consiste na palpação das cadeias mamárias e dos linfonodos regionais em busca de nódulos ou alterações no tamanho, forma e consistência. Informações quanto ao tempo de aparecimento e progressão da lesão, tratamento prévio e histórico reprodutivo são auxiliares (CASSALI et al., 2014). Após a palpação das mamas e dos linfonodos, a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) dos linfonodos pode ser empregada como parte complementar do diagnóstico. Na maioria das vezes, como já comentado os linfonodos regionais da cadeia mamária são submetidos à punção ou biópsia somente quando se encontram alterados à palpação, conduzindo a um estadiamento inapropriado, pois a palpação não possibilita a identificação de metástase (TUOHY et al., 2009; WILLIAMS & POCKER, 2003). Porém este exame apresenta uma alta taxa de resultados falsos negativos, principalmente quando à presença de micro metástases ou aglomerados de células neoplásicas (WEAVER, 2010).

A avaliação padrão ouro para o diagnóstico de metástase em linfonodos regionais é a análise histopatológica após exérese cirúrgica (QUEIROGA & LOPES, 2002). Os critérios de malignidade que podem ser considerados no exame são: células - grande densidade celular no esfregaço, com baixo grau de coesão e presença de células “nuas” em abundância; núcleo - variabilidade nas dimensões dos núcleos (anisocariose); padrões irregulares de distribuição de cromatina (granular ou reticular), figuras de mitose normais e anormais; nucléolo - presença de vários nucléolos no mesmo núcleo ou macronúcleolos (ALLEN, 1986). Contudo a técnica é invasiva (TUOHY et al., 2009) e o método não realizado em muitos casos. Em

contrapartida, alguns métodos diagnósticos não invasivos podem ser introduzidos na conduta de avaliação, como: o exame radiográfico que é utilizado na detecção de metástase à distância principalmente na cavidade torácica (FERGUSSON et al., 1995).

Em medicina, as características ultrassonográficas do linfonodo axilar e das glândulas mamárias estão bem definidas, como a forma, o contorno, o tamanho e arquitetura (JALES et al., 2005). Porém, em veterinária o exame ultrassonográfico geralmente é utilizado na pesquisa de metástase abdominal (NYMAN et al., 2006), trazendo poucas informações sobre avaliação destas estruturas loco-regionais nas cadelas acometidas.

O exame ultrassonográfico fornece informações importantes ao clínico sobre a arquitetura dos linfonodos, NYMAN et al. (2005) avaliaram por meio da ultrassonografia 318 linfonodos superficiais de 142 cães, usando transdutores de 7 a 14 MHz, e obtiveram informações importantes quanto a caracterização dos linfonodos, embora descreveram certa dificuldade na identificação dos linfonodos axilares e inguinais. Estas estruturas apresentam formato ovalado ou achatado, predominantemente hipoeico, com ecotextura homogênea e com contornos hiperecoicos bem definidos e, ocasionalmente, uma linha hiperecogênica central identificada na região do hilo (Figura 2) (FELICIANO et al., 2015).

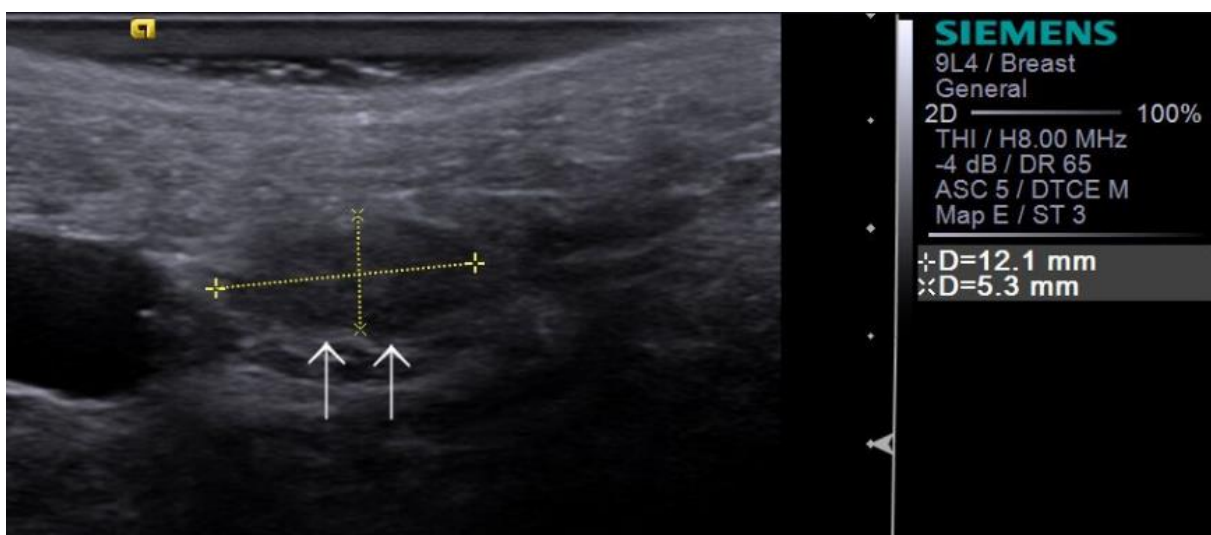
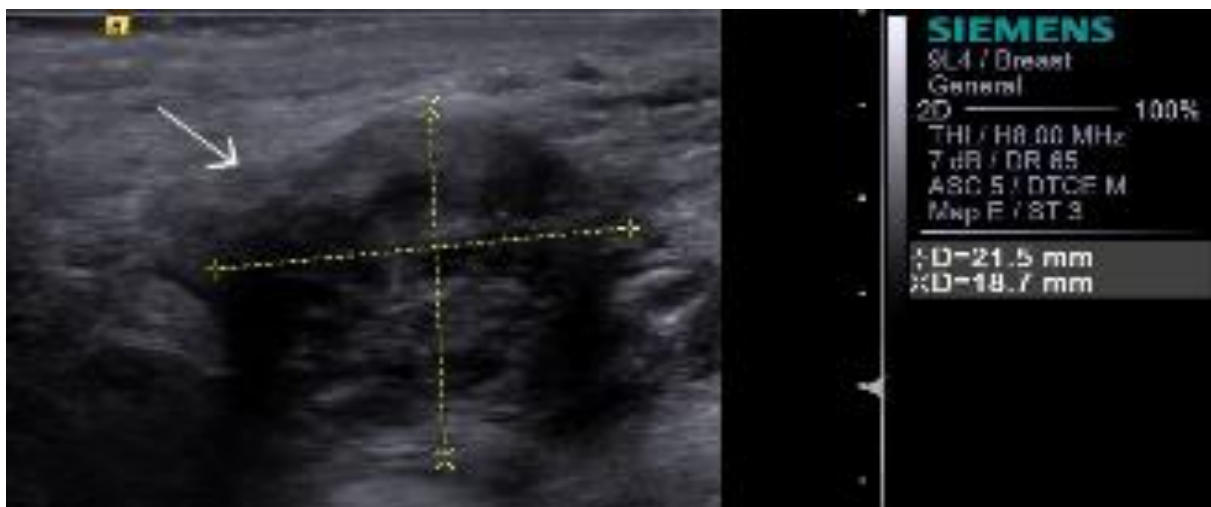


Figura 3. Imagem ultrassonográfica de linfonodo axilar normal de cadela com neoplasma mamário. Note a presença de estrutura hipoeicoica, com ecotextura homogênea e com medida de eixo curto/longo de 0,43 (Laboratório de Ultrassonografia na Reprodução Animal - Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal - 2018).

Ao avaliar tecidos anormais, o aspecto ultrassonográfico do linfonodo aumentado pode ser similar em um processo neoplásico, inflamatório ou infeccioso, sendo desta forma um parâmetro não utilizado na diferenciação de processos benigno ou maligno (SWARTE et al., 2011). De modo contrário, o formato do linfonodo pode ser considerado um valioso parâmetro na diferenciação entre características malignas e benignas (NYMAN & O'BRIEN, 2007). Geralmente, nos processos inflamatórios, os linfonodos tendem a aumentar de forma proporcional em todos os planos, mantendo o formato oval; já nos processos neoplásicos, tendem ao aumento desproporcional do eixo curto, tornando-se mais arredondados (CHAMMAS et al., 2004). O formato do linfonodo é calculado pela divisão do eixo curto (C) pelo eixo longo (L), sendo considerado ovalado quando a relação C/L for menor que 0,5 (Figura 2) e arredondado quando a relação C/L for maior que 0,5, ou seja, com tendência de malignidade (Figura 3) quando os valores forem superiores a 0,5 (FELICIANO et al., 2015).

Figura 4. Imagem ultrassonográfica de linfonodo axilar metastático de cadela com neoplasma



mamário. Note a presença de estrutura com formato arredondado, com ecotextura heterogênea e com medida de eixo curto/longo de 0,87, indicando malignidade (Laboratório de Ultrassonografia na Reprodução Animal - Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal - 2018).

As alterações na arquitetura interna dos linfonodos também podem sugerir metástase, principalmente quando há perda da visualização do hilo hiperecogênico central, com substituição por uma imagem difusamente hipoecogênica (FELICIANO et al., 2015). NYMAN et al. (2005) relatam que a infiltração de células neoplásicas pode causar irregularidades no contorno do linfonodo e que para características benignas, as estruturas normalmente apresentam contornos regulares.

Adicionalmente, quando se tem a presença de reação inflamatória, nota-se um espessamento da cortical difuso, com provável aumento do seu tamanho, mas mantendo o formato oval. Ato contínuo, os linfonodos com metastáse normalmente irão apresentar ecotextura heterogênea, devido à presença de áreas císticas, decorrentes de hemorragias e necrose tecidual (CARVALHO, 2004; CHAMMAS et al., 2004; NYMAN et al., 2005).

Já em relação à vascularização dos linfonodos, NYMAN et al. (2005) verificaram fluxo predominantemente hilar nos processos benignos e periférico para malignos. O linfonodo metastático, normalmente apresenta vascularização desorganizada, com distribuição periférica subcapsular, com vasos de arquitetura tortuosa e irregular (Figura 4) (NYMAN & O'BRIEN, 2007).

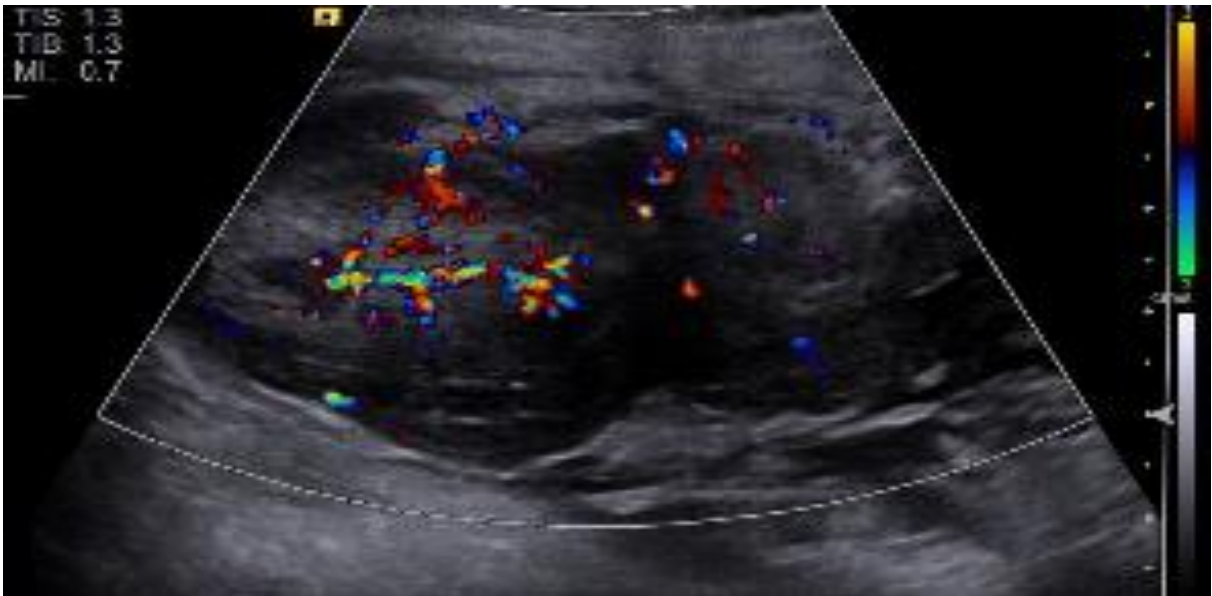


Figura 5. Imagem ultrassonográfica em modo Doppler em cores de linfonodo axilar com metastáse de cadela com neoplasma mamário. Note a presença de estrutura com superfície irregular, ecotextura heterogênea e presença de neovascularização desorganizada (Laboratório de Ultrassonografia na Reprodução Animal - Hospital Veterinário Unesp/Jaboticabal - 2018).

2.4 Elastografia ARFI

Este método ultrassonográfico utiliza o conceito de uma das mais antigas ferramentas da clínica médica, a palpação, na qual se avalia a forma e a rigidez do órgão de interesse (OPHIR, 2002).

A elasticidade é a propriedade de um corpo que o permite ser deformado quando sujeitos a uma força externa e possa retomar a sua forma original ou o tamanho, quando esta é removida. Essa deformação é inversamente proporcional à rigidez e ao tempo de reparo do tecido (GODDI et al., 2012).

A elastografia está sendo considerado um método muito promissor, que avalia a dureza dos tecidos, por meio da elasticidade tecidual. Desde então, vários métodos para avaliação da elasticidade tecidual têm sido propostos em elastografia (por compressão, acoustic radiation force impulse - ARFI e real-time shear velocity - RSV) (DUDEA et al., 2011).

O método ARFI é uma técnica de imagem segura e não invasiva, que fornece medidas quantitativas e qualitativas da rigidez dos tecidos. Para avaliação qualitativa, são utilizados impulsos acústicos curtos e de alta intensidade para deformar os elementos do tecido e criar um mapa estático (elastograma) de rigidez tecidual relativa. Esse método fornece mapeamento em escala de cinza que demonstra a rigidez relativa dos tecidos da região estudada, comparando-se com a imagem ultrassonográfica convencional correspondente. De maneira geral, as áreas mais claras representam os tecidos mais deformáveis do que as áreas escuras (GODDI et al., 2012).

Na avaliação quantitativa ARFI, é utilizado um impulso acústico primário em direção à região a ser examinada, o qual promove a formação de ondas de pressão em propagação, capaz de deformar os tecidos, ocorrendo à captação da velocidade de propagação das ondas de pressão (cisalhamento). A velocidade de propagação e atenuação das ondas estão relacionadas com a rigidez e viscoelasticidade do tecido, sendo que as ondas apresentam maior velocidade em tecidos rígidos (COMSTOCK, 2011).

Na medicina, a elastografia já tem sido utilizada principalmente para a identificação e diferenciação de neoplasmas mamários, diagnóstico de neoplasias prostáticas, monitoramento de lesões focais e fibróticas e no estudo das propriedades estruturais dos rins (SRINIVASAN et al., 2004). Já na veterinária, o uso da elastografia ARFI é recente e experimental, sendo utilizada também na avaliação de neoplasias mamárias em cadelas (FELICIANO et al., 2014a), padronização de valores de referência para avaliação hepática, renal e esplênica em caninos adultos (HOLDSWORTH et al., 2014), baço de gatos adultos (FELICIANO et al., 2014b), próstata e testículos de cães (FELICIANO et al., 2015) e rim de gatos (GARCIA et al., 2015).

Recentemente, foi descrita a aplicabilidade da elastografia por compressão na avaliação do tecido linfóide de caninos e felinos, para detecção de tecidos reativos e metastáticos em diferentes linfonodos os quais apresentaram aumento de rigidez (SEILER et al. 2017). Ainda não foi descrita a aplicação da elastografia ARFI na avaliação dos linfonodos em animais. Salienta-se que a técnica ARFI é mais precisa, pois é operador independente e fornece informações qualitativas da rigidez dos tecidos, diferentemente da elastografia por compressão que é operador dependente e seus valores podem variar de acordo com a profundidade das amostras e obesidade do paciente (MARONEZI et al. 2015; GARCIA et al. 2015).

3. HIPÓTESE

A elastografia ARFI permite a diferenciação de tecidos linfoides loco-regionais (linfonodo axilar e inguinal) benignos de malignos em cadelas com neoplasma mamário.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

O objetivo deste estudo é avaliar as características ecotexturais, vasculares e rigidez dos linfonodos axilares e inguinais de cadelas com neoplasmas mamários, por meio da ultrassonografia modo-B, Doppler e elastografia acoustic radiation force impulse (ARFI).

4.2 Objetivos específicos

Diferenciar os achados ultrassonográficos, vasculares e da rigidez de tecidos linfoides normais, reativos e neoplásicos.

Determinar a sensibilidade e especificidade das técnicas de imagem na avaliação linfoide nas cadelas acometidas.

Correlacionar os resultados obtidos dos linfonodos loco-regionais com o diagnóstico histopatológico das lesões linfoides.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da Faculdade de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária, UNESP - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal-SP, Brasil (protocolo nº 9.950/16).

Foi realizado estudo clínico desenvolvido entre agosto de 2016 e agosto de 2017, incluindo 100 cadelas com uma ou mais massas mamárias, trazidas por seus tutores para atendimento no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel", UNESP- Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal-SP, Brasil. Os tutores foram esclarecidos e assinaram um formulário de consentimento para inclusão do seu animal neste projeto.

Em todas as fêmeas caninas, um total de 96 linfonodos axilares e 100 linfonodos inguinais foram avaliados pela ultrassonografia foi realizada por um único e experiente ultrassonografista veterinário com transdutor linear 9.0 e equipamento ACUSON S2000 (Siemens, Munich, Germany). Cada estrutura linfática foi avaliada utilizando os diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, elastografia ARFI e Doppler colorido).

Tamanho (comprimento e altura), formato (alongados ou arredondados), margens e contornos (regulares ou irregulares), relação eixo curto/longo, ecotextura (homogênea ou heterogênea) e ecogenicidade (em relação ao tecido adjacente) foram avaliados ao modo-B. Adicionalmente, a presença e ausência de neovascularização dos linfonodos sentinelas foi determinada por meio do Doppler em cores.

As análises qualitativas e quantitativas foram realizadas utilizando o método VTIQ da ARFI (virtual touch tissue imaging quantification, 2D-SWE technique)¹⁸. A elastografia ARFI resultou em imagens com escala de cores (elastograma) que foi avaliado de acordo com a deformidade (deformável ou não deformável), de acordo com tons azulados correspondendo a tecidos menos rígidos (soft) e tons avermelhados como tecido mais rígidos (hard). Adicionalmente, a qualidade do exame foi avaliada por meio do próprio aparelho, no qual imagens homogêneas e esverdeadas indicam alta qualidade da técnica, enquanto imagens heterogêneas e amareladas, baixa qualidade. A avaliação quantitativa foi realizada pela obtenção da

velocidade de cisalhamento a partir do posicionamento do calliper sobre o parênquima do linfonodo avaliado. Quatro medidas de diferentes áreas do tecido foram selecionadas aleatoriamente e usadas para determinar o valor médio da velocidade de cisalhamento (SWV m/s).

As avaliações foram realizadas previamente à mastectomia da cadeia mamária acometida e exérese dos linfonodos sentinelas ipsilaterais, seguido da identificação histopatológica do tipo tumoral envolvido e linfonodos.

Por meio de histopatologia foram classificados como normais (sem alterações histopatológicas), reativos (presença de inflamação) e metastáticos (presença de células neoplásicas).

As variáveis ultrassonográficas qualitativas foram comparadas entre a classificação histopatológica dos linfonodos pelo teste Chi-quadrado, e as variáveis quantitativas pelo teste de ANOVA. Os parâmetros ultrassonográficos que apresentaram diferenças significativas ($p= 0,05$) entre a classificação histopatológica foram subsequentemente submetidos a uma análise de poder discriminativo através de curvas ROC e calculados valor de corte (VC), sensibilidade especificidade, área sob a curva (AUC) e acurácia, utilizando um modelo de regressão logística. Esta análise foi realizada com a ajuda do software R (RTM Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

6. RESULTADOS

Quanto a análise dos linfonodos, 100 cadelas com neoplasia mamária foram utilizadas para este estudo, das quais foram analisados e coletados 100 linfonodos inguinais e 96 linfonodos axilares. Quatro linfonodos axilares não foram removidos cirurgicamente, pois não foi possível sua identificação durante o procedimento, impossibilitando a avaliação histopatológica. Em relação aos neoplasmas mamários, foram classificados 44 diferentes tipos histopatológicos.

De 100 gânglios linfáticos inguinais: 30 (30%) foram histopatologicamente classificados como normais, 51 (51%) como reativos e 19 (19%) como metastáticos; e dos 96 linfonodos axilares: 33 (35%) foram classificados como normais, 54 (56%) como reativos e 9 (9%) como metastáticos. A avaliação ultrassonográfica foi realizada sem dificuldades, intercorrências ou efeitos colaterais. Os achados qualitativos e quantitativos das avaliações dos linfonodos inguinais estão resumidos nos Quadros 1 e 2, respectivamente, bem como para linfonodos axilares estão resumidos nos Quadros 3 e 4.

Quadro 1. Valores em porcentagem das variáveis qualitativas obtidas por diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) em linfonodos inguinais de cadelas com lesões mamárias.

Variáveis	Parâmetro	Normais	Reativo	Metastático	Valor P
Ultrassonografia modo-B					
Forma	Alongado (%)	80	31	22	0,6104
	Arredondado (%)	20	69	78	
Ecotextura	Homogêneo (%)	97	91	67	0,5017
	Heterogêneo (%)	3	9	33	
	Misto (%)	0	0	1	
Ecogenicidade	Hipoecóico (%)	97	98	89	0,2865
	Hiperecóico (%)	3	2	0	
	Misto (%)	0	0	11	
Ultrassonografia Doppler					
Vascularização	Periférica (%)	100	98	78	0,1537
	Central (%)	0	2	22	
ARFI Elastografia					
Elastograma	Hard (%)	10 ^a	15 ^a	67 ^b	0,0004*
	Soft (%)	90	85	33	
Homogeneidade	Homogêneo (%)	97 ^a	96 ^a	44 ^b	0,0009*
	Heterogêneo (%)	3	4	56	

*Considerado estatisticamente significativo pelo teste de Chi-quadrado, onde letras diferentes indicam significância entre os diagnósticos histopatológicos.

Quadro 2. Média \pm Desvio padrão de variáveis quantitativas avaliadas por diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) nos linfonodos inguinal de cadelas com lesões mamárias.

Parâmetro	Normais	Reativo	Metastático	Valor P
Ultrassonografia modo-B				
Comprimento (cm)	1,19 \pm 0,40 ^a	1,22 \pm 0,46 ^{ab}	1,53 \pm 0,49 ^b	0,0311*
Altura (cm)	0,45 \pm 0,15	0,43 \pm 0,16	0,54 \pm 0,24	0,1315
Relação eixo curto/longo	0,38 \pm 0,10	0,37 \pm 0,11	0,34 \pm 0,10	0,4286
Elastografia ARFI				
SWV (m/s)	1,91 \pm 0,44 ^a	2,29 \pm 0,19 ^b	2,99 \pm 0,64 ^c	<0,0001*
Profundidade (cm)	1,05 \pm 0,40	1,0 \pm 0,38	1,10 \pm 0,30	0,6075

cm: centímetros; s: segundos; m: metros; DP: desvio padrão; *Considerado estatisticamente significativo pelo teste de ANOVA, onde letras diferentes indicam significância entre os diagnósticos histopatológicos pelo teste de Tukey (P <0.05).

Quadro 3. Valores em porcentagem das variáveis qualitativas avaliadas por diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) em linfonodos axilares de cadelas com lesões mamárias.

Variável	Parâmetro	Normais	Reativo	Metastático	Valor P
Ultrassonografia Modo-B					
Forma	Alongado (%)	45	31	22	0,3322
	Arredondado (%)	55	69	78	
Ecotextura	Homogêneo (%)	18	9	33	0,0949
	Heterogêneo (%)	82	91	67	
	Misto (%)	0	0	0	
Ecogenicidade	Hipoecóico (%)	97	98	89	0,1981
	Hiperecóico (%)	3	2	0	
	Misto (%)	0	0	0	
Ultrassonografia Doppler					
Vascularização	Periférica (%)	91	98	78	0,3858
	Central (%)	9	2	22	
Elastografia ARFI					
Elastograma	Hard (%)	6 ^a	15 ^a	67 ^b	0,0005*
	Soft (%)	94	85	33	
Homogeneidade	Homogêneo (%)	100 ^a	96 ^a	44 ^b	0,0001*
	Heterogêneo (%)	0	4	56	

*Considerado estatisticamente significativo pelo teste de Chi-quadrado, onde letras diferentes indicam significância entre os diagnósticos histopatológicos.

Quadro 4. Média \pm DE de variáveis quantitativas avaliadas por diferentes métodos ultrassonográficos (modo-B, Doppler e elastografia ARFI) em linfonodos axilares de cadelas com lesões mamárias.

Parâmetro	Normais	Reativo	Metastático	Valor P
Ultrassonografia modo-B				
Comprimento (cm)	1,014 \pm 0,33	1,18 \pm 0,37	1,70 \pm 1,47	0,0733
Altura (cm)	0,50 \pm 0,23 ^a	0,61 \pm 0,26 ^{ab}	0,93 \pm 0,98 ^b	0,0143*
Relação eixo curto/longo	0,47 \pm 0,13	0,49 \pm 0,12	0,53 \pm 0,16	0,4724
Elastografia ARFI				
SWV (m/s)	1,87 \pm 0,27 ^a	2,30 \pm 0,35 ^b	3,02 \pm 0,50 ^c	<0,0001*
Profundidade (cm)	1,19 \pm 0,36	1,34 \pm 0,39	1,37 \pm 0,52	0,1989

cm: centímetros; s: segundos; m: metros; DP: desvio padrão; *Considerado estatisticamente significativo pelo teste de ANOVA, onde letras diferentes indicam significância entre os diagnósticos histopatológicos pelo teste de Tukey (P <0.05).

Quanto à ultrassonografia modo-B (Figura 5), apenas os parâmetros quantitativos de comprimento (linfonodo inguinal) e altura (linfonodo axilar) foram maiores em linfonodos metastáticos ($P < 0.05$). A ultrassonografia Doppler não revelou nenhuma característica preditiva de metástase dos linfonodos ($P > 0.05$) e não foi possível em nosso estudo distinguir o tipo de vascularização como hilar, periférico ou misto (Figura 6).

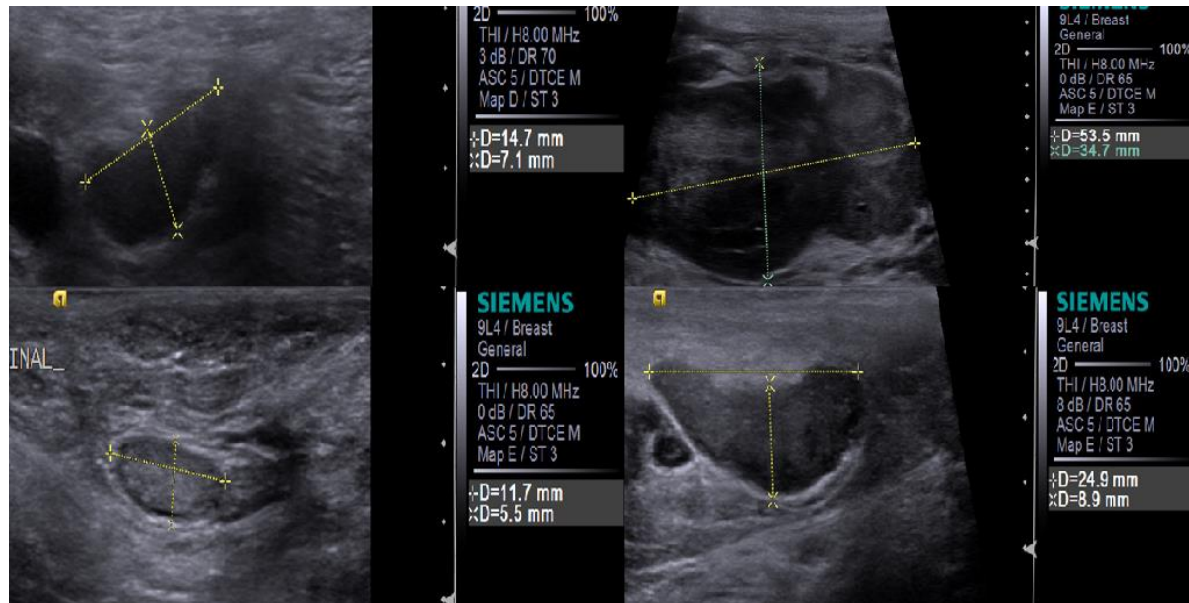


Figura 6. Imagem ultrassonográfica modo-B de linfonodos loco-regionais (A), linfonodo regional metastático, note o formato alongado. (B) inguinal normal, (C) linfonodo axilar metastático, note a altura do axilar metastático em relação à imagem (D) linfonodo normal.

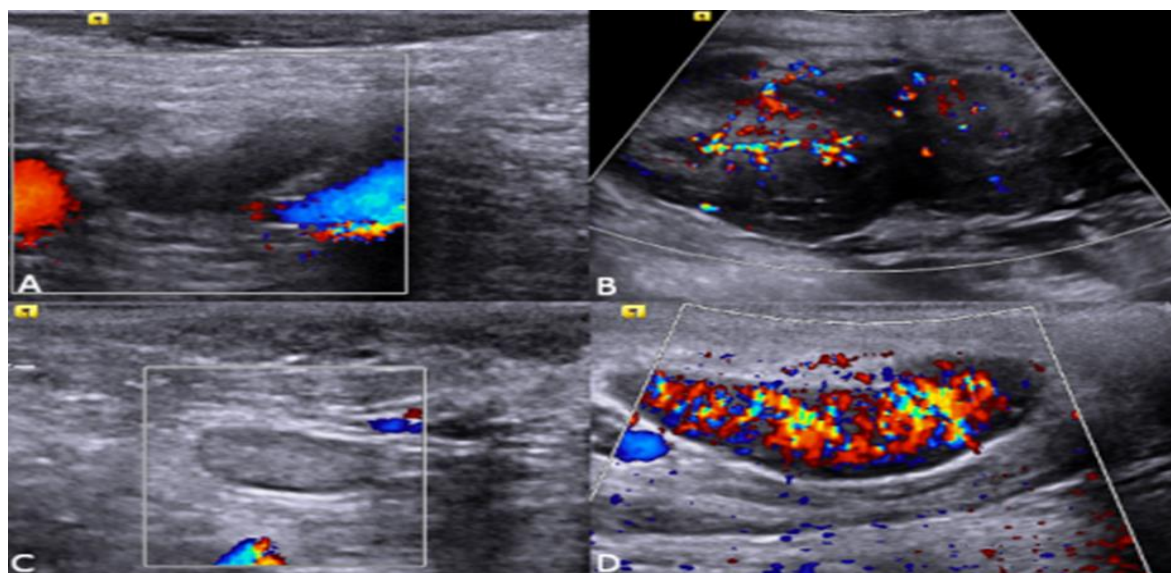


Figura 7. Imagem ultrassonográfica do modo Doppler em cores. (A) linfonodo axilar normal sem presença de vascularização. (B) linfonodo axilar metastático com presença de neovascularização, (C) linfonodo inguinal normal sem presença de vascularização (D) linfonodo inguinal metastático com neovascularização.

Parâmetros quali-quantitativos da elastografia ARFI demonstraram correlação dos achados com o diagnóstico histopatológico dos linfonodos axilar e inguinal. Ao elastograma, verificou-se que linfonodos com metástase se apresentaram com maior rigidez ($P < 0.01$) do que os linfonodos normais. A SWV foi maior ($P < 0.01$) em linfonodos axilares e inguinais metastáticos e reativos do que os classificados como normais (Figura 8).

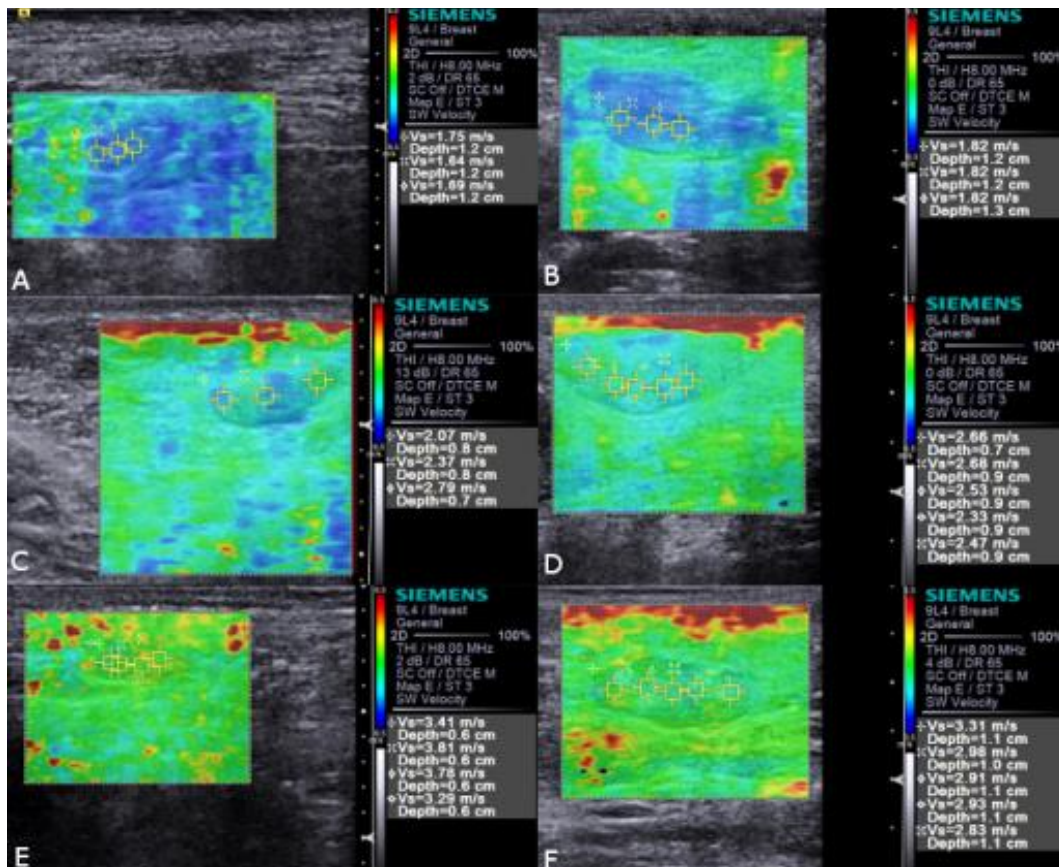


Figura 8. Imagem da elastografia ARFI (A) linfonodo axilar normal (B) linfonodo inguinal normal, em elastograma (qualitativo) linfonodos homogêneos com velocidade em m/s (quantitativo). (C) linfonodo axilar reativo (D) linfonodo inguinal reativo em elastograma (qualitativo) linfonodos heterogêneos com velocidade em m/s (quantitativo), (E) linfonodo inguinal com metástase (F) linfonodo inguinal com metástase ao elastograma (qualitativo) com linfonodos heterogêneos com velocidade em m/s.

As variáveis resultantes da análise de poder discriminativo (VC, sensibilidade, especificidade, AUC e acurácia) para a identificação de linfonodos metastáticos, reativos e sua associação, encontram-se definidas no Quadro 5 e 6. Já a representação gráfica do estudo comparativo das curvas ROC, que permitiu identificar à SWV como a variável mais aplicável para a discriminação dos linfonodos axilares e inguinais, metastáticos e reativos ($P < 0,01$) encontra-se na Figura 8.

Quadro 5. Variáveis de desempenho preditivo (%) de diferentes métodos ultrassonográficos na determinação de metástase ou reatividade em linfonodos inguinal em cadelas.

LINFONODO INGUINAL						
Parâmetro	Diagnóstico	VC	Sens%	Espec%	Accur%	AUC
Comprimento (cm)	Anormal	>1,12	59	47	52	56
	Metastático	>1,17	84	53	59	69
Vascularização	Anormal	Periférica	22	97	44	59
	Metastático	Periférica	26	86	75	55
SWV/ms	Reativo	>2,1	92	83	89	82
	Metastático	>2,5	95	87	90	92
	Anormal	>2,1	94	83	90	85
Elastografia	Metastático	Hard	53	83	58	87
Homogeneidade	Metastático	Heterogeneo	32	94	46	82

*VC=valor de corte, Sens%=sensibilidade, Espec%=especificidade, AUC%=acurácia.

Quadro 6. Variáveis de desempenho preditivo (%) de diferentes métodos ultrassonográficos na determinação de metástase ou reatividade em linfonodos axilar em cadelas.

LINFONODO AXILAR						
Parâmetro	Diagnóstico	VC	Sens%	Espec%	Accur%	AUC
Altura (cm)	Anormal	>0,48	71	60	68	67
	Metastático	>0,51	67	46	48	60
Vascularização	Anormal	Periférica	5	90	34	52
	Metastático	Periférica	18	95	86	60
SWV/ms	Reativo	>2,0	93	81	89	89
	Metastático	>2,4	100	94	90	99
	Anormal	>2,0	94	81	90	91
Elastografia	Metastático	Hard	67	89	86	69
Homogeneidade	Metastático	Heterogeneo	56	98	94	86

*VC=valor de corte, Sens%=sensibilidade, Espec%=especificidade, AUC%=acurácia.

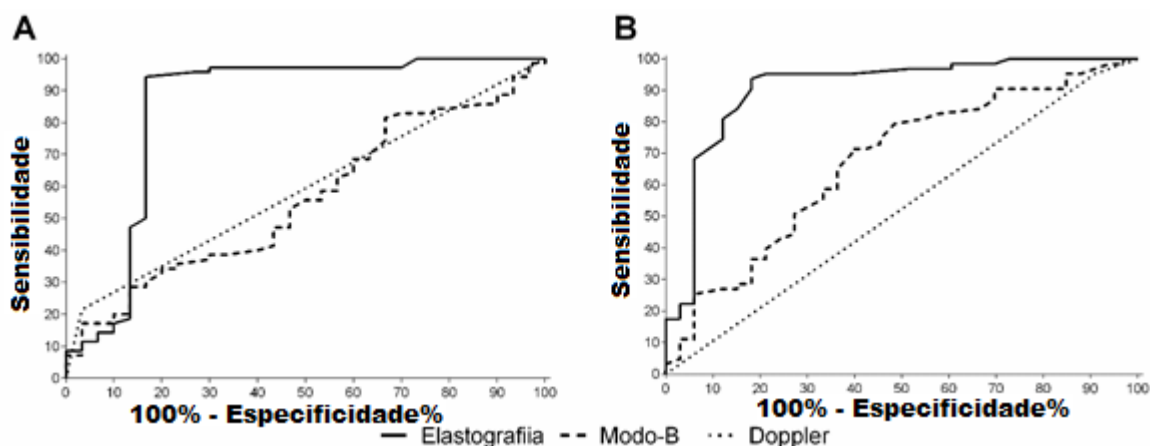


Figura 9. Curvas ROC (Receiving operating Characteristic) que comparam a sensibilidade preditiva e 100- especificidades de diferentes métodos de ultrassonografia na determinação da metástase em linfonodos axilar e inguinal de cadelas afetadas por neoplasia mamária usando a classificação histopatológica como referência. * indicam diferença significativa ($P < 0,01$). A) linfonodo inguinal B) linfonodo axilar

7. DISCUSSÃO

Baseado nos resultados obtidos, a elastografia ARFI demonstrou ser o método mais apropriado e acurado na detecção de metástases nos tecidos linfoides sentinelas. A velocidade de cisalhamento foi significativamente maior nos tecidos metastáticos, com variáveis do desempenho preditivo elevados. Este aumento da rigidez observado nos linfonodos metastáticos corrobora com a descrição literária em mulheres (TAMAKI et al. 2013), que descreve valor de corte para SWV > 1,44 m/s, sensibilidade 82,8% e especificidade 69,6% para linfonodos axilares metastáticos. Em nosso estudo, os valores preditivos foram maiores, assim como valor de corte para SWV > 2.5m/s, sensibilidade de 95%, especificidade de 87% e acurácia de 90% e para axilares metastáticos com valor de corte > 2.4 m/s, sensibilidade 100%, especificidade 94% e acurácia 90%, demonstrando ser o método mais adequado e não invasivo para diferenciação e diagnóstico de malignidade nos linfonodos acometidos em cadelas com neoplasmas mamários. Esta é a primeira descrição da utilização da ARFI na avaliação destes tecidos em cadelas.

Os achados obtidos ao elastograma foram semelhantes aos descritos por Choi et al. (2013) em linfonodos metastáticos de mulheres, com estruturas neoplásicas mais rígidas (áreas avermelhadas) que as reativas (áreas esverdeadas) e normais (áreas azuladas). Outrossim, nossos resultados corroboram com os resultados obtidos por Seiler et al. (2017), utilizando a elastografia por compressão e análise computacional das imagens em diferentes linfonodos de 51 pacientes caninos e felinos, os quais observaram que os tecidos malignos apresentam escores maiores para a rigidez tecidual. Este aumento de rigidez observado ao elastograma pelos tecidos metastáticos deve-se provavelmente à proliferação celular anormal e sua diferenciação em áreas de microcalcificação com deposição de tecidos relacionados à estruturação estromal do tecido maligno (NYMAN et al. 2007; MURAMOTO et al. 2011).

Quanto à deformação e homogeneidade, não foram observadas diferenças entre os tecidos, visto que os tecidos linfoides reativos e metastáticos podem apresentar variações parenquimatosas semelhantes e que influenciam nestas características (CASSALI et al. 2014).

É importante comentar que tais resultados obtidos pela elastografia ARFI na avaliação não invasiva dos linfonodos sentinelas pode auxiliar na escolha adequada da condução clínica de pacientes, principalmente para direcionar a retirada ou não do linfonodo axilar, visto que algumas pacientes manifestam edema e dor em membro torácico após a retirada do tecido linfoide, além de ser uma região delicada para qualquer procedimento pela complexidade dos tecidos adjacentes encontrados (TAMAKI et al. 2013; LI et al. 2017). Dessa forma, utilizando esta técnica diagnostica pode-se diminuir o risco de complicações pós-operatórias, e/ou exérese de linfonodo não comprometido, poupando o paciente de um trauma desnecessário (TAMAKI et al. 2013).

Por meio da ultrassonografia modo-B, parâmetros de comprimento (linfonodo inguinal) e altura (linfonodo axilar) foram maiores em tecidos metastáticos, demonstrando efetividade na diferenciação dos tecidos. Esses achados com os achados obtidos por Choi et al. (2011) em linfonodos axilares de mulheres e por Muramoto et al. (2011) em inguinais de cadelas com neoplasmas mamários. De acordo com Chammas et al. (2004), as estruturas linfoides tanto inflamatórias como neoplásicas tendem a aumentar seu tamanho, de forma proporcional em todos os planos em reativos e desproporcionais do eixo curto em metastáticos, semelhante ao observado em linfonodos axilares nas pacientes caninas do presente estudo.

Nesta pesquisa, o eixo curto /longo dos linfonodos não demonstrou diferença entre os tecidos avaliados, contrariando os estudos realizados em humanos por Vassallo et al. (1992) e em caninos por Nyman et al. (2005) e Muramoto et al. (2011). Estes autores verificaram valores maiores para tal medida em tecidos metastáticos, entretanto no estudo de Nyman et al. (2005) foram avaliadas outras estruturas linfoides e pacientes com condições patológicas variáveis, verificando aumento deste eixo em pacientes com linfomas. Muramoto et al. (2011) comentam que seus resultados não podem estabelecer padrões de referência, mesmo que demonstrem uma tendência, devido à grande variabilidade dentro do mesmo grupo de linfonodos estudados (desvios-padrão elevados em ambos os grupos). Tais observações reforçam a importância do nosso trabalho que demonstrou a ineficácia deste parâmetro na detecção de metástase em linfonodos sentinelas das pacientes caninas.

Os parâmetros modo-B qualitativos (ecogenicidade e ecotextura) não demonstraram efetividade na diferenciação do tecido linfoide metastático, corroborando com a literatura (NYMAN et al. 2005; NYMAN et al. 2007; MURAMOTO et al, 2011). A presença de áreas de necrose, liquefação ou hemorrágica, ou áreas que entremeiam tecido normal e com alterações tumorais, microcalcificações e calcificações grosseiras (CHAMMAS et al. 2004; NYMAN et al. 2004) promovem uma variabilidade tecidual nos linfonodos sentinelas, possibilitando a visualização de ecotextura heterogênea nos tecidos avaliados (MURAMOTO et al. 2011; NYMAN et al. 2007). Quanto à ecogenicidade, as variações podem ser observadas em tecidos malignos e não metastáticos, assim como descrito por Stavros (2006) em mulheres. Este comenta, por exemplo, que uma redução da ecogenicidade pode estar relacionada ao aumento de celularidade e é observada em hiperplasia linfoide.

A detecção de vascularização por meio do Doppler em cores não possibilitou a diferenciação de metástase nos tecidos linfoides das pacientes caninas. As variações de vascularização em tecidos metastáticos e não neoplásicos deve-se provavelmente a fatores inflamatórios que podem ocorrer nos tecidos sentinelas, promovendo fluxos detectáveis em linfonodos reativos e vascularizações pouco evidentes ou inexistentes devido aos focos isquêmicos ou de necrose em linfonodos com metastases (MURAMOTO et al. 2011; NYMAN et al. 2007).

8. CONCLUSÃO

A partir dos resultados deste estudo, concluímos que a ultrassonografia modo-B pode contribuir para predição de metástase dos linfonodos, com moderada especificidade e sensibilidade. Já a SWV certifica-se como um excelente recurso, com elevada acurácia para diferenciação de linfonodos normais, reativos e metastáticos em cadelas com lesões mamárias.

Recomenda-se a inclusão da elastografia ARFI na avaliação de paciente oncológicos por ser uma técnica de rápida execução, não invasiva, livre de complicações, com elevada sensibilidade, especificidade e acurácia, capaz de auxiliar na conduta cirúrgica dos pacientes oncológicos.

9. REFERÊNCIAS

BOUGHEY, J. C.; SUMAN, V. J.; MITTENDORF, E. A.; AHRENDT, G. M.; WILKE, L. G.; TABACK, B.; LEITCH, M.; KUERER, H. M.; BOWLING, M.; FLIPPOMORTON, T. S.; BYRD, D. R.; OLLILA, D. W.; JULIAN, T. B.; MCLAUGHLIN, S. A.; MCCALL, L.; SYMMANS, F.; LE-PETROSS, H. T.; HAFPTY, B. G.; BUCHHOLZ, T. A.; NELSON, H.; HUNT, K. K. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 14, p. 1455-1461, 2013.

BRISSOT, H. N.; EDERY, E. G. Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, Medford, v. 15, n. 3, p. 740-754, 2016.

BUITRAGO, F.; UEMUR, G.; SENA, M. C. F. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Comunicação em Ciência da Saúde**, Distrito Federal, v. 22, p. 69-81, 2011.

CARVALHO, C. F. Ultrassonografia em linfonodos. In: _____. **Ultrassonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. cap. 13, p. 175-179.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; NARDI, A. B. DE; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A. C.; ESTRELA-LIMA, A.; ALESSI, A. C.; DALECK, C. R.; SALGADO, B. S.; FERNANDES, C. G.; SOBRAL, R. A.; AMORIM, R. L.; GAMBA, C. O.; DAMASCENO, K. A.; AULER, P. A.; MAGALHÃES, G. M.; SILVA, J. O.; RAPOSO, J. B.; FERREIRA, A. M. R.; OLIVEIRA, L. O.; MALM, C.; ZUCCARI, D. A. P. C.; TANAKA, N. M.; RIBEIRO, L. R.; CAMPOS, L. C.; SOUZA, C. M. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors – 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, Botucatu, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

CASSIDY, J.; BISSETT, D.; SPENCE-OBE, R. A. J. (Ed.). **Pathology of cancer in Oxford handbook of oncology**. Oxford: Oxford University Press, 2002. p. 37-48

COMSTOCK, C. Ultrasound elastography of breast lesions. **Ultrasound Clinics**, Maryland Heights, v. 6, p. 407-415, 2011.

CHAMMAS, M. C.; SAITO, O. C.; JULIANO, A. G.; MARCELINO, A. S. Z.; CERRI, G. G. Linfonodos cervicais: um dilema para o ultrassonografista. **Radiology Brazilian**, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 357-364, 2004.

CHOI, J. J.; KANG, B. J.; KIM, S. H.; LEE, J. H.; JEONG, S. H.; YIM, H. W.; SONG, J. S.; JUNG, S. S. Role of sonographic elastography in the differential diagnosis of axillary lymph nodes in breast cancer. **Journal Ultrasound Medicine**, Malden, v. 30, p. 429–436, 2011.

DALECK, C. R.; FRANCESCHINI, P. H.; ALESSI, A. S.; SANTANA AE, MARTINS MIM Aspectos Clínico e Cirúrgicos do Tumor Mamário Canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 28, n. 1, p. 95-100, 1998.

DUDEA, S. M.; GIURGIU, C. R.; DUMITRIU, D.; CHIOREAN, A.; CUIREA, A.; COMAN, I. Value of ultrasound elastography in the diagnosis and management of prostate carcinoma. **Medical Ultrasonography**, Cluj-Napoca, v. 13, p. 45-53, 2011.

DE NARDI, A. B. **Expressão da ciclooxygenase-2 nas neoplasias de mama em cadelas (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758)**. 2004. 54 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2004.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S.; FERNANDES, S. C. Neoplasias 477 mamárias. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 25, p. 372-383.

EL KHATIB, E. M.; PIRES, P. F. T. A.; LIMA, A. F. K. T.; REPETTI, C. S. F.; FRANCO, R. P.; HATAKA, A. Uso do azul de metileno na identificação do linfonodo sentinela em cadelas com neoplasias mamárias. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 18, n. 2, p. 60-65, 2011.

FELICIANO, M. A. R.; GARCIA, P. H. S.; VICENTE, W. R. R. Introdução à Ultrassonografia. In: FELICIANO, M. A.; CANOLA, J. C.; VICENTE, W. R. R. **Diagnóstico por Imagem em Cães e Gatos**. São Paulo: MedVet, 2005. v. 1. p. 53-57.

FELICIANO, M. A. R.; MARONEZI, M. C.; PAVAN, L.; CASTANHEIRA, T. L.; SIMÕES, A. P. R.; CARVALHO, C. F.; CANOLA, J. C.; T. L. CASTANHEIRA, A. P. R.; SIMÕES, C. F.; CARVALHO, J. C.; CANOLA, W. R. R.; VICENTE, W. R. R. ARFI elastography as complementary diagnostic method of mammary neoplasm in female dogs – preliminary results. **Journal of Small Animal Practice**, Chichester, v. 55, n. 10, p. 504-508, 2014a.

FELICIANO, M. A. R.; MARONEZI, M. C.; CRIVELLENTI, L. Z.; CRIVELLENTI, S. B.; SIMÕES, A. P. R.; BRITO, M. B. S.; GARCIA, P. H. S.; VICENTE, W. R. R. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography of the spleen in healthy adult cats – a preliminary study. **Journal of Small Animal Practice**, Chichester, v. 56, n. 3, p. 180-183, 2014b.

FELICIANO, M. A. R.; USCATEGUI, R. A. R.; MARONEZI, M. C.; SIMÕES, A. P. R.; SILVA, P.; GASSER, B.; PAVAN, L.; CARVALHO, C. F.; CANOLA, J. C.; VICENTE, W. R. R. Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. **Plos One**, San Francisco, v. 12, n. 5, p. e0178143, 2017.

FELICIANO, M. A. R.; CANOLA, J. C.; VICENTE, W. R. R. **Diagnóstico por imagem em cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2015.

FERGUSON, H. R. Canine mammary gland tumours. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Amsterdam, v. 15, p. 501-511, 1985.

GIULIANO, A. E. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Annals of Surgery**, Filadélfia, v. 220, n. 3, p. 391-401, 1994.

GARCIA, P. H. S.; FELICIANO, M. A. R.; CARVALHO, C. F.; CRIVELLENTI, L. Z.; MARONEZI, M. C.; ALMEIDA, V. T.; USCATEGUI, R. R.; VICENTE, W. R. R. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography of kidneys in healthy adult cats: preliminary results. **Journal of Small Animal Practice**, Chichester, v. 56, n. 8, p. 505-509, 2015.

GIULIANO, A. E. **Tratado de ginecologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

GODDI, A.; BONARDI, M.; ALESSI, S. Breast elastography: a literature review. **Journal of Ultrasound**, Heidelberg, v. 15, n. 3, p. 192-198, 2012.

HARDIE, R. J.; PETRUS, D. J. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2007.

HELLER, D. A.; CLIFFORD, C. A.; GOLDSCHMIDT, M. H.; HOLT, D. E.; SHOFER, F. S.; SMITH, A.; SORENMO, K. U. Cyclooxygenase-2 expression is associated with histologic tumor type in canine mammary carcinoma. **Veterinary Pathology**, Califórnia, v. 42, n. 6, p. 776-780, 2005.

HOLDSWORTH, A.; BRADLEY, K.; BIRCH, S.; BROWNE, W. J.; BARBERET, V. Elastography of the normal canine liver, spleen and kidneys. **Veterinary Radiology Ultrasound**, Hoboken, v. 55, n. 6, p. 620-627, 2014.

INIC, Z. ; ZEGARAC, M.; INIC, M.; MARKOVIC, I.; KOZOMARA, Z.; DJURISIC, I.; INIC, I.; PUPIC, G.; JANCIC, S. Difference between Luminal A and Luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic. **Clinical Medicine Insights Oncology**, London, v. 11, n. 8, p. 107-111, 2014.

JALES, R. M.; MARUSSI, E. F.; ANDRADE, K. C.; DERCHAIN, S. F. M. Desempenho da ultrassonografia na detecção das metástases em linfonodos axilares em mulheres com câncer de mama. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetricia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 9, p. 534-40, 2005.

JENSEN-JAROLIM, E., FAZEKAS, J., SINGER, J., HOFSTETTER, G., OIDA, K., MATSUDA, H., TANAKA, A. Crosstalk of carcino embryonic antigen and transforming growth factor- β via their receptors: comparing human and canine cancer. **Cancer Immunol Immunother**, Heidelberg, v. 64, p. 531–537, 2015.

KLOPFLEISCH, R.; GRUBER, A. D. Differential expression of cell cycle regulators p21, p27 and p53 in metastasizing canine mammary adenocarcinomas versus normal 503 mammary glands. **Research in Veterinary Science**, Roma, v. 87, n. 1, p. 91-96, 2009.

LI, X.; XU, H.; XU, LI, D.; HE, Y.; YUE, W.; XU, J.; LIU, B.; SUN, L.; FANG, L. A Risk Model based on Ultrasound, Ultrasound Elastography, and Histologic Parameters for predicting axillary lymph node metastasis in Breast invasive ductal carcinoma. **Scientific Reports**, [S.I.], v. 7, n. 3029, 2017. Não paginado.

MARONEZI, M. C.; FELICIANO, M. A. R.; CRIVELLENTI, L. Z.; SIMÕES, A. P. R.; BARTLEWSKI, P. M.; GILL, I.; CANOLA, J. C.; VICENTE, W. R. R. Acoustic radiation force impulse elastography of the spleen in healthy dogs of different ages. **Journal Small Animal Practice**, v.56, p. 393-397, 2015.

MELO, A. F.; BANDEIRA; PAULINELLI, R.; RAHAL, R. M. S.; LUCATO, M.; T.; MOREIRA, M. A. R.; VILELA, M. H. T.; FREITAS JUNIOR, R. Estudo randomizado prospectivo comparando o azul patente ao azul de metileno para a detecção do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 63, n. 2, p. 118-123, 2017.

MORRIS, J.; DOBSON, J. M. Mammary gland. In: MORRIS, J. **Small animal oncology**. Oxford: Wiley Publicatin, 2001. p. 184-191.

MORRISSON, W. B. Canine and feline mammary tumors. In: _____. **Câncer in dogs and cats: medical and surgical treatment**. 2. ed. Baltimore: Willians & Wilkins, 1998. Cap. 39, p. 591-598.

MURAMOTO, C.; MURAMOTO, C.; STERMAN, F. A.; HAGEN, S. C. F.; PINTO, B. C. F. A. C.; OLIVEIRA, C. M.; FAUSTINO, M.; TALIB, M. S. F.; TORRES, L. N. Avaliação ultrassonográfica de linfonodos na pesquisa de metástases de neoplasia mamária em cadelas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropedica, v. 31, p. 1006-1013, 2011.

MURPHY, S. Mammary tumors in dogs and cats. **In practice**, London, v. 30, p. 334-339, 2008.

NYMAN, H. T.; KRISTENSEN, A. T.; FLAGSTAD, A.; MCEVOY, F. J. A review of the sonographic assessment of tumor metastases. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, v. 45, p. 438–448, 2004.

NYMAN, H. T.; ANNEMARIE, T.; KRISTENSEN, I. B.; SKOVGAARD, M.; FINTAN, J. M. Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using grayscale B-mode, color low mapping, power, and superficial Doppler ultrasonography: a multivariate study. **Veterinary Radiology Ultrasound**, Hoboken, v. 46, p. 404-410, 2005.

NYMAN, H. T.; KRISTENSEN, A. T.; LEE M. H.; MARTINUSSEN, T.; FINTAN, J. M. Characterization of canine superficial tumors using gray-scale B mode, color flow mapping, and spectral doppler ultrasonography--a multivariate study. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, v. 47, n. 2, p. 192-198, 2006.

NYMAN, H. T.; NIELSENO, L.; MCEVOY, F. J.; LEE, M. F.; MARTINUSSEN, T.; HELLMÉN, E.; KRISTENSEN, A. T. Comparison of B-mode and Doppler ultrasonografic findings with histologic lymph nodes in dogs. **American Journal Veterinary Research**, Schaumburg, v. 67, p. 978-984, 2006.

NYMAN, H. T.; O'BRIEN, R. T. The sonographic evaluation of lymph nodes. **Clinical Techniques Small Animal Practice**, Amsterdam, v. 22, p. 128-137, 2007.

OLIVEIRA FILHO, J. C.; KOMMERS, G. D.; MASUDA, E. K.; MARQUES, B. M. F. P. P.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropedica, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

OPHIR, J.; ALAM, S. K.; GARRA, B. S.; KALLEL, F.; KONOFAGO, E. E.; KROUSKOP, T.; MERRITT, C. R.; RIGHETTI, R.; SOUCHON, R.; SRINIVASAN, S.; VARGHESE, T. "Elastography: Imaging the elastic Properties of soft Tissues with ultrasound". **Journal Medical Ultrasonics**, Tokio, v. 29, n. 4, p. 155-171, 2002.

PATSIKAS, M. N.; KARAYANNOPOULOU, E.; KALDRYMIDOY, L. G. The Lymph Drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. **Anatomia, Histologia, Embriologia**, Berlin, v. 34, n. 4, p. 228–234, 2006.

PATSIKAS, M. N.; DESSIRIS, A. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. **Anatomia, Histologia, Embriologia**, Berlin, v. 35, p. 228–234, 2006.

PAZ, W. A.; PAIM, S. P.; MELLO, G. L. Biópsia de linfonodo sentinela – experiência clínica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 3, p. 303-308, 2001.

PEREIRA, C. T.; RAHAL, S. C.; CARVALHO, B. J. C.; RIBEIRO, A. A. C. M. Lymphatic Drainage on Healthy and Neoplastic Mammary Glands in Female Dogs: Can it really be altered? **Anatomia, Histologia, Embriologia**, Berlin, v. 32, p. 282–290, 2003.

PHILIBERT, J. C.; SNYDER, P. W.; GLICKMAN, N.; GLICKMAN, L.; KNAPP, D.; WATERS, D. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Medford, v. 17, p. 102–106, 2003.

PINHEIRO, L. G. P.; MORAES, M. O.; SOARES, A. H.; LOPES, A. J. T.; NAGUERE, M. A. S. P.; GONDIM, F. A. L.; BRANDÃO, C. B.; NASCIMENTO, D. C. H. N.; SOARES, J. P. H.; SILVA, J. M. M. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 18, n. 6, p. 514-517, 2003.

QUADROS, L. G. A.; GEBRIM, L. H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 158-164, 2007.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. In: CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, 1., 2002, Oeiras, Pl. **Anais...** Oeiras: Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, p. 183-190, 2002.

ROCKSON, S. G. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, Sand Diego, v. 52, n. 10, p. 799-806, 2008.

SEILER, G. S.; GRIFFITH, E. Comparisons between elastographic stiffness scores for benign versus malignant lymph nodes in dogs and cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 59, p. 79-88, 2017.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumours. **Veterinary Clinics of Small Animal Practice**, Amsterdam, v. 33, p. 573-596, 2013.

SOUZA, F. W. Linfadenectomia laparoscópica em cadela com neoplasia mamária. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 43, p. 750-753, 2013.

SRINIVASAN, S.; KROUSKOP, T.; OPHIR, J. A quantitative comparison of modulus images obtained using nanoindentation with strain elastograms. **Ultrasound in Medicine and Biology**, Philadelphia, v. 30, p. 899-914, 2004.

STAN, F.; GUDEA, A.; CHIRILEAN, I.; DAMIAN, A.; PAPUC, I.; DEZDROBITU, C.; ILEANA, B. I. Identifying the lymphatic vascular model of the mammary gland in bitches. **Lucrări Stiințifice Medicină Veterinară**, [S.l.], v. 43, n. 2, p. 356, 2010.

STAVROS, A.T. **Ultrassonografia da mama**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 783-822, 2006.

SWAIN, S. F. Enxertos cutâneos. In: _____. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Manole, 2007. p. 274-338.

SWARTE, M.; ALEXANDER, K.; RANNOU, B.; DANJOU, M. A.; BLOND, L. B. Comparison of sonographic features of benign and neoplastic deep lymph nodes in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Harrisburg, v. 52, n. 4, p. 451-456, 2011.

TAMAKI, K.; TAMAKI, N.; KAMADA, Y.; UEHARA, K.; MIYASHITA, M.; CHAN, S. M. M.; ISHIDA, T.; OHUCHI, N.; SASANO, H. Non-invasive evaluation of axillary lymph

node status in breast cancer patients using shear wave elastography. **The Journal Experimental Medicine**, New York, v. 231, p. 211–216, 2013.

TOZAKI, M.; ISOBE, S.; YAMAGUCHI, M.; OGAWA, Y.; HOMMA, K.; SAITO, M.; JOO, C.; FUKUMA, E. Ultrasonographic elastography of the breast using acoustic radiation force impulse technology: preliminary study. **Journal of Radiology**, Maryland Heights, v. 29, p. 452–456, 2011.

TUOHY, J. L.; MILGRAM, J.; WORLEY, D. R.; DERNELL, W. S. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. **Veterinary and Comparative Oncology**, Medford, v. 7, n. 2, p. 81–91, 2009.

VASSALLO, P.; WERNECKE, K.; ROOS, N.; P E PETERS, P. E. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high- resolution US. **Radiology**, Oak Brook, v.183, p. 215–220, 1992.

WEAVER, D. L.; KRAG, D. N.; ASHIKAGA, T.; SETH, P.; HARLOW, M. D.; MAUREEN O'CONNELL, M. S. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. **Cancer**, Hoboken, v. 88, p. 1099–1107, 2010.

WILLIAMS, L. E.; PACKER, R. A. Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Berlin, v. 222, n. 9, p. 1234–1236, 2003.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small animal clinical oncology**. St. Louis: Elsevier, 2007.

WOJCINSKI, S.; DUPONT, J.; SCHMIDT, W.; CASSEL, M.; HILLEMANN, P. Real-time ultrasound elastography in 180 axillary lymph nodes: elasticity distribution in healthy lymph nodes and prediction of breast cancer metastases. **BMC Medical Imaging**, Leawood, v. 12, p. 35, 2012.

YOUK, J. H.; SON, E. J.; KIM, J. A.; GWEON, H. M. Pre-operative evaluation of axillary lymph node status in patients with suspected breast cancer using shear wave elastography. **Ultrasound in Medicine and Biology**, Philadelphia, v. 43, p. 1581–1586, 2017.

YOUL, P. H.; BAADE, P. D.; AITKEN, J. F.; CHAMBERS, S. K.; TURRELL, G.; PYKE, C. A. multilevel investigation of inequalities in clinical and psychosocial outcomes for women after breast cancer. **BMC Cancer**, London, v. 11, p. 1-8, 2011.

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 54, n. 6, p. 586-591, 2002.

APÊNDICE 1 – Tipos de neoplasmas e número de metastases encontradas em linfonodos.

Diagnóstico	Número de Casos	Metástase em Linfonodo Axilar	Metástase em Linfonodo Inguinal
Adenoma basalóide	4	0	0
Adenoma papilar	2	0	0
Adenoma papilar ductal	1	1	1
Adenoma sebáceo	5	0	0
Adenoma tubular	10	2	2
Adenomioepitelioma	11	1	0
Adenomioepitelioma maligno grau I	13	1	3
Carcinoma cribiforme	1	1	1
Carcinoma de células escamosas mamário	1	0	1
Carcinoma em tumor misto grau I	51	2	6
Carcinoma em tumor misto grau II	10	1	1
Carcinoma em tumor misto grau III	4	4	0
Carcinoma in situ ductal baixo grau	2	0	0
Carcinoma in situ lobular	1	1	1
Carcinoma in situ lobular invasivo	4	0	1
Carcinoma in situ lobular não invasivo	19	1	1
Carcinoma lobular grau I	2	0	1
Carcinoma micropapilar invasivo	2	1	1
Carcinoma micropapilar invasivo	3	3	1
Carcinoma papilar grau I	3	0	1

Carcinoma papilar grau II	4	0	1
Carcinoma papilar invasivo grau I	1	0	0
Carcinoma papilar invasivo grau II	3	0	0
Carcinoma sebáceo	1	1	1
Carcinoma sólido grau III	4	1	3
Carcinoma tubular grau I	20	0	1
Carcinoma tubular grau II	4	0	0
Carcinossarcoma	3	1	2
Cisto apócrino	1	0	0
Cisto epidérmico	1	1	0
Cisto folicular	1	0	0
Esferulose colagenosa	1	0	0
Fibrossarcoma cutâneo grau III	2	1	0
Hemangiossarcoma cutâneo	1	0	0
Hematoma apócrino	1	0	0
Mastite crônica	2	1	0
Mastocitoma cutâneo	2	0	0
Mastocitoma grau III	3	0	3
Melanocitoma	2	0	1
Melanoma juncional	1	1	0
NDN	2	0	0
Papiloma ductal	1	0	0
Sarcoma em tumor misto	2	1	1
Tumor misto benigno	26	2	1

