



Use of ultrasound imaging software to differentiate venous and lymphatic edema in lower limbs

Uso de software na imagem ultrassonográfica para diferenciação de edema de origem venosa e de origem linfática em membros inferiores

Vanessa Lôbo de Carvalho¹ , Guilherme Benjamin Brandão Pitta¹ , Sérgio Xavier Salles Cunha²

Abstract

Background: Lower limb edema has both systemic and local causes. Using software to differentiate the origin of edema in ultrasound images is an innovation. **Objective:** To determine the parameters for using software to differentiate edema of venous and/or lymphatic origin in ultrasound images of the lower limbs. **Method:** This is a cross-sectional, quantitative, analytical study with non-probabilistic sampling by convenience. Data were collected by patient interview, physical examination, ultrasound examination, and analysis of software for tissue characterization in ultrasound image by means of quantification of echogenicity and Gray Scale Median (GSM). **Results:** The sample comprised 42 lower limbs with venous edema, 35 with lymphatic edema, 14 with mixed edema, and 11 control limbs. The distributions of pixels in echogenicity intervals by group was as follows. In the venous edema group, 88.31% were distributed from hypoechoic interval IV to echogenic interval III; in the lymphatic edema group 71.73% were from hypoechoic interval II to echogenic interval I; in the mixed edema group 76.17% were from hypoechoic interval III to echogenic interval II; and in the control group 84.87% were distributed from echogenic interval II to hyperechoic interval I. Mean and standard deviation of GSM values showed statistical differences between groups. **Conclusion:** The CATUS software enabled differentiation of the type of lower limb edema, facilitating diagnosis of edema type and, consequently, choice of the best therapeutic option.

Keywords: lymphedema; venous insufficiency; ultrasonics; software.

Resumo

Contexto: O edema de membros inferiores (MMII) possui causas de origem sistêmicas e locais. Uma inovação é a utilização de um *software* de caracterização tecidual para diferenciação da origem do edema em imagens de ultrassom. **Objetivos:** Determinar os parâmetros do uso de *software* na imagem ultrassonográfica para diferenciação de edema de origem venosa e/ou linfática em MMII. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal do tipo quantitativo analítico com amostragem não probabilística por conveniência. Os instrumentos de coleta foram: anamnese, exame físico, exame de ultrassom e análise do *software* de caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica por meio da quantificação da ecogenicidade e da mediana da escala de cinza (GSM). **Resultados:** A amostra foi composta por 42 MMII de edema venoso, 35 de edema linfático, 14 de edema misto e 11 controle. Quanto à distribuição dos pixels nos intervalos de ecogenicidade, o grupo com edema venoso apresentou 88,31% entre o intervalo hipocogênico IV ao ecogênico III; o grupo com edema linfático, 71,73% entre o intervalo hipocogênico II ao ecogênico I; grupo com edema misto, 76,17% entre o intervalo hipocogênico III ao ecogênico II; e o grupo controle, 84,87% entre o intervalo ecogênico II ao hiperecogênico I. A média e o desvio-padrão da GSM apresentaram diferença estatística entre os grupos. **Conclusão:** O *software* CATUS permitiu a diferenciação do tipo de edema de MMII, facilitando o diagnóstico do tipo de edema e, conseqüentemente, a escolha da melhor opção terapêutica.

Palavras-chave: linfedema; insuficiência venosa; ultrassom; *software*.

How to cite: Carvalho VL, Pitta GBB, Cunha SXS. Use of ultrasound imaging software to differentiate venous and lymphatic edema in lower limbs. J Vasc Bras. 2020;19:e20190139. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190139>

¹ Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, Departamento de Cirurgia, Maceió, AL, Brasil.

² Consultant in non-invasive vascular diagnostic techniques, Itanhaém, SP, Brasil.

Financial support: None.

No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: November 13, 2019. Accepted: June 18, 2020.

The study was carried out at Hospital Memorial Arthur Ramos, Maceió, AL, Brazil.

■ INTRODUCTION

Patients, health services, and the public health system need easy, effective, and useful tests that can measure with precision, make diagnoses, and monitor progression or remission of lymphedema,¹ which is a disease about which little is known and on which studies are lacking. Virtual histology analysis using mode B ultrasonography (US) images can be used to quantify and characterize tissues on the basis of echogenicity brightness.² Ultrasound images show echogenicity levels that are specific to each of the body's tissues.³ A study by Drinan et al.⁴ states that US can be used as a method to identify dilated lymphatic vessels in the lower limbs. However, a study by Becker et al.⁵ states that it is not possible to use ultrasound to determine the cause of subcutaneous edema of the lower limbs. Neither of these studies used software to quantify pixels or brightness.

There is a need for an objective measure to quantify the changes that occur in the subcutaneous space in the presence of lymphedema. Ultrasonographic images are potentially a tool that could be used to view, assess, and quantify subcutaneous tissues in patients with lymphedema.¹ In contrast with venous conditions, which are already widely assessed using US, there are no defined parameters for conducting a detailed assessment of lymphedema using the same examination method. This illustrates the importance of research involving US; a noninvasive and inexpensive imaging exam, for distinguishing between edema with etiology of venous and/or lymphatic origin. This study employs US and analysis of ultrasonographic images using software that performs tissue characterization by ultrasonographic imaging (CATUS), quantifying data and coloring images, discriminating between specific echogenicity levels acquired during the examination, which should facilitate interpretation by enabling differentiation of the 256 gray tones in the images, since the human eye can only see 16 tones.

Ultrasound was chosen as the underlying examination for acquiring images for assessment using the CATUS software because it is a noninvasive examination, is less expensive, and is more accessible,⁶ although the gold standard for assessment of lymphedema remains lymphoscintigraphy.⁷ The CATUS software needs US images acquired in mode B. The software's tissue characterization is based on a study that analyzed distribution of pixels in carotid plaques in B mode US images.³ The study defined echogenicity intervals on a scale of 256 brightness levels as follows, blood:

0 to 4; fat: 8 to 26; muscle: 41 to 76; fibrous tissue: 112 to 196; and calcium: 211 to 255.³

The CATUS software has been used to assess organs, such as the kidney before and after transplant,² and pathological changes, such as venous thrombosis, and can be used to classify aneurysms as acute or subacute,^{8,9} to identify thrombus in the external carotid artery,¹⁰ and to compare echogenic differences between limbs with lymphedema and healthy limbs.¹¹ The objective of the present article is to determine the ultrasonographic image analysis software parameters for differentiation of edema of venous origin from edema of lymphatic origin in lower limbs.

■ METHODOLOGY

This is a cross-sectional, observational study, with a quantitative, analytical approach, and research conducted in the field. It was approved by the Research Ethics Committee at the Universidade Federal de Alagoas, Brazil (CAAE: 58012616.5.0000.5013, CEP: 2.172.243).

The inclusion criteria for research participants were volunteers of both sexes, aged 18 or over, with edema of lower limbs diagnosed by vascular surgeons affiliated to a private hospital in the Northeast of Brazil, initially by clinical examination and then using the CATUS software to confirm the diagnosis of edema as of lymphatic and/or venous origins. Clinical diagnosis parameters were as follows: patients with lymphatic edema, defined as a specific type of edema characterized by accumulation of a fluid rich in proteins in the dermis and hypodermis;¹² patients with venous edema, defined as edema that progresses to subcutaneous fibrosis and cutaneous atrophy in response to leakage of red blood cells and plasma proteins;¹³ and individuals without edema (control group).

The Mowlem classification was published by the American Association of Plastic Surgeons in Nashville in 1947 and was used to stratify lymphedema into three clinical phases. The first phase, Mowlem I, is characterized by a partial obstruction that will undergo complete recovery with rest and elevation for 24 to 48 hours; the second phase, or Mowlem II, involves a deficiency of the lymph vessels' capacity for selective absorption with presence of progressive tissue fibrosis, cutaneous repercussions and shedding of skin appendages; and in the third phase, or Mowlem III, the limb swells with secondary keratinous skin abnormalities. In this phase, the lymphatics are completely surrounded by fibrosis, and the limb takes on the appearance of elephantiasis. The Mowlem classification is easy to assimilate and utilize in day-to-day practice.¹⁴

The CEAP (clinical [C], etiology [E], anatomy [A] and pathophysiology [P]) lower limb venous disease classification and grades for varicose veins, developed by the ad hoc committee of the American Veins Forum in 1994, was also used. The CEAP is a descriptive classification that assesses severity of venous disease and quality of life. The factors assessed are: clinical, etiology, anatomy, and pathophysiology, with the first factor subdivided into 7 classes: 0 - no visible or palpable signs of venous disease; 1 - telangiectasies or reticular veins; 2 - varicose veins; 3 - edema; 4 - trophic changes such as eczema and pigmentation; 5 - trophic changes with healed ulcer; and 6 - trophic changes with active ulcer.¹⁵

Individuals were excluded if they had rheumatic diseases, heart failure and/or chronic renal failure. With regard to rheumatic diseases, individuals were excluded who had suffered a lower limb trauma during the 2 months preceding the study and patients who had a prior diagnosis made by a specialist (rheumatologist and/or orthopedist).

The study assessed participants using serum sodium, creatinine, urea, potassium, and albumin assays and urinalysis to identify presence of hematuria of glomerular origin, to provide a criterion for ruling out heart failure and/or chronic renal failure. The criterion for ruling out heart failure was the New York Heart Association classification of intensity of symptoms, which has four classes. These classes stratify the degree of limitation imposed by the disease on the person's daily activities, i.e., it is a classification that assesses a patient's functionality and quality of life in the presence of the disease. Ratings range from absence of dyspnea symptoms during daily activities (grade I) to presence of symptoms at rest (grade IV). This stratification of symptoms by functional class has good correlations with prognosis and quality of life.¹⁶ Patients in classes II, III, and IV were excluded from the study.

Individuals who agreed to participate were initially distributed into three groups, on the basis of

their diagnoses by the hospital's vascular surgeons. The three groups formed on the basis of the surgeons' opinions were: group 1 – participants with lymphatic edema (LEG); group 2 - participants with venous edema (VEG); and group 3 - healthy participants with no edema, forming a control group (NEG), as shown in Figure 1.

A dedicated form was designed by the researchers to collect sample characteristics, physical examinations were conducted to determine disease characteristics, and blood and urine samples were collected for the exclusion criteria. Participants then underwent mode B US examination of the lower limbs (feet and legs), bilaterally. After acquisition of images, they were analyzed on a computer running the CATUS software.

The US examination was conducted by a single specialist who was blinded to participants' clinical classifications, in order to standardize examinations and minimize errors, since US is an operator-dependent examination. The US unit used was a Mindray (China) M5 model with an 8-12 MHz linear transducer, with unheated standard echographic gel as the agent applied to achieve good contact between the surface of the skin and the probe. Minimal pressure was applied, to maintain the thickness and echogenicity of the region being examined.

The US unit was used in the B mode peri-vein setting (lower limb peripheral veins) which, according to the manual, was developed for studying superficial venous reflux, using a linear transducer and fan-shaped scanning. The areas investigated during the US examination were: dorsal forefoot (DF), mid-proximal leg (MPL), mid-medial leg (MML) and mid-distal leg (MDL). All areas were examined bilaterally. The linear probe was manually maintained perpendicular to the surface at four different points for each lower limb.

The images acquired during the US examination were copied to an external hard drive and then transferred to a computer, (Dell Inc., Texas, United States), with a core i3 processor and a Microsoft Windows 7® operating

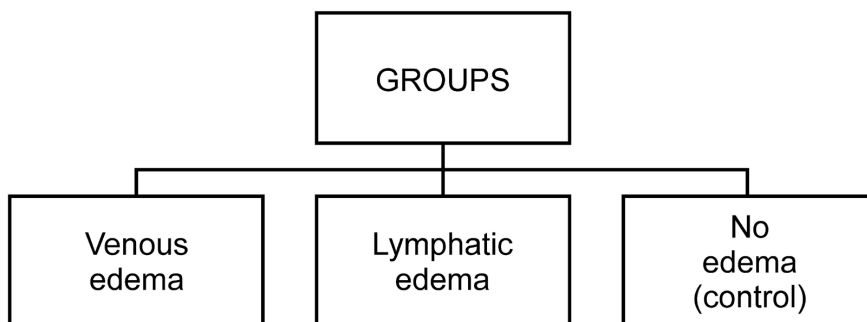


Figure 1. Study groups. Note: LEG = lymphatic edema group; VEG = venous edema group; NEG = no edema group (control).

system (Microsoft Corporation, New Mexico, United States), Starter version. After this transfer, the images were analyzed using the CATUS software, which had been installed on the computer in advance. Images were analyzed on CATUS individually, image by image, for each of the four predefined areas of each lower limb (Figure 2). The software can evaluate the brightness of the echogenicity levels of each imaginary unique element (pixels), attributing a value on a numerical scale (0 to 255), equating to its GSM, and coloring them according to echogenicity amplitude. The non-echogenic range is from 0 to 4; low echogenicity is from 5 to 60; echogenic is from 61 to 132; high echogenicity is from 133 to 210; and the range of saturation is from 211 to 255. Analyses using the CATUS software are an innovation in diagnosis using US images because of the ability to evaluate the distribution of pixels and brightness on the echogenicity scale, in an image with 256 grayscale tones. From this total, the human eye, unaided by technological resources, can only see 16 tones of gray. After the software has evaluated all of the grayscale tones, it colors the image to facilitate differentiation between structures that cannot be differentiated with the naked eye. Each image was analyzed according the GSM for grayscale intensities defined by Lal et al.,³ allocating the 256 grayscale tones around the following means: 2 for blood (0 to 4); 12 for lipids (8 to 26); 53 for muscle (41 to 76); 172 for fibrosis (112 to 196); and 221 for calcium (211 to 255).

The analyst who operated the CATUS software manually selected a bright fascia to represent level

200 along an interval of images from 0 to 255. The pixel brightness intervals for blood, fat, and calcium were adopted from Lal et al.³ The muscle brightness interval was subdivided into hypoechoic and hyperechoic subintervals, and the interval for fibrosis was subdivided into four subintervals: hypoechoic, part-hypo, part-hyper, and hyperechoic fibrosis. Standard brightness intervals were identified specifically as blood, fat, hypoechoic muscle, hyperechoic muscle, hyperechoic muscle fibers, and bands of calcium and fibrosis. Pixel brightness percentages were calculated for each of the 14 intervals.

Epidemiological data on lymphatic disorders were used to perform a sample size calculation for a 5% significance level, 80% test power, and a two-tailed hypothesis, resulting in a sample size of 24 individuals. Data are shown as means and standard deviations. Means were compared after applying the Levene test of homogeneity of variances. Analysis of variance (ANOVA) was used for variables with homogenous variances and the Kruskal-Wallis test was used for variables heterogeneous variances. The Tukey-HSD and Dunn post hoc tests were used as appropriate. An alpha value less than or equal to 5% was adopted for all values and calculations were performed using SPSS® (IBM, New York, United States) version 21.0.

RESULTS

The study began with three groups: 1 - LEG, with 28 participants; 2 - VEG, with 30 participants; and 3 - NEG, with 6 participants. However, as US examinations and CATUS analysis progressed,

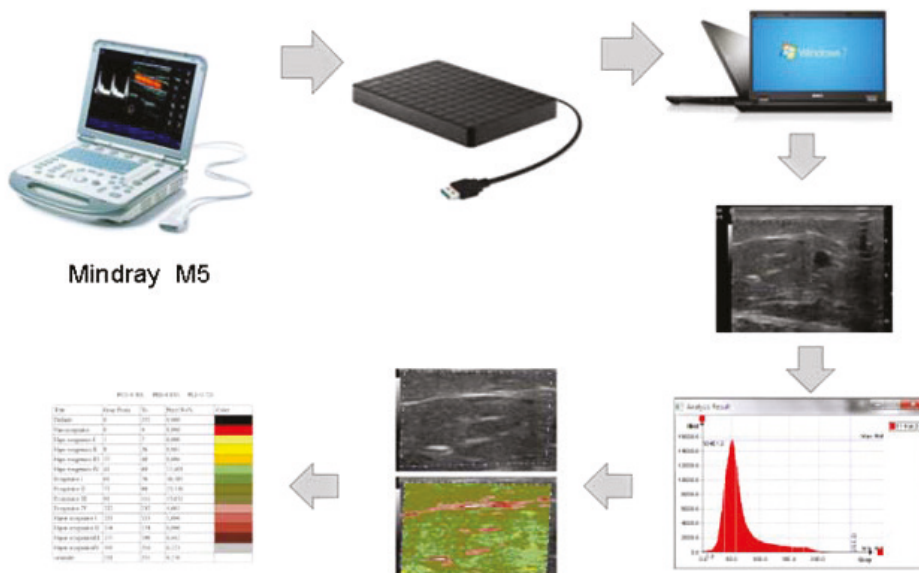


Figure 2. Image processing with CATUS software.

participants were identified who had both venous and lymphatic disorders causing edema, so it was necessary to create a mixed edema group (MEG). After reorganizing the study groups, there were four groups: 1 – LEG, with 25 participants and a total of 35 limbs; 2 – VEG, with 24 participants and a total of 42 limbs; 3 – NEG, with 6 participants and a total of 11 limbs; and 4 – MEG, with 9 participants and a total of 14 limbs, as shown in Figure 3.

Sample distribution by sex was as follows: VEG comprised 18 (75%) female participants and 6 (25%) males; LEG comprised 19 (76%) females and 6 (24%) males; MEG comprised 6 (66.6%) females and 3 (33.4%) males; and NEG comprised 4 (66.6%) females and 2 (33.4%) males.

In the present study, LEG had most participants with Mowlem II - 13 (52%) - and 10 with Mowlem III lymphedema (40%). These clinical phases involve fibrosis of the limb, dilatation of the lymph vessels and cutaneous changes. The first two of these findings were identified on the ultrasonographic images within areas termed “lymphatic lakes”. The VEG group had

the greatest number of participants at CEAP stages 3, with 13 (54.1%), and 4, with 10 (41.6%). There was a predominance of participants with edema and trophic lesions. When the GSM and distribution of brightness of each pixel were calculated using the CATUS software, statistical differences were found between the groups.

The ultrasonographic images from the four study groups were analyzed using CATUS and histograms were generated by the software with the echographic images. All participants were analyzed with CATUS for all four regions of the leg. In the ultrasonographic images from LEG, “lymphatic lakes” were visible, and granular edema could be seen in images from VEG patients with venous edema. The MEG images had both “lymphatic lakes” and granular edema, as shown in Figures 4-7. The entire VEG group had reflux in at least one vein of the lower limbs examined. The “lymphatic lakes” were hypoechoic and their GSM predominantly comprised pixels in the echogenicity range of 0 to 40, i.e., from non-echogenic to echogenic III.

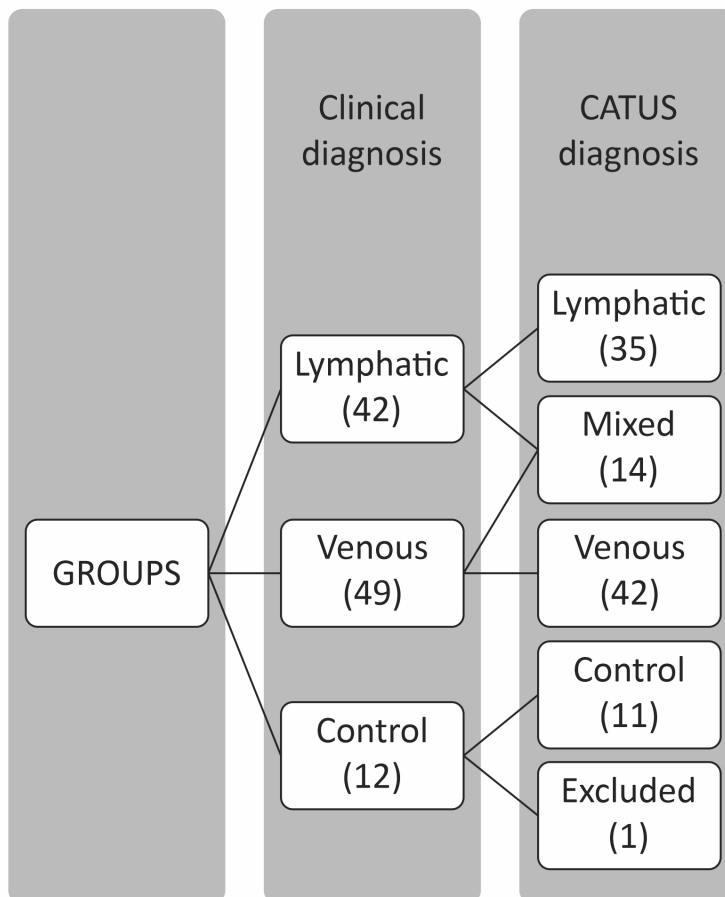


Figure 3. Study groups with numbers of limbs analyzed. CATUS = tissue characterization by ultrasonographic images.

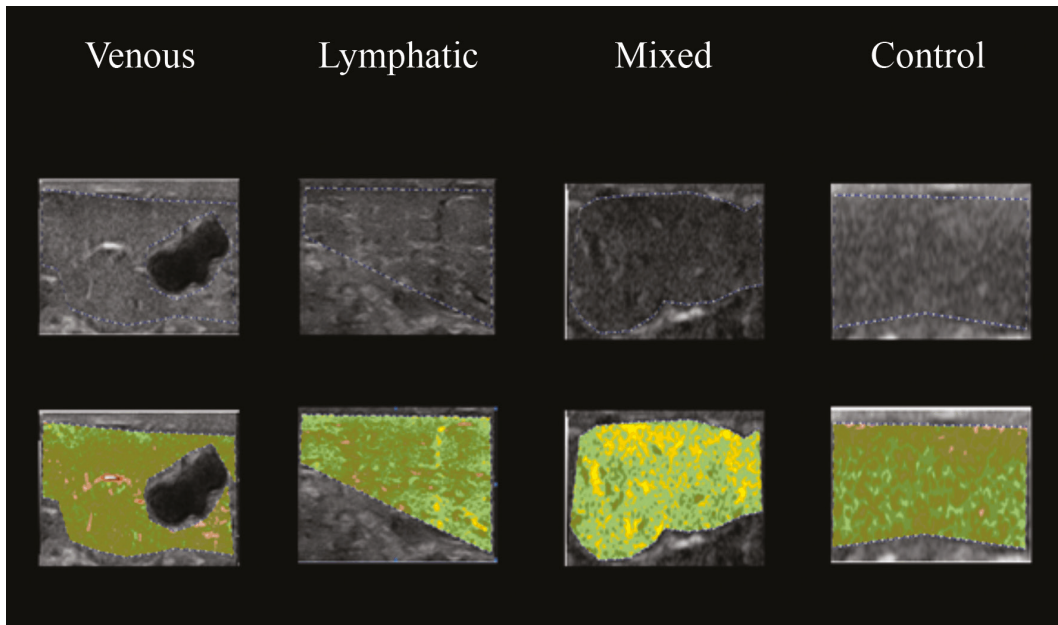


Figure 4. Use of CATUS software in groups, using image coloring tool after analysis of echogenicity in the MPL region. CATUS = tissue characterization by ultrasonographic images. MPL = mid-proximal leg

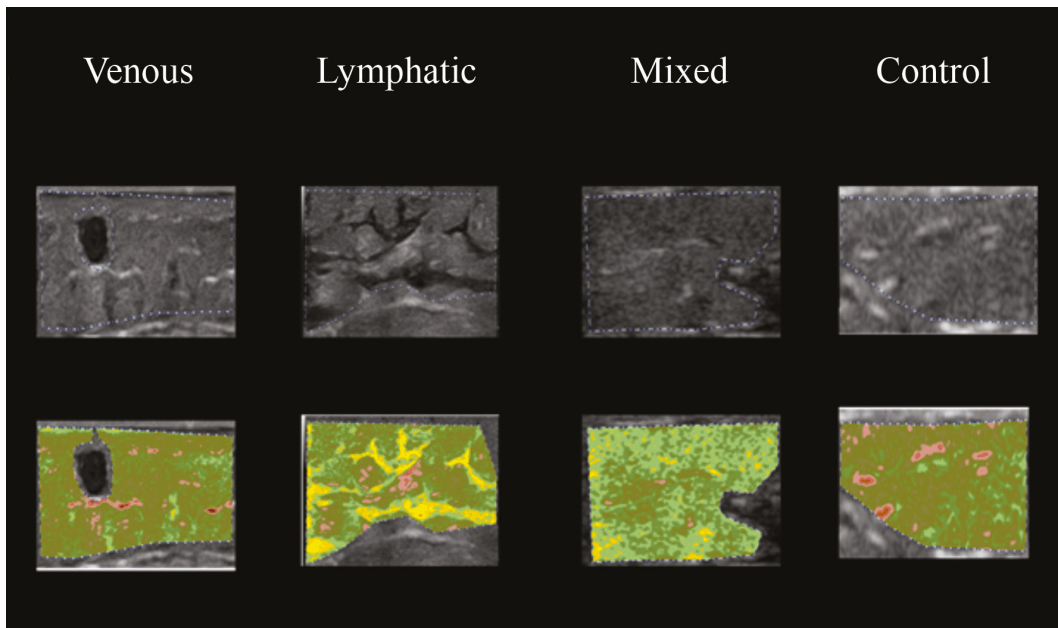


Figure 5. Use of CATUS software in groups, using image coloring tool after analysis of echogenicity in the MML region. CATUS = tissue characterization by ultrasonographic images. MML = mid-medial leg

The distribution of pixels across echogenicity intervals by group was as follows. In the venous edema group, 88.31% were distributed from hypoechogenic interval IV to echogenic interval III; in the lymphatic edema group, 71.73% were from hypoechogenic

interval II to echogenic interval I; in the mixed edema group, 76.17% were from hypoechogenic interval III to echogenic interval II; and in the control group, free from edema, 84.87% were distributed from echogenic interval II to hyperechogenic interval I.

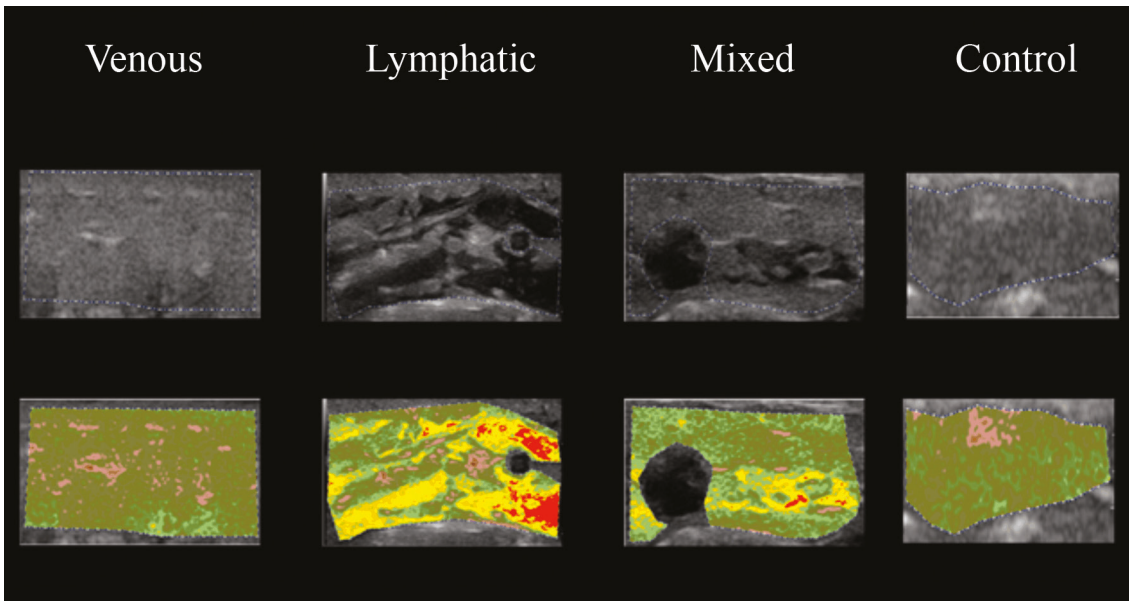


Figure 6. Use of CATUS software in groups, using image coloring tool after analysis of echogenicity in the MDL region. CATUS = tissue characterization by ultrasonographic images.

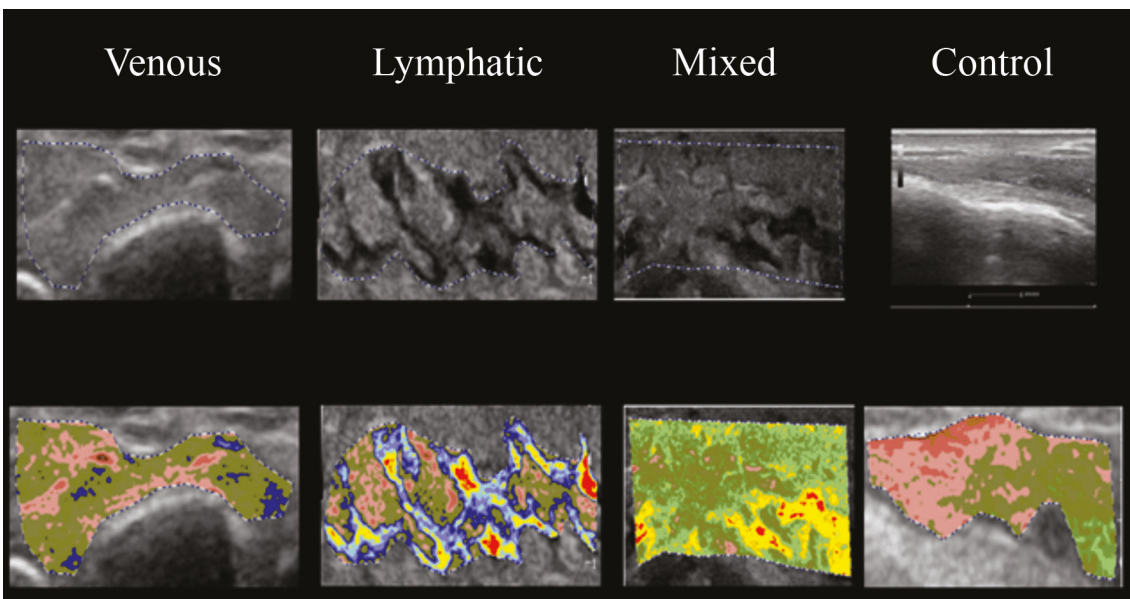


Figure 7. Use of CATUS software in groups, using image coloring tool after analysis of echogenicity in the DF region. CATUS = tissue characterization by ultrasonographic images. DF = dorsal forefoot

■ DISCUSSION

As lymphedema progresses, the protein content of the interstitial liquid increases with cellular infiltration and sometimes tissue fibrosis develops and fat accumulates.¹⁷ This fibrosis occurs in the skin, in the subcutaneous tissues, and in lymphatic collectors. Over the course of its progression, lymphedema provokes changes in the region where chronic tissue

edema occurs, including inflammation, fibrosis, and fat build up; however, it is not yet fully clear whether these changes are involved in the cause or simply indicate worse clinical status.¹⁸ Correct diagnosis makes it possible to take the appropriate therapeutic decisions with regard to compression and prophylactic care for the skin.¹⁹

Chronic venous stasis provokes cutaneous changes, such as stasis dermatitis, hyperpigmentation,

lipodermatosclerosis, atrophie blanche, and venous ulcers.¹⁹ Chronic venous insufficiency in lower limbs can provoke pain, edema, cutaneous changes with hyperpigmentation, fibrosis, and ulceration.²⁰ Venous edema in the lower limbs is, generally, the first clinical sign of venous insufficiency, appearing in the region of the malleolus and disappearing when the patient is at rest.²¹ In turn, edema has the potential to cause significant injury, starting with inadequate nutrition of the subcutaneous tissue and muscles, provoking pain and potentially progressing to venous ulcer.²²

In US images, the lymph vessels are generally seen as small hypoechoic circles that show the internal lumen. If the lymph vessels are normal, i.e., are not dilated, the lumen is too small to be seen on US. In contrast, dilated lymph vessels are easily detected because they have a lumen from 0.5 to 1.0 mm in diameter.²³ Suehiro et al.¹⁷ state that dilated lymphatics can be seen, but they consider it is difficult to identify dilated lymphatics exclusively by identification of subcutaneous spaces oriented vertically. Normal lymph vessels cannot be identified on US, whether without analysis or with analysis with the CATUS software, since it is designed to quantify the brightness amplitude of each pixel by the characteristic echogenicity of the structure and normal vessels have an area that is too small to stand out in ultrasonographic images. Nevertheless, visualization of the vertically aligned subcutaneous spaces that are present in lymphedema is facilitated by CATUS in the areas with “lymphatic lakes”.

The CATUS software analyzes images using the brightness of each pixel, enabling closer comparisons with pathological histology.⁹ The software provides the GSM and the distribution of the brightness of each pixel along the grayscale corresponding to echogenicity of ultrasonographic images, enabling structures to be identified by quantification of pixels at a given level of echogenicity, for tissue characterization and for distinguishing the origin of edema in the lower limbs.

Accumulated lymph increases the proportion of adipose tissue and the volume of the area involved, preventing lymph pumping and affecting the skin, setting up a cycle that makes it difficult to cure the disease. Adipose tissue is lobulated and has a fibrous septal network, typical of the complexity in this region, termed a “lymphatic lake” in this study. Limbs with lymphedema are of varying sizes and may have large adipocytes, in contrast with areas of normal limb, where adipocytes are of uniform size.²⁴ The compromised lymphatic drainage can influence distribution of fat in obese patients.²⁵ These elements, such as adipose tissue and fibrosis, are easily identified by CATUS, using the previously defined echogenicity levels.

The increased free space in the superficial fascia and the echogenicity of subcutaneous tissue is a nonspecific finding that has no utility for characterizing the different types of lower limbs edema. Regardless, high-resolution US is a widely available resource that is safe, inexpensive, and noninvasive, and is recommended as an aid to clinical diagnosis and treatment decision in lower limb edema. Ultrasonographic images also offer the advantage that they can be shared with patients and other professionals.²⁶

Low-resolution US can be used for staging of secondary lower limb lymphedema on the basis of echogenicity, providing an objective representation of the severity of lymphedema. Characteristics such as changes to skin and subcutaneous tissue are seen in chronic lymphedema, caused by extracellular changes such as connective tissue hypertrophy, build-up of fat caused by hypertrophy and hyperplasia of adipocytes and interstitial disorders, such as accumulation of protein-rich fluids.²³

A study comparing a healthy lower limb with one with lymphedema identified differences based on the presence of channels or “lymphatic lakes” in the limb with lymphedema and absence of them in the healthy limb. These differences, also observed in this study, were observed in analyses conducted using CATUS to quantify echogenicity, which was lower in the lymphatic extremity, due to the presence of the lymphatic “lakes” and/or channels, which were hypoechoic compared to the healthy limb.¹¹

Phan, Cherry, and Ryan²² conducted a study with 12 patients with venous ulcers in the lower limbs, analyzing the dermis using mode B US. They found that dermal echogenicity was significantly reduced, indicating accentuated edema of the papillary dermis compared with controls. The present study analyzed venous edema and not specifically the dermis in this type of edema. The data found indicated a predominance of pixels in the echogenic region corresponding to the band above the interval greater than 40 in the area of edema, which corresponds to muscle and fibrosis.

Iker et al.²⁷ conducted a study evaluating echogenicity in the dermis of 12 limbs of patients with lipedema and ten limbs of patients with lymphedema. They found that the mean dermal echogenicity at the ankle was 68 on the brightness scale in patients with lymphedema. Those data are similar to the findings of the present study, in which there was a predominance of hypoechoic areas in the region affected by the lymphedema, corresponding to brightness levels 41 to 60 on the grayscale, although cutaneous US was not conducted.

CATUS offers reliable measures that are useful for identifying the origin of edema, whether venous

and/or lymphatic, and can therefore be used as a tool to aid the choice of therapeutic intervention. The method can be used to make a diagnosis and assess disease severity, and also for objectively assessing response to treatment. Notwithstanding, the imaging exam currently used for assessing lymphatic edema is lymphoscintigraphy, which is an expensive and inaccessible examination compared to US, in addition to having the disadvantage of being invasive. It is therefore necessary to conduct comparative studies of diagnosis of lymphedema using US imaging and CATUS analysis with lymphoscintigraphy.

CONCLUSIONS

This study offers an evaluation of a new examination for lymphedema, which is widely accessible to the population, noninvasive, inexpensive, and safe, transforming a well-known imaging exam into a more objective assessment. This is achieved by quantification of pixels and brightness on the echogenicity scale, facilitating reproducibility and objectivity in analysis of ultrasonographic images. This new form of image analysis should have major economic and social impacts, facilitating accessibility and choice of the best therapeutic option.

This study serves as a foundation for further studies using CATUS, including of applications in other parts of the body, such as the upper limbs, bearing in mind the growing incidence of breast cancer and its possible sequelae, including upper-limb lymphedema. There is a need for more studies using CATUS to follow-up the same patient, assessing a range of treatments and their impacts in patients with venous and/or lymphatic edema. It is also necessary to conduct multicenter research using CATUS and seek to identify correlations with other biochemical markers that have not yet been studied in patients with edema of venous and/or lymphatic origin.

REFERENCES

- Johnson KC, DeSarno M, Ashikaga T, Dee J, Henry SM. Ultrasound and clinical measures for lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(1):8-17. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2015.0001>. PMID:26574872.
- Valiente Engelhorn AL, Engelhorn CA, Salles-Cunha SX, Ehler R, Akiyoshi FK, Assad KW. Ultrasound tissue characterization of the normal kidney. *Ultrasound Q*. 2012;28(4):275-80. <http://dx.doi.org/10.1097/RUQ.0b013e318276f12b>. PMID:23149511.
- Lal BK, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, et al. Pixel distribution analysis of b-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1210-7. <http://dx.doi.org/10.1067/mva.2002.122888>. PMID:12042733.
- Drinan KJ, Wolfson PM, Steinitz D, et al. Duplex imaging in Lymphedema. *J Vasc Tech*. 1993;17(1):23-6.
- Becker M, Schilling T, Von Beckerath O, Kröger K. Sonography of subcutaneous tissue cannot determine causes of lower limb edema. *Vasa Bern*. 2015;44(2):122-8. <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000418>. PMID:25698390.
- Suehiro K, Morikage N, Yamashita O, et al. Differentiation of functional venous insufficiency and leg lymphedema complicated by functional venous insufficiency using subcutaneous tissue ultrasonography. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(1):96-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.07.006>. PMID:27987622.
- Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, Greene AK. Diagnostic accuracy of lymphoscintigraphy for lymphedema and analysis of false-negative tests. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(7):e1396. <http://dx.doi.org/10.1097/GOX.0000000000001396>. PMID:28831342.
- Cassou-Birckholz MF, Engelhorn CA, Salles-Cunha SX, et al. Assessment of deep venous thrombosis by grayscale median analysis of ultrasound images. *Ultrasound Q*. 2011;27(1):55-61. <http://dx.doi.org/10.1097/RUQ.0b013e31820e157d>. PMID:21343802.
- Salles Cunha SXS. Nota técnica: avaliação ultrassonográfica de aneurismas da aorta tratados com endopróteses. *J Vasc Bras*. 2012;11(2):150-3. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492012000200013>.
- Barros FS, Pontes SM, Prezotti BB, Sandri GA, Salles-Cunha SX, Barros FS. Trombo móvel na carótida interna: planejamento cirúrgico definido pela ultrassonografia vascular. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2013;26(4):335-40.
- Carvalho V, Salles-Cunha SX, Braga F, et al. Ultrasonographic, quantitative comparison of lower extremity lymphedema versus normal control: technical note with case reports. *Veins and Lymphatics*. 2018;7(1):2-7. <http://dx.doi.org/10.4081/vl.2018.7069>.
- Naouri M, Samimi M, Atlan M, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):296-301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09810.x>. PMID:20408836.
- França LHC, Tavares V. Insuficiência venosa crônica. Uma atualização. *J Vasc Bras*. 2003;2(4):318-28.
- Perez MDCJ. Classificação dos linfedemas. In: Guedes No HE, Belczak CEQ. *Linfologia: diagnóstico, clínica e tratamento*. São Caetano do Sul: Yendis Editora; 2009.
- Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1248-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>. PMID:15622385.
- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1, Supl. 1):1-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012001000001>.
- Suehiro K, Morikage N, Yamashita O, et al. Distribution of extracellular fluid in legs with venous edema and lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(3):156-61. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2016.0004>. PMID:27603006.
- Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4+ Cells Regulate Fibrosis and Lymphangiogenesis in Response to Lymphatic Fluid Stasis. *PLoS One*. 2012;7(11):1-16. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>. PMID:23185491.
- Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive system with prospective, 386 evaluation of the lymphatic lymphoscintigraphy: A semiquantitative analysis in extremities. *J Vasc Surg*. 1993;18(5):773-82. [http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214\(93\)90331-F](http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214(93)90331-F). PMID:8230563.
- Lattimer CR, Kalodiki E, Geroulakos G, Hoppensteadt D, Fareed J. Are Inflammatory Biomarkers Increased in Varicose Vein Blood? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(7):656-66. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616645330>. PMID:27103338.

21. Hu D, Phan TT, Cherry GW, Ryan TJ. Dermal o edema assessed by high frequency ultrasound in venous leg ulcers. *Br J Dermatol.* 1998;138(5):815-20. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02218.x>. PMID:9666827.
22. Hall JE, Guyton AC. Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
23. Hara H, Mihara M. Usefulness of preoperative echography for detection of lymphatic vessels for lymphaticovenous anastomosis. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017;5:1-5. <http://dx.doi.org/10.1177/2050313X17745207>. PMID:29242747.
24. Tashiro K, Feng J, Wu SH, et al. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):158-67. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15238>. PMID:28000916.
25. Mortimer OS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest.* 2014;124(3):915-21. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI71608>. PMID:24590276.
26. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Samura M, Hamano K. Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity Lymphedema. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(2):180-8. <http://dx.doi.org/10.3400/avd.oa.12.00102>. PMID:23825499.
27. Iker E, Mayfield CK, Gould DJ, Patel KM. Characterizing lower extremity lymphedema and lipedema with cutaneous ultrasonography and an objective computer-assisted measurement of dermal echogenicity. *Lymphat Res Biol.* 2019;17(5):525-30. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2017.0090>. PMID:30615553.

Correspondence:

Vanessa Lôbo de Carvalho
Rua Professor Manoel Coelho Neto, 201/203
CEP 57036-710 - Maceió (AL) – Brasil
Tel.: +55 (82) 98858-9029
E-mail: carvalhovanessa@hotmail.com

Author information:

VLC - PhD in Biotecnologia em Saúde and MSc, Ensino na Saúde no Contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), Universidade Federal de Alagoas (UFAL); professor at Curso de Fisioterapia, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).
GBBP – Physician, Escola de Ciências Médicas de Alagoas; MSc/PhD, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); postdoctoral candidate, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Adjunct professor, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL); Assistant professor, Universidade Federal de Alagoas' medical school (UFAL/Campus Arapiraca).
SXSC - Graduated in Eletrônica, Instituto Tecnológico de Aeronáutica; MSc/ PhD, Biomedical Engineering, Marquette University; Experience in vascular sonography and other non-invasive techniques for diagnosing venous and arterial diseases.

Author contributions:

Conception and design: VLC, GBBP, SXSC
Analysis and interpretation: VLC, SXSC
Data collection: VLC, SXSC
Writing the article: VLC, GBBP, SXSC
Critical revision of the article: VLC, GBBP, SXSC
Final approval of the article*: VLC, GBBP, SXSC
Statistical analysis: VLC
Overall responsibility: VLC, GBBP, SXSC

*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras.*



Uso de *software* na imagem ultrassonográfica para diferenciação de edema de origem venosa e de origem linfática em membros inferiores

Use of ultrasound imaging software to differentiate venous and lymphatic edema in lower limbs

Vanessa Lôbo de Carvalho¹ , Guilherme Benjamin Brandão Pitta¹ , Sérgio Xavier Salles Cunha² 

Resumo

Contexto: O edema de membros inferiores (MMII) possui causas de origem sistêmicas e locais. Uma inovação é a utilização de um *software* de caracterização tecidual para diferenciação da origem do edema em imagens de ultrassom. **Objetivos:** Determinar os parâmetros do uso de *software* na imagem ultrassonográfica para diferenciação de edema de origem venosa e/ou linfática em MMII. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal do tipo quantitativo analítico com amostragem não probabilística por conveniência. Os instrumentos de coleta foram: anamnese, exame físico, exame de ultrassom e análise do *software* de caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica por meio da quantificação da ecogenicidade e da mediana da escala de cinza (GSM). **Resultados:** A amostra foi composta por 42 MMII de edema venoso, 35 de edema linfático, 14 de edema misto e 11 controle. Quanto à distribuição dos pixels nos intervalos de ecogenicidade, o grupo com edema venoso apresentou 88,31% entre o intervalo hipoeecogênico IV ao ecogênico III; o grupo com edema linfático, 71,73% entre o intervalo hipoeecogênico II ao ecogênico I; grupo com edema misto, 76,17% entre o intervalo hipoeecogênico III ao ecogênico II; e o grupo controle, 84,87% entre o intervalo ecogênico II ao hipereecogênico I. A média e o desvio-padrão da GSM apresentaram diferença estatística entre os grupos. **Conclusão:** O *software* CATUS permitiu a diferenciação do tipo de edema de MMII, facilitando o diagnóstico do tipo de edema e, conseqüentemente, a escolha da melhor opção terapêutica.

Palavras-chave: linfedema; insuficiência venosa; ultrassom; *software*.

Abstract

Background: Lower limb edema has both systemic and local causes. Using software to differentiate the origin of edema in ultrasound images is an innovation. **Objectives:** To determine the parameters for using software to differentiate edema of venous and/or lymphatic origin in ultrasound images of the lower limbs. **Methods:** This is a cross-sectional, quantitative, analytical study with non-probabilistic sampling by convenience. Data were collected by patient interview, physical examination, ultrasound examination, and analysis of software for tissue characterization in ultrasound image by means of quantification of echogenicity and Gray Scale Median (GSM). **Results:** The sample comprised 42 lower limbs with venous edema, 35 with lymphatic edema, 14 with mixed edema, and 11 control limbs. The distributions of pixels in echogenicity intervals by group was as follows. In the venous edema group, 88.31% were distributed from hypoechoic interval IV to echogenic interval III; in the lymphatic edema group 71.73% were from hypoechoic interval II to echogenic interval I; in the mixed edema group 76.17% were from hypoechoic interval III to echogenic interval II; and in the control group 84.87% were distributed from echogenic interval II to hyperechoic interval I. Mean and standard deviation of GSM values showed statistical differences between groups. **Conclusions:** The CATUS software enabled differentiation of the type of lower limb edema, facilitating diagnosis of edema type and, consequently, choice of the best therapeutic option.

Keywords: lymphedema; venous insufficiency; ultrasonics; software.

Como citar: Carvalho VL, Pitta GBB, Cunha SXS. Uso de *software* na imagem ultrassonográfica para diferenciação de edema de origem venosa e de origem linfática em membros inferiores. J Vasc Bras. 2020;19:e20190139. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190139>

¹ Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, Departamento de Cirurgia, Maceió, AL, Brasil.

² Consultor em técnicas não invasivas de diagnóstico vascular, Itanhaém, SP, Brasil

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflitos de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Novembro 13, 2019. Aceito em: Junho 18, 2020.

O estudo foi realizado no Hospital Memorial Arthur Ramos, Maceió, AL, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

Os pacientes, os serviços de saúde e o sistema de saúde pública necessitam de testes fáceis, eficientes e úteis, que mensurem com precisão, façam o diagnóstico e o acompanhamento da progressão ou regressão do linfedema¹, doença pouco conhecida ou com carência de estudos. A histologia analisada virtualmente por meio da imagem da ultrassonografia (US) modo B permite a quantificação e a caracterização de tecido com base no brilho de ecogenicidade². As imagens de US são apresentadas por ecogenicidade específicas a cada tecido corporal³. O estudo de Drinan et al.⁴ afirma que é possível utilizar a US como método para identificar linfáticos dilatados em membros inferiores (MMII). Todavia, o estudo de Becker et al.⁵ afirma que não é possível, sonograficamente, determinar a causa de edema subcutâneo de MMII. Ambos os estudos citados anteriormente não utilizaram nenhum *software* para a quantificação de pixels e de brilhos.

É desejável uma medida objetiva para quantificar as mudanças que ocorrem no espaço subcutâneo na presença de linfedema. A imagem ultrassonográfica é uma ferramenta potencial para visualizar, avaliar e quantificar o tecido subcutâneo em pacientes com linfedema¹. Diferente das lesões venosas, que já são amplamente avaliadas por meio de US, o linfedema não possui parâmetros definidos para uma avaliação minuciosa pelo mesmo exame. Isso ratifica a importância de pesquisas que envolvam a US, exame de imagem não invasivo e de fácil acesso, para uma distinção da etiologia do edema de origem venosa e/ou linfática. A presente pesquisa utiliza a US e a análise das imagens ultrassonográficas por meio do *software* que realiza a caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica (CATUS) ao quantificar os dados e colorizar, discriminando determinadas ecogenicidades obtidas durante o exame, o que facilita a sua interpretação ao permitir a diferenciação dos 256 tons de cinza que existem na imagem, já que o olho humano só consegue visualizar 16 tons.

A escolha da US como exame de base para avaliação das imagens pelo *software* CATUS é justificada pelas características de ser um exame não invasivo, menos oneroso e mais acessível⁶, sendo o exame de padrão-ouro para avaliar o linfedema - a linfocintilografia⁷. O *software* que realiza a CATUS necessita das imagens do exame de US modo B. Esse *software* baseou sua caracterização tecidual em uma pesquisa que analisou a distribuição de pixels na placa carotídea por meio de US modo B. Este estudo definiu os intervalos de ecogenicidade para sangue 0 a 4, gordura, 8 a 26, músculo, 41 a 76, fibra, 112 a 196 e cálcio, 211 a 255, tendo 256 amplitudes de brilho³.

O *software* CATUS já avaliou órgãos, como o rim, antes e após transplante², alterações patológicas, como trombose venosa e pode classificar aneurismas como agudos ou subagudos^{8,9}, identificar trombo na artéria carótida externa¹⁰ e fazer a comparação de diferenças ecogênicas entre o membro com linfedema e o sadio¹¹. O objetivo do presente artigo é determinar os parâmetros do *software* na imagem ultrassonográfica para diferenciação de edema de origem venosa e de origem linfática em MMII.

■ METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de natureza observacional e transversal, de abordagem quantitativa e analítica, com pesquisa de campo. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas, CAAE 58012616.5.0000.5013, CEP 2.172.243.

Os critérios de inclusão dos participantes na pesquisa foram voluntários de ambos os sexos e com idade mínima de 18 anos, sendo portadores de edema em MMII com diagnóstico fornecido por médicos cirurgiões vasculares pertencentes a serviço de hospital privado do nordeste do Brasil, inicialmente por meio de exame clínico e, posteriormente, através do *software* CATUS, que confirmou o diagnóstico do edema como de causa linfática e/ou venosa. Foram utilizados como parâmetro do diagnóstico clínico: pacientes com edema linfático definido como tipo específico de edema que se caracteriza por um acúmulo de fluido rico em proteínas na derme e na hipoderme¹²; pacientes com edema venoso, definido como edema que progride para fibrose subcutânea e atrofia cutânea em resposta às hemácias e proteínas plasmáticas extravasadas¹³; e indivíduos sem edema (grupo controle).

Para o linfedema, utilizou-se a classificação de Mowlem, publicada pela Associação Americana de Cirurgiões Plásticos em Nashville em 1947, para estratificá-lo em três fases clínicas. A primeira fase, ou Mowlem I, se caracteriza por uma obstrução parcial que apresenta recuperação completa com repouso e elevação de 24 a 48 horas; a segunda fase, ou Mowlem II, tem a capacidade de absorção seletiva dos vasos linfáticos deficientes com a presença de fibrose progressiva tecidual, repercussões cutâneas e queda de fâneros; na terceira fase, ou Mowlem III, há o alargamento do membro com alterações queratóticas secundárias na pele. Nessa fase, os linfáticos estão completamente envolvidos pela fibrose, e o membro se encontra com o aspecto elefantíaco. A classificação de Mowlem é de fácil assimilação e uso na prática diária¹⁴.

Utilizou-se também a classificação e graduação da doença venosa dos MMII [CEAP, classificação clínica (C), etiológica (E), anatômica (A) e patológica (P)] para varizes que foi desenvolvida pelo comitê *ad hoc* do Fórum Americano de Veias em 1994. A CEAP é uma classificação descritiva que avalia a severidade da doença venosa e a qualidade de vida. Os fatores avaliados são: clínica, etiologia, anatomia e patologia, sendo o primeiro fator subdividido em 7 classes: 0 - sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa; 1 - telangiectasias ou veias reticulares; 2 - veias varicosas; 3 - edema; 4 - alterações tróficas, como eczema e hiperchromia; 5 - alterações tróficas com úlcera cicatrizada; e 6 - alterações tróficas com úlcera aberta¹⁵.

Foram excluídos os indivíduos portadores de doenças reumáticas, insuficiência cardíaca e/ou renal crônica. Quanto às doenças reumáticas, foram excluídos os indivíduos que sofreram algum traumatismo nos MMII nos 2 meses que antecederam a pesquisa e os pacientes que possuíam o diagnóstico anterior à pesquisa por médicos especialistas (reumatologista e/ou ortopedista).

A pesquisa avaliou os participantes por exames séricos de sódio, creatinina, ureia, potássio e albumina e sumário de urina para identificar a presença de hematúria de origem glomerular a fim de servir como critério de exclusão de insuficiência cardíaca e/ou de insuficiência renal crônica. Quanto à insuficiência cardíaca, foi utilizado como critério de exclusão a categorização da intensidade de sintomas proposta pela classificação da New York Heart Association, que a divide em quatro classes. Essas classes estratificam o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas do indivíduo, ou seja, é uma classificação que avalia a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente frente a sua doença. Ela avalia desde a ausência de sintomas de dispneia durante atividades cotidianas (grau I) até a presença de sintomas no repouso (grau IV). Essa estratificação de sintomas

pela classe funcional possui uma boa correlação com o prognóstico e qualidade de vida¹⁶. O presente estudo excluiu pacientes pertencentes às classes II, III e IV.

Os indivíduos que aceitaram participar foram distribuídos em três grupos inicialmente, conforme a avaliação e o diagnóstico dos cirurgiões vasculares do hospital. Os três grupos formados, segundo os pareceres dos médicos, foram: 1 - grupo de participantes com edema linfático (GEL); 2 - grupo de participantes com edema venoso (GEV); e 3 - grupo de participantes saudáveis para grupo controle (GSE), conforme a Figura 1.

Foram realizados o preenchimento de um formulário elaborado pelos pesquisadores para caracterização da amostra, o exame físico para caracterização da doença e a coleta do exame de sangue e de urina para critérios de exclusão. Posteriormente, foram submetidos a US do modo B em MMII na região de pé e pernas bilateralmente. Após a obtenção das imagens, elas foram analisadas pelo *software* CATUS, em um computador.

O exame de US foi realizado por um único especialista que não conhecia a classificação clínica dos participantes, a fim de padronizar o exame e minimizar erros, já que a US é um exame que depende do operador. O aparelho de US utilizado foi da marca Mindray (China), modelo M5 com transdutor linear de 8-12 MHz, com gel ecográfico padrão não aquecido como agente de acoplamento entre a superfície da pele e a sonda. Uma mínima pressão foi aplicada para preservar a espessura e a ecogenicidade da região estudada.

O aparelho de US foi utilizado no modo B no tipo peri-veia (venoso periférico das extremidades inferiores) que, segundo o manual do aparelho, foi criado para estudar o refluxo venoso superficial, com o transdutor linear e com a varredura em forma de leque. As áreas pesquisadas durante o exame de US foram: região dorsal do antepé (DA), região médio-proximal da perna (PMP), região médio-medial da

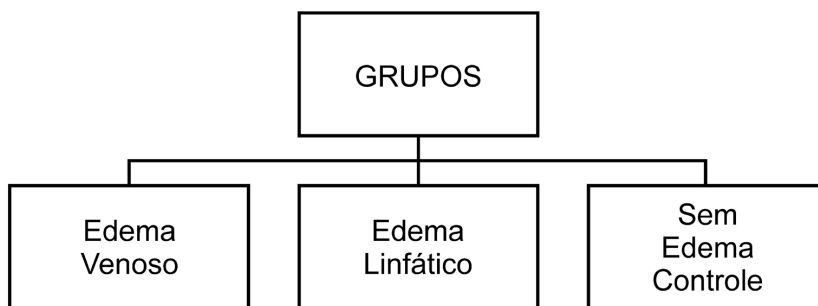


Figura 1. Divisão dos grupos da pesquisa. Nota: GEL = grupo de edema linfático; GEV = grupo de edema venoso; GSE = grupo sem edema/controle.

perna (PMM) e região médio-distal da perna (PMD). Todas as áreas foram avaliadas bilateralmente. A sonda linear foi mantida manualmente e perpendicular à superfície em quatro locais diferentes para cada MMII.

As imagens coletadas no exame de US foram copiadas no HD externo e transferidas para um computador da marca Dell Inc. (Texas, EUA), com processador i3core e sistema operacional Microsoft Windows 7® (Microsoft Corporation, Novo México, EUA), versão Starter. Após essa transferência, as imagens foram analisadas pelo *software* CATUS, previamente instalado no computador. A análise de imagem através da CATUS ocorreu de forma individual, sendo analisada imagem por imagem nas quatro áreas predefinidas nos MMII (Figura 2). Esse *software* permitiu a avaliação da amplitude do brilho nas ecogenicidades dos elementos imaginários únicos (pixels), que são atribuídos a uma escala numérica (0 a 255), da GSM e da colorização das amplitudes de ecogenicidade. A área não ecogênica se estende de 0 a 4; baixa ecogenicidade, 5 a 60; ecogênica, 61 a 132; alta ecogenicidade, 133 a 210; e saturado, 211 a 255. As análises no *software* CATUS surgem como uma inovação em diagnóstico por meio de imagens de US, em virtude de sua capacidade de avaliar a distribuição dos pixels e do brilho na escala de ecogenicidade, em uma imagem que possui 256 tons de cinza. Desse total, o olho humano sem recursos tecnológicos só visualiza 16 tons de cinza. O *software*, após avaliação dos tons de cinza, coloriza a imagem

para facilitar a diferenciação de estruturas que, a olho nu, não é possível. A imagem foi analisada pela GSM da intensidade da escala de cinza conforme Lal et al.³, que dispõe os 256 tons de cinza com sua média: de 2 para sangue (0 a 4), 12 para lipídios (8 a 26), 53 para músculo (41 a 76), 172 para fibrose (112 a 196) e 221 para cálcio (211 a 255).

O analista que utilizou o *software* CATUS selecionou manualmente uma fásia brilhante para representar o nível 200 de um intervalo de imagens de 0 a 255. Os intervalos de brilho do pixel para o tipo de sangue, de gordura e de cálcio foram realizados de acordo com o estudo de Lal et al.³. O intervalo de brilho muscular foi subdividido em intervalos hipoecoicos e hiperecoicos, enquanto o da fibra foi subdividido em quatro intervalos: fibra hipo, meio-hipo, médio-hiper e hiperecogênica. Os intervalos de brilho padrão foram especificamente identificados em sangue, gordura, músculo hipoecoico, músculo hiperecoico, fibras musculares hiperecoicas e faixas de cálcio e fibra. As porcentagens de brilho de pixels foram calculadas para cada um dos 14 intervalos.

A partir de dados epidemiológicos sobre distúrbios linfáticos, foi realizado o cálculo do tamanho da amostra, com nível de significância de 5%, com poder do teste de 95% e com hipótese bicaudal, a qual estipulou o tamanho da amostra de 24 indivíduos. Os dados estão apresentados como média e desvio-padrão. Realizou-se a comparação entre médias após o teste de homogeneidade das variâncias (Levene).

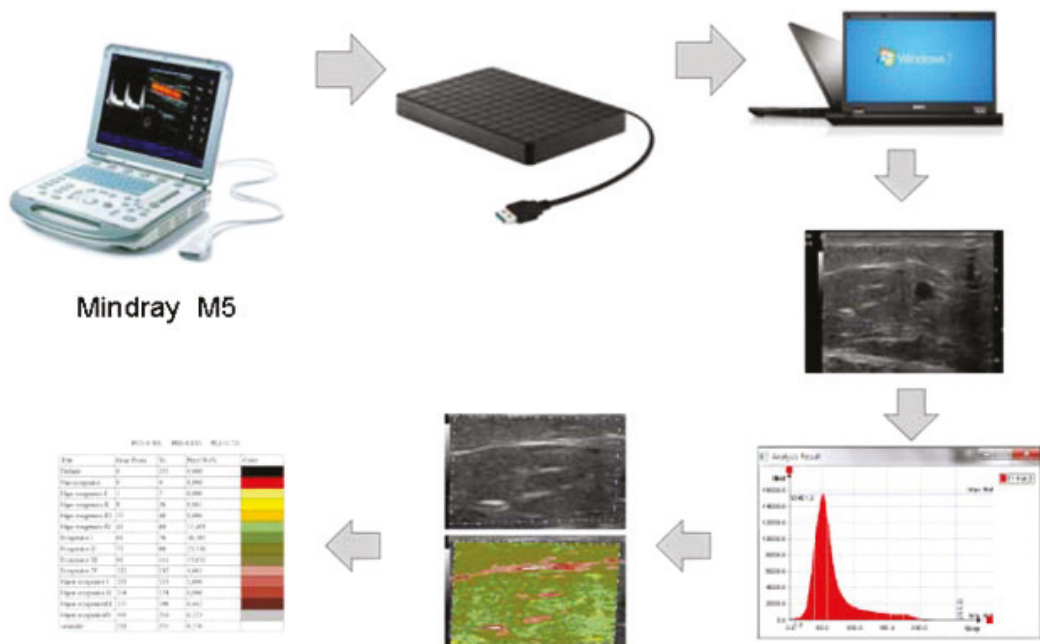


Figura 2. Processamento de imagem para *software* CATUS.

As variáveis com variâncias homogêneas foram submetidas ao teste estatístico de análise de variância (ANOVA), enquanto as com heterogeneidade das variâncias foram submetidas ao teste de Kruskal-Wallis. Os testes *post hoc* utilizados foram o Tukey-HSD e o Dunn, respectivamente. Para todos os valores, adotou-se um valor de alfa menor ou igual a 5% e o pacote estatístico SPSS® (IBM, Nova Iorque, EUA) da versão 21.0.

RESULTADOS

A pesquisa iniciou com três grupos: 1 - GEL, com 28 participantes selecionados; 2 - GEV, com 30 participantes; e 3 - GSE, com 6 participantes. Todavia, durante a realização da US e da análise da CATUS, foram identificados participantes com lesões venosas e linfáticas como causa do edema, sendo necessário criar o grupo de edema misto (GEM). Após a reorganização dos grupos da pesquisa, ficaram quatro grupos: 1 – GEL, com 25 participantes e total de 35 membros; 2 – GEV, com 24 participantes e total de 42 membros; 3 – GSE, com 6 participantes e total de 11 membros; e 4 – GEM, com 9 participantes e total de 14 membros, conforme mostra a Figura 3.

Na amostra quanto ao sexo, obteve-se o seguinte resultado: o GEV apresentou 18 (75%) participantes do sexo feminino e 6 (25%) do masculino; o GEL apresentou 19 (76%) do sexo feminino e 6 (24%)

do masculino; o GEM apresentou 6 (66,6%) do sexo feminino e 3 (33,4%) do masculino; e o GSE apresentou 4 (66,6%) do sexo feminino e 2 (33,4%) do masculino.

Na presente pesquisa, o GEL apresentou um maior número de participantes com linfedema Mowlem II com 13 (52%) e Mowlem III com 10 (40%). Essas fases clínicas apresentam a fibrose do membro, a dilatação dos vasos linfáticos e a alteração cutânea. As duas primeiras alterações foram identificadas nas áreas analisadas denominadas de “lagos linfáticos” na imagem ultrassonográfica. O grupo GEV obteve maior número de participantes no CEAPs 3, 13 (54,1%) e 4, 10 (41,6%). Houve o predomínio dos participantes com a presença de edema e alteração trófica. Ao se calcular a GSM e a distribuição da amplitude de brilho de cada pixels por meio do *software* CATUS, identificou-se que houve diferença estatística entre os grupos.

Os quatro grupos pertencentes à presente pesquisa tiveram suas imagens ultrassonográficas analisadas por meio da CATUS e os histogramas gerados pelo *software* com o ecográfico. Todos os participantes foram analisados pela CATUS nas quatro regiões da perna predefinidas no estudo. Nas imagens ultrassonográficas do GEL, houve a presença de “lagos linfáticos”, e no GEV, de um edema granular nos pacientes com edema venoso. O GEM apresentou “lagos linfáticos”

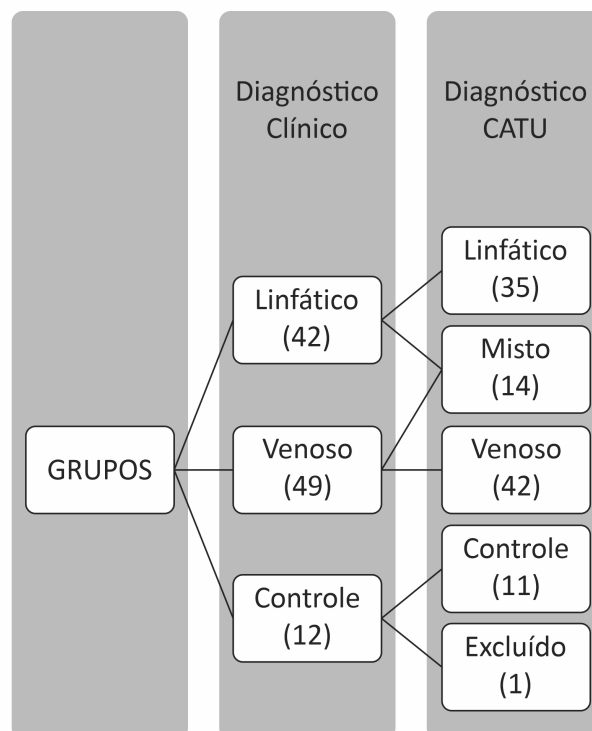


Figura 3. Divisão dos grupos da pesquisa com quantidade de membros. CATUS = caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica.

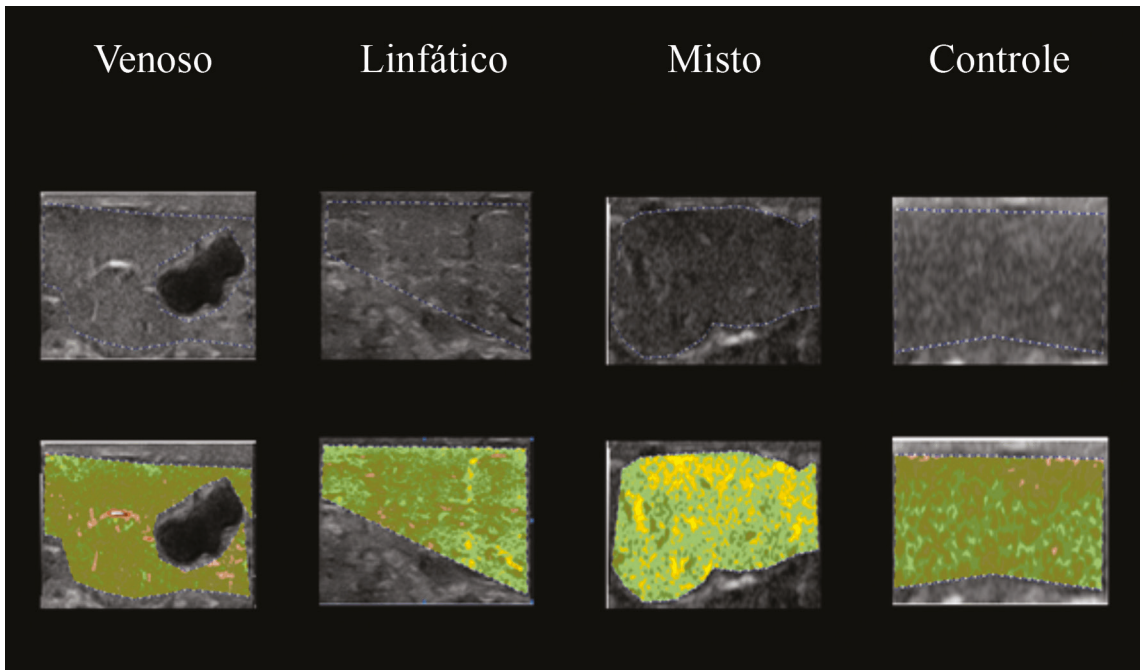


Figura 4. Uso do *software* CATUS nos grupos com recurso de colorização da imagem após análise de ecogenicidade na região PMP. CATUS = caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica; PMP = região médio-proximal da perna.

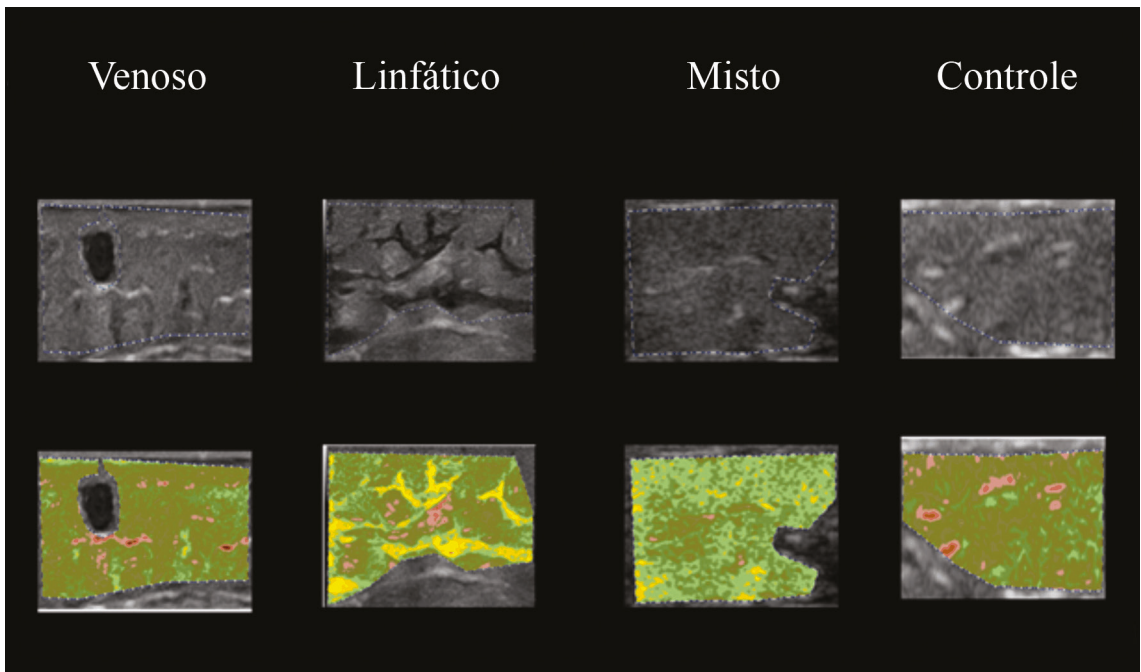


Figura 5. Uso do *software* CATUS nos grupos com recurso de colorização da imagem após análise de ecogenicidade na região PMM. CATUS = caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica; PMM = região médio-medial da perna.

e edema granular, conforme as Figuras 4-7. O grupo GEV apresentou em sua totalidade o refluxo de alguma veia nos MMII pesquisados. Os “lagos linfáticos” apresentaram a característica de serem hipocogênicos

e possuírem uma GSM com predomínio de pixels nas faixas de 0 a 40 na ecogenicidade, ou seja, do não ecogênico ao ecogênico III.

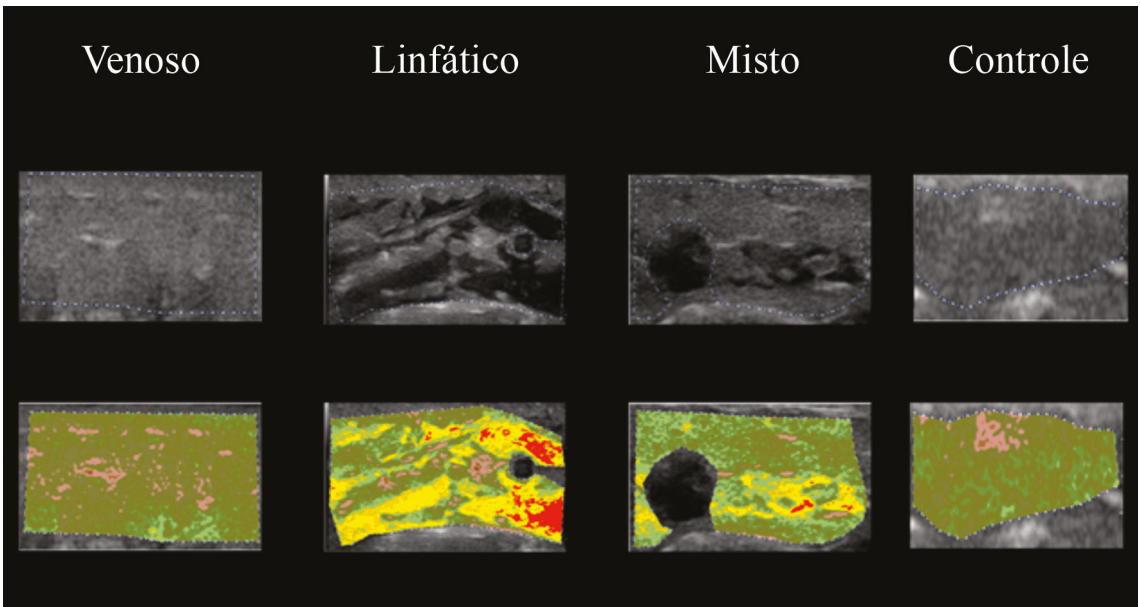


Figura 6. Uso do *software* CATUS nos grupos com recurso de colorização da imagem após análise de ecogenicidade na região PMD. CATUS = caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica; PMD = região médio-distal da perna.

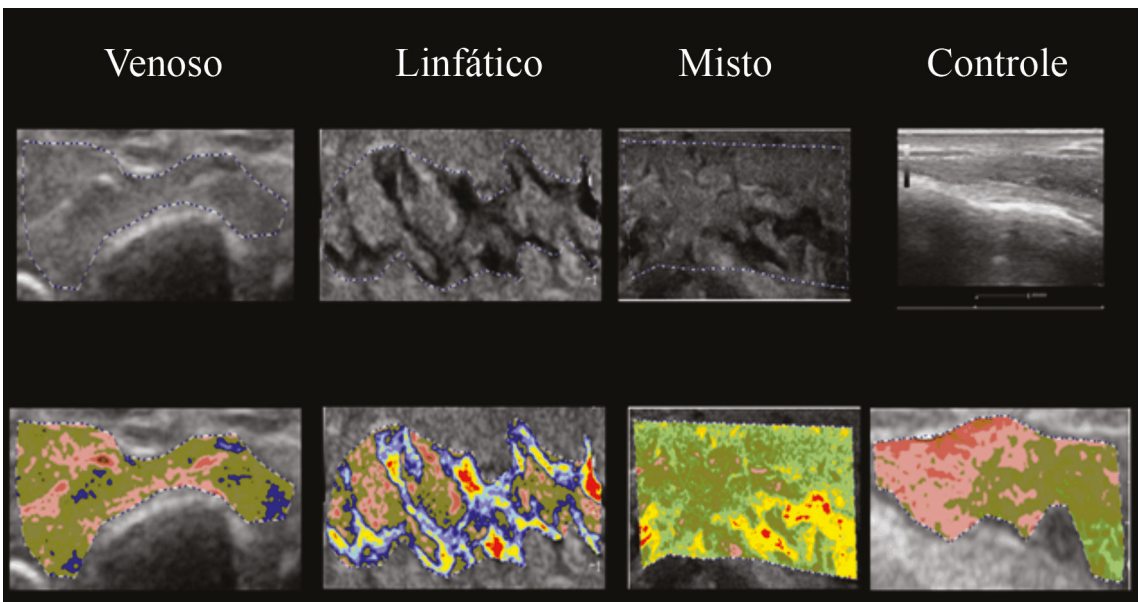


Figura 7. Uso do *software* CATUS nos grupos com recurso de colorização da imagem após análise de ecogenicidade na região DA. CATUS = caracterização tecidual por imagem ultrassonográfica; DA = região dorsal do antepé.

Quanto à distribuição dos pixels nos intervalos de ecogenicidade, o grupo com edema venoso apresentou 88,31% entre o intervalo hipoecogênico IV e o ecogênico III; o grupo com edema linfático, 71,73% entre o intervalo hipoecogênico II e o ecogênico I; o grupo com edema misto, 76,17% entre o intervalo hipoecogênico III e o ecogênico II; e o grupo sem

edema, 84,87% entre o intervalo ecogênico II e o hiperecogênico I.

DISCUSSÃO

Quando o linfedema progride, o líquido intersticial aumenta em teor de proteína, com infiltração celular,

eventualmente desenvolvendo fibrose tecidual e deposição de gordura¹⁷. Essa fibrose ocorre na pele, nos tecidos subcutâneos e nos coletores linfáticos. O linfedema provoca alterações na região que apresenta o edema tecidual crônico ao longo do seu desenvolvimento, como inflamação, fibrose e deposição de gordura; todavia, ainda não está esclarecido se essas alterações têm causalidade ou apenas indicam a piora do quadro clínico¹⁸. O diagnóstico adequado permite a melhor escolha terapêutica de terapia de compressão e cuidados profiláticos com a pele¹⁹.

A estase venosa de forma crônica provoca alterações cutâneas como dermatite de estase, hiperpigmentação, lipodermatosclerose, atrofia branca e úlceras venosas¹⁹. A insuficiência venosa crônica de MMII pode provocar dores, edema, alterações cutâneas com hiperpigmentação, fibrose e ulceração²⁰. O edema venoso em MMII é, geralmente, o primeiro sinal clínico de insuficiência venosa, aparecendo na região do maléolo e desaparecendo no decorrer do repouso²¹. Esse edema, por sua vez, tem um potencial de lesão grande, que se inicia através de uma nutrição inadequada do tecido subcutâneo e dos músculos, provocando dor e podendo avançar para uma úlcera venosa²².

No estudo com US, os vasos linfáticos são visualizados geralmente como pequenos círculos hipoeoicos que indicam que o lúmen interno. Caso os vasos linfáticos estejam normais, ou seja, não estiverem dilatados, o lúmen é muito pequeno para ser observado com o exame de US. Já os vasos linfáticos dilatados são facilmente detectados por ter um lúmen entre 0,5 a 1,0 mm²³. Em seu estudo, Suehiro et al.¹⁸ afirmaram que podem ser identificados linfáticos dilatados, embora considerem difícil a identificação de linfáticos dilatados somente por meio da observação de espaços subcutâneos orientados verticalmente. Os vasos linfáticos normais não são identificados pela US sem a análise nem após a análise com o *software* CATUS, já que o mesmo se propõe a quantificar a amplitude de brilho em cada pixel por ecogenicidade característica da estrutura e esses vasos normais apresentam uma área muito pequena que não se destaca na imagem ultrassonográfica. No entanto, a visualização dos espaços subcutâneos orientados verticalmente, que existem na presença do linfedema, é facilitada com a CATUS nas regiões denominadas “lagos linfáticos”.

No *software* CATUS, as imagens são analisadas por meio da amplitude dos brilhos de cada pixel, possibilitando a comparação com a histologia patológica de forma mais aproximada⁹. O *software* fornece a GSM e a distribuição da amplitude de brilho de cada pixel na escala de cinza correspondente à ecogenicidade da imagem ultrassonográfica, permitindo a realização

de identificação da estrutura analisada por meio da quantificação de pixels em determinada ecogenicidade para caracterização tecidual e distinção da origem do edema de MMII.

A linfa acumulada ocasiona o aumento do tecido adiposo e do volume da área acometida, dificultando o bombeamento linfático e afetando a pele, o que gera um ciclo que dificulta a cura da doença. O tecido adiposo possui lobulação e uma rede septal fibrosa, o que caracteriza a complexidade nessa região, denominada de “lago linfático” no presente estudo. O membro com linfedema possui tamanhos variados, inclusive com a presença de grandes adipócitos, em contraste com áreas de membros normais que possuem adipócitos com tamanho uniforme²⁴. A drenagem linfática prejudicada pode influenciar a disposição da gordura na presença de obesidade²⁵. Os elementos citados anteriormente, como tecido adiposo e fibrose, são facilmente identificados pela CATUS com as ecogenicidades previamente estabelecidas.

O aumento dos espaços livres nas fâscias superficiais e ecogenicidade no tecido subcutâneo é um achado inespecífico e inútil para caracterizar os diferentes tipos de edema de MMII. Todavia, a US com alta resolução é um recurso amplamente disponível, seguro, barato e não invasivo, sendo recomendada para auxiliar no diagnóstico clínico e na escolha terapêutica de edemas de MMII. As imagens ultrassonográficas ainda apresentam a vantagem de poderem ser compartilhadas com pacientes e outros profissionais²⁶.

A US de baixa resolução avalia o estágio do linfedema secundário de MMII por meio da ecogenicidade para representar objetivamente a gravidade do linfedema. Características como as alterações na pele e do tecido subcutâneo são encontradas no linfedema crônico, decorrentes da alteração extracelular como hipertrofia do tecido conjuntivo, acúmulo de gordura resultante da hipertrofia e hiperplasia de adipócitos e de alterações intersticiais, como o acúmulo de fluidos ricos em proteínas²³.

Um estudo comparativo entre um MMII sadio e um com linfedema apontou para diferenças com base na presença de canais ou “lagos linfáticos” no membro com linfedema e ausência deles no membro sadio. Essas diferenças, observadas neste estudo, foram obtidas com a análise por meio da CATUS, a qual quantificou a ecogenicidade, que se apresentou menor na extremidade linfática devido à presença dos “lagos” e/ou canais linfáticos que se apresentaram hipoeoicogênicos em comparação com o membro sadio¹¹.

Phan, Cherry e Ryan²² realizaram um estudo com 12 pacientes portadores de úlceras venosas em MMII, analisando a derme deles por meio de US modo B. Identificaram que a ecogenicidade dérmica

foi significativamente reduzida, indicando um edema acentuado da derme papilar em comparação com os pacientes controles. O presente estudo avaliou o edema venoso e não especificamente a derme nesse tipo de edema. Os dados encontrados apontaram para o predomínio de pixels na região ecogênica correspondente à faixa superior ao intervalo superior a 40 na região do edema, que corresponde a músculo e fibrose.

No estudo de Iker et al.²⁷, foi avaliada a ecogenicidade da derme de 12 membros de pacientes portadores de lipedema e dez membros de pacientes portadores de linfedema. Identificou-se que a ecogenicidade dérmica média no tornozelo foi de 68 na escala de brilho em pacientes com linfedema. Tais dados aproximaram-se dos obtidos no presente estudo, por haver predomínio de áreas hipoeecogênicas na região afetada pelo linfedema que corresponde ao brilho de 41 a 60 na escala de cinza, apesar de não ter sido realizada uma US cutânea nesta pesquisa.

A CATUS é uma medida de resultado confiável e útil para identificar a origem do edema, seja venoso e/ou linfático, servindo como ferramenta para escolha da melhor intervenção terapêutica. O método pode fazer o diagnóstico e avaliar a gravidade da doença, bem como aferir objetivamente a resposta à terapia. Todavia, atualmente, o exame de imagem para avaliação do edema linfático é a linfocintilografia, exame oneroso e pouco acessível comparado à US, além de ter a desvantagem de ser invasivo. Diante disso, é necessário realizar um estudo comparativo entre o diagnóstico por imagem de linfedema com a imagem da US e análise CATUS e com a linfocintilografia.

■ CONCLUSÃO

A presente pesquisa permite a avaliação de um novo exame para linfedema, de fácil acesso para a população, não invasivo, de baixo custo e seguro, transformando um exame de imagem já conhecido em uma avaliação mais objetiva. Isso é realizado por meio da quantificação de pixels e brilho na escala de ecogenicidade, que facilita a reprodutibilidade e objetividade da análise da imagem ultrassonográfica. Essa nova forma de avaliação de imagem trará grande impacto econômico e social, facilitando a acessibilidade e a escolha da melhor opção terapêutica.

Esta pesquisa serve de base para novos estudos utilizando a CATUS, inclusive em outras áreas do corpo, como no membro superior, haja vista o crescente número de câncer de mama e suas possíveis sequelas, a exemplo do linfedema de membro superior. Há necessidade de serem realizadas mais pesquisas com a CATUS para o acompanhamento do mesmo paciente, avaliando diversas terapêuticas e seus impactos

nos pacientes com edema venoso e/ou linfático. Além disso, é necessário realizar pesquisas multicêntricas utilizando a CATUS e buscando correlações com outros dados bioquímicos até agora não estudados em portadores de edema de origem venosa e/ou linfática.

■ REFERÊNCIAS

1. Johnson KC, DeSarno M, Ashikaga T, Dee J, Henry SM. Ultrasound and clinical measures for lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(1):8-17. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2015.0001>. PMID:26574872.
2. Valiente Engelhorn AL, Engelhorn CA, Salles-Cunha SX, Ehlert R, Akiyoshi FK, Assad KW. Ultrasound tissue characterization of the normal kidney. *Ultrasound Q*. 2012;28(4):275-80. <http://dx.doi.org/10.1097/RUQ.0b013e318276f12b>. PMID:23149511.
3. Lal BK, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, et al. Pixel distribution analysis of b-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1210-7. <http://dx.doi.org/10.1067/mva.2002.122888>. PMID:12042733.
4. Drinan KJ, Wolfson PM, Steinitz D, et al. Duplex imaging in Lymphedema. *J Vasc Tech*. 1993;17(1):23-6.
5. Becker M, Schilling T, Von Beckerath O, Kröger K. Sonography of subcutaneous tissue cannot determine causes of lower limb edema. *Vasa Bern*. 2015;44(2):122-8. <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000418>. PMID:25698390.
6. Suehiro K, Morikage N, Yamashita O, et al. Differentiation of functional venous insufficiency and leg lymphedema complicated by functional venous insufficiency using subcutaneous tissue ultrasonography. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(1):96-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.07.006>. PMID:27987622.
7. Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, Greene AK. Diagnostic accuracy of lymphoscintigraphy for lymphedema and analysis of false-negative tests. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(7):e1396. <http://dx.doi.org/10.1097/GOX.0000000000001396>. PMID:28831342.
8. Cassou-Birckholz MF, Engelhorn CA, Salles-Cunha SX, et al. Assessment of deep venous thrombosis by grayscale median analysis of ultrasound images. *Ultrasound Q*. 2011;27(1):55-61. <http://dx.doi.org/10.1097/RUQ.0b013e31820e157d>. PMID:21343802.
9. Salles Cunha SXS. Nota técnica: avaliação ultrassonográfica de aneurismas da aorta tratados com endopróteses. *J Vasc Bras*. 2012;11(2):150-3. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492012000200013>.
10. Barros FS, Pontes SM, Prezotti BB, Sandri GA, Salles-Cunha SX, Barros FS. Trombo móvel na carótida interna: planejamento cirúrgico definido pela ultrassonografia vascular. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2013;26(4):335-40.
11. Carvalho V, Salles-Cunha SX, Braga F, et al. Ultrasonographic, quantitative comparison of lower extremity lymphedema versus normal control: technical note with case reports. *Veins and Lymphatics*. 2018;7(1):2-7. <http://dx.doi.org/10.4081/vl.2018.7069>.
12. Naouri M, Samimi M, Atlan M, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipodema from lymphoedema. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):296-301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09810.x>. PMID:20408836.
13. França LHG, Tavares V. Insuficiência venosa crônica. Uma atualização. *J Vasc Bras*. 2003;2(4):318-28.
14. Perez MDCJ. Classificação dos linfedemas. In: Guedes No HE, Belczak CEQ. *Linfologia: diagnóstico, clínica e tratamento*. São Caetano do Sul: Yendis Editora; 2009.
15. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement.

- J Vasc Surg. 2004;40(6):1248-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>. PMID:15622385.
16. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1, Supl. 1):1-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012001000001>.
17. Suehiro K, Morikage N, Yamashita O, et al. Distribution of extracellular fluid in legs with venous edema and lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016;14(3):156-61. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2016.0004>. PMID:27603006.
18. Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4+ Cells Regulate Fibrosis and Lymphangiogenesis in Response to Lymphatic Fluid Stasis. *PLoS One*. 2012;7(11):1-16. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>. PMID:23185491.
19. Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive system with prospective, 386 evaluation of the lymphatic lymphoscintigraphy: A semiquantitative analysis in extremities. *J Vasc Surg*. 1993;18(5):773-82. [http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214\(93\)90331-F](http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214(93)90331-F). PMID:8230563.
20. Lattimer CR, Kalodiki E, Geroulakos G, Hoppensteadt D, Fareed J. Are Inflammatory Biomarkers Increased in Varicose Vein Blood? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(7):656-66. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616645330>. PMID:27103338.
21. Hu D, Phan TT, Cherry GW, Ryan TJ. Dermal o edema assessed by high frequency ultrasound in venous leg ulcers. *Br J Dermatol*. 1998;138(5):815-20. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02218.x>. PMID:9666827.
22. Hall JE, Guyton AC. Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
23. Hara H, Mihara M. Usefulness of preoperative echography for detection of lymphatic vessels for lymphaticovenous anastomosis. *SAGE Open Med Case Rep*. 2017;5:1-5. <http://dx.doi.org/10.1177/2050313X17745207>. PMID:29242747.
24. Tashiro K, Feng J, Wu SH, et al. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):158-67. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15238>. PMID:28000916.
25. Mortimer OS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest*. 2014;124(3):915-21. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI71608>. PMID:24590276.
26. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Samura M, Hamano K. Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity Lymphedema. *Ann Vasc Dis*. 2013;6(2):180-8. <http://dx.doi.org/10.3400/avd.oa.12.00102>. PMID:23825499.
27. Iker E, Mayfield CK, Gould DJ, Patel KM. Characterizing lower extremity lymphedema and lipedema with cutaneous ultrasonography and an objective computer-assisted measurement of dermal echogenicity. *Lymphat Res Biol*. 2019;17(5):525-30. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2017.0090>. PMID:30615553.

Correspondência

Vanessa Lôbo de Carvalho
Rua Professor Manoel Coelho Neto, 201/203
CEP 57036-710 - Maceió (AL), Brasil
Tel.: +55 (82) 98858-9029
E-mail: carvalhoanessa@hotmail.com

Informações sobre os autores:

VLC - Doutora em Biotecnologia em Saúde e Mestra em Ensino na Saúde no Contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), Universidade Federal de Alagoas (UFAL); Docente do curso de Fisioterapia, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).
GBBP - Graduado em Medicina, Escola de Ciências Médicas de Alagoas; Mestre e Doutor, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Pós-doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professor Adjunto, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL); Professor Auxiliar, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), curso de Medicina (Campus UFAL-Arapiraca).
SXSC - Graduado em Eletrônica, Instituto Tecnológico de Aeronáutica; Mestre e Doutor, Biomedical Engineering, Marquette University; Experiência em ultrassonografia vascular e outras técnicas não invasivas de diagnóstico de doenças arteriais e venosas.

Contribuição dos autores:

Concepção e desenho do estudo: VLC, GBBP, SXSC
Análise e interpretação dos dados: VLC, SXSC
Coleta de dados: VLC, SXSC
Redação do artigo: VLC, GBBP, SXSC
Revisão crítica do texto: VLC, GBBP, SXSC
Aprovação final do artigo*: VLC, GBBP, SXSC
Análise estatística: VLC
Responsabilidade geral pelo estudo: VLC, GBBP, SXSC

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras*.