

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE VETERINÁRIA

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

**Habilidade diagnóstica na leitura de lâminas histopatológicas digitais e físicas na
patologia veterinária**

Paulo Roberto Andrade Nogueira

Belo Horizonte

2022

Paulo Roberto Andrade Nogueira

**Habilidade diagnóstica na leitura de lâminas histopatológicas digitais e físicas na
patologia veterinária**

Dissertação apresentada à UFMG, Escola de
Veterinária, como requisito parcial para obtenção
de título de Mestre

Curso: Mestrado em Ciência Animal
Área de Concentração: Patologia Animal
Orientadora: Tatiane Alves da Paixão
Coorientador: Renato de Lima Santos

Belo Horizonte

2022

N778h Nogueira, Paulo Roberto Andrade, 1995 -
Habilidade diagnóstica na leitura de lâminas histopatológicas digitais e físicas na patologia
Veterinária / Paulo Roberto Andrade Nogueira. – 2022.
58f.: il.

Orientadora: Tatiane Alves da Paixão

Coorientador: Renato de Lima Santos

Dissertação (Mestrado) apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de
Minas Gerais para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Patologia animal.

Bibliografias: f. 34 a 40.

1. Veterinária - Teses - 2. Patologia animal - Teses - 3. Veterinária - Teses I. Paixão,
Tatiane Alves da - II. Santos, Renato de Lima - III. Universidade Federal de Minas Gerais,
Escola de Veterinária - IV. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569

Biblioteca da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

PAULO ROBERTO ANDRADE NOGUEIRA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Patologia Animal.

Aprovado(a) em 23 de fevereiro de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Tatiane Alves da Paixão - Presidente - Orientador(a)

Dr.(a). Renato de Lima Santos

Dr.(a). Geovanni Dantas Cassali

Dr.(a). Paula Roberta Giaretta

Dr.(a) Sílvia de Araújo França Baêta



Documento assinado eletronicamente por **Tatiane Alves da Paixão, Professora do Magistério Superior**, em 23/02/2022, às 16:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia de Araújo França Baêta, Usuário Externo**, em 23/02/2022, às 19:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Roberta Giaretta, Usuário Externo**, em 23/02/2022, às 19:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renato de Lima Santos, Professor do Magistério Superior**, em 23/02/2022, às 21:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Geovanni Dantas Cassali, Professor do Magistério Superior**, em 24/02/2022, às 07:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1257965** e o código CRC **8A5E6E66**.

Agradecimentos

À minha família por todo suporte necessário durante esses dois anos de mestrado.

Aos meus orientadores, professora Tatiane e professor Renato pelos ensinamentos, conselhos e pela paciência.

A todos os meus colegas de laboratório, do setor de patologia da UFMG e funcionários.

À Taismara e ao Hermes Pardini pela parceria.

E em especial, a Ayisa, Clarissa, Eric, Jefferson, Lucas, Pâmela e Thaynara por aceitarem participar do projeto. A frase clichê de sempre “sem vocês nada disso seria possível” nunca foi tão verdadeira.

E por fim, a CAPES por me conceder a bolsa de estudos durante o mestrado.

Resumo

A patologia digital tem se tornado um campo próspero nos últimos tempos em razão da introdução no mercado de *scanners* capazes de gerar imagens digitais de lâminas de vidro com ótima resolução. A patologia digital vem sendo utilizada em laboratórios de diagnósticos clínicos e também na área acadêmica. Métodos de validação já estão disponíveis para avaliar o impacto da patologia digital quando usada como método de diagnóstico primário. Estudos comparando diagnósticos dados em lâminas físicas e digitais apresentam concordância acima de 85%, porém os resultados são bastante variados entre os trabalhos. O trabalho teve como objetivo comparar a habilidade diagnóstica de estudantes e patologistas veterinários na leitura de lâminas histopatológicas digitais e físicas e, com isso, demonstrar aspectos positivos e negativos da patologia digital na formação e atuação de estudantes e profissionais no diagnóstico histopatológico. Os dados encontrados nesse trabalho mostram uma concordância intraexaminador média de 84,87%, além de boa precisão diagnóstica. Uma autoavaliação da experiência vivenciada com a patologia digital foi feita com os examinadores e, apesar da maior familiaridade com a lâmina física, todos foram a favor do uso da patologia digital no ensino. Espera-se que as aplicações e o uso de lâminas digitais no ensino, pesquisa e principalmente na área de diagnóstico aumentem acentuadamente na próxima década. Cabe as instituições acadêmicas se atentarem para importância da implementação da patologia digital no ensino e no treinamento dos profissionais que irão atuar em um mercado de patologia veterinária cada vez mais digital.

Palavra-chave: telepatologia, digitalização, scanner.

Abstract

Digital pathology has become a thriving field in recent times due to the introduction in the market of scanners capable of generating digitized images of glass slides with excellent resolution. Digital pathology has been widely used in clinical diagnostic laboratories and academia. Validation methods are now available to assess the impact of digital pathology when used as a primary diagnostic method. Studies comparing diagnoses given on physical and digital slides show an agreement above 85%, but the results are pretty varied between studies. The objective of this work was to compare the diagnostic ability of students and veterinary pathologists in reading scanned and physical histopathological slides and, with that, demonstrate positive and negative aspects of digital pathology in the training and performance of students and professionals histopathological diagnosis. The data found in this study show a mean intraobserver agreement of 84.87%, in addition to good diagnostic accuracy. A self-assessment of the lived experience with digital pathology was carried out with the readers. Despite the greater familiarity with the physical slide, all were in favor of digital pathology in teaching. The applications and use of digitized slides in teaching, research, and especially in the field of diagnosis are expected to increase sharply in the next decade. It is up to academic institutions to pay attention to the importance of implementing digital pathology in the teaching and training professionals who will work in an increasingly digital veterinary pathology market.

Keywords: telepathology, scan, scanner.

Lista de Figuras

Figura 1. Discordâncias entre diagnóstico de lâminas físicas e digitais. Casos com maiores erros no diagnóstico nas lâminas digitais.....	27
Figura 2. Discordâncias entre diagnóstico de lâminas físicas e digitais. Casos com maiores erros no diagnóstico nas lâminas físicas.....	29
Figura 3. Análise do tempo médio de leitura em lâminas físicas e digitais dos examinadores.....	31
Figura 4. Autoavaliação dos sete examinadores sobre a experiência vivenciada e a preferência pelo tipo de método de leitura.....	32

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação diagnóstica intraexaminador entre lâminas físicas e digitais.....	25
Tabela 2. Comparação diagnóstica intraexaminador entre lâminas físicas e digitais separada por processos.....	26
Tabela 3. Comparação diagnóstica interexaminador entre lâminas físicas e digitais.....	28

Sumário

1. Introdução.....	9
2. Revisão de literatura	11
2.1. Patologia tradicional	11
2.1.1. Começo da patologia	11
2.1.2. Equipamentos e processamento histológico	11
2.2 Patologia digital.....	13
2.2.1. Introdução e equipamentos	13
2.2.2. Métodos de validação da patologia digital	14
2.2.5. Perspectivas futuras para patologia digital	20
3. Objetivos.....	21
3.1. Objetivos Gerais	21
3.2. Objetivos Específicos	21
4. Material e métodos	22
4.1. Amostras histopatológicas	22
4.2. Scanner e sistema.....	22
4.3. Dispositivos e equipamento para leitura.....	22
4.4. Delineamento experimental.....	23
5. Análise estatística	24
6. Resultados.....	24
6.1. Análise intraexaminador.....	24
6.2 Análise interexaminador.....	30
6.3 Tempo de leitura.....	30
6.4. Autoavaliação da experiência pelos examinadores	32
7. Discussão	33
8. Conclusão	36
9. Referências bibliográficas	36

1. Introdução

A patologia pode ser entendida como o estudo das causas das doenças, os mecanismos que as produzem, os locais onde ocorrem e as alterações moleculares, morfológicas e funcionais que apresentam. A Patologia assume grande importância no entendimento global das doenças, e exercício da medicina como ciência, pois fornece as bases para o entendimento de outros elementos essenciais, como manifestações clínicas, prevenção, diagnóstico, tratamento, evolução e prognóstico (Pereira, 2016).

O patologista exerce a patologia principalmente por meio da identificação das alterações macroscópicas e microscópicas em amostras biológicas. Convencionalmente, a visualização microscópica das lesões é feita por meio de microscópios ópticos. Contudo, assim como diversas áreas da medicina estão passando por transformações digitais, a patologia também está tendo esse processo.

O uso de câmeras que projetam imagens do microscópio para o computador não é algo novo e foi um dos primeiros eventos da digitalização na área. Desde a introdução no mercado dos primeiros *scanners* capazes de digitalizar uma lâmina de vidro inteira, no ano de 1998, a patologia digital tem se tornado um campo próspero (Pantanowitz *et al.*, 2010). A possibilidade de digitalizar uma lâmina de vidro de patologia inteira foi transformadora e gerou inúmeras aplicações clínicas, educacionais e de pesquisa. A capacidade de compartilhamento de grandes quantidades de informações microscópicas, de forma rápida e prática, para diversos examinadores de qualquer lugar no mundo, só foi possível graças ao avanço técnico e contínuo nas tecnologias de imagem óptica. Os primeiros *scanners* gastavam mais de 24 horas para digitalizar uma única lâmina, hoje, um *scanner* demora menos de 5 minutos para digitalizar uma lâmina, com ótima resolução (Pantanowitz *et al.*, 2010).

Além dos avanços na tecnologia de imagem, outro fator que influenciou positivamente o uso da patologia digital foi a pandemia da COVID-19 causada pelo novo coronavírus (SARS Cov-2). Segundo Giaretto *et al.* (2021), uma transição completa da patologia clássica para a digital é geralmente um procedimento "suave", que leva meses ou mesmo anos para ser concluído. Porém, a necessidade da realização de atividades profissionais e educacionais em domicílio, na tentativa de evitar

aglomerações e propagação do vírus, forçou muitas pessoas a aderirem à patologia digital como método de leitura histológica (Giaretto *et al.*, 2021; Browning *et al.*, 2020).

A patologia digital está sendo aplicada tanto como uma ferramenta de diagnóstico em laboratórios com alto fluxo de trabalho, bem como em pesquisa e ensino. Vários estudos feitos na medicina humana mostram que a patologia digital é comparável à microscopia de luz, em termos de concordância e precisão (Cornish *et al.*, 2012; Fónyad *et al.*, 2012). Um estudo de meta-análise feito com 38 trabalhos relatou que a concordância entre os diagnósticos apresentados por imagem escaneada, comparado com o microscópio de luz, foi de 92,4% (Goacher *et al.*, 2017). Por outro lado, faltam trabalhos que avaliem a concordância da patologia digital na educação.

Em medicina veterinária, o número de trabalhos disponíveis envolvendo análise de concordância e precisão é menor em relação a medicina humana (Bertram *et al.*, 2018; Bonsembiante *et al.*, 2018; Bonsembiante *et al.*, 2019). No ensino, a patologia digital pode ser usada nas disciplinas de citologia, histologia e patologia geral, associada ou não a lâminas físicas. Estudos feitos com alunos de graduação em medicina veterinária descrevem boa aceitação pelos estudantes, com baixo comprometimento na aprendizagem e na capacidade de reconhecimento de alterações morfológicas em tecidos (Peter *et al.*, 2018; Dee e Meyerholz, 2007). Dee e Meyerholz (2007) acreditam que a patologia digital possa ser implantada com sucesso em laboratórios de ensino, incluindo cursos de histologia e patologia veterinária, nos quais a microscopia tradicional e as fotomicrografias são atualmente usadas.

No Brasil, várias instituições de ensino experimentam ou utilizam efetivamente a lâmina digital como ferramenta auxiliar no ensino de patologia, seja em cursos de graduação ou pós-graduação ou cursos de educação continuada.

O objetivo deste trabalho é comparar a habilidade diagnóstica de estudantes e patologistas veterinários na leitura de lâminas histopatológicas digitais (escaneadas) e físicas e, com isso, identificar aspectos positivos e negativos da patologia digital, na formação e atuação de estudantes e profissionais no diagnóstico histopatológico.

2. Revisão de literatura

2.1. Patologia tradicional

2.1.1. Começo da patologia

A patologia é uma ciência bastante antiga. A documentação sobre as doenças começou na medicina egípcia, graças às escritas feitas por Edwin Smith Papyrus (século 17 antes de cristo) e Papyrus Eber (1550 anos antes de cristo). Os seus textos contêm informações sobre parasitas, injúrias ósseas, câncer e outras doenças (Van Den Tweel e Taylor, 2010).

François Bichat, anatomista e fisiologista francês do século XVIII, reconhecido como pai da histologia, encorajou médicos a realizarem autópsias para correlacionar sintomas das doenças com alterações provocadas nos tecidos. Ele também determinou que os processos das doenças podem afetar partes de órgãos, mas nem sempre todo o órgão (Malkin, 1993). Nascido um pouco antes de Virchow, Johannes Peter Müller foi professor de anatomia, fisiologia e patologia. Foi pioneiro no uso do microscópio na patologia e publicou o livro “On the Nature and Structure Characteristics of Cancer”, sendo considerado o primeiro livro de histopatologia (Titford, 2006). Rudolf Virchow, considerado o mais importante sanitarista e patologista alemão do século XIX e o pai da patologia celular, publicou diversos textos científicos e teorias sobre patologia, das quais levam seu nome até os dias atuais (Schipperges, 2010). Virchow fez uma das suas mais importantes observações pelo uso do microscópio: um organismo não fica doente como um todo e sim apenas certos grupos de células. Assim a avaliação microscópica é considerada fundamental para o trabalho de um patologista.

2.1.2. Equipamentos e processamento histológico

A principal ferramenta de trabalho de um patologista, o microscópio óptico, vem sofrendo evoluções há mais de 400 anos. O primeiro microscópio surgiu por volta do ano 1591, desenvolvido por Zacharias Jansen e seu pai. Jansen era um inventor e fabricante de lentes de óculos holandês e possuía talento, tempo e interesse no que era então um novo campo da ciência. Apesar do talento, o primeiro microscópio possuía um design estranho e baixa ampliação. Apenas em 1827 o microscópio recebeu avanços tecnológicos significativos. Com correção no seu formato, Joseph Lister e Thomas Hodgkin publicaram trabalhos descrevendo células musculares lisas e esqueléticas e a

falta de núcleo em hemácias humanas (Titford, 2006). Em 1870, Ernst Abbe, funcionário da empresa Zeiss da Alemanha, desenvolveu lentes apocromáticas e subcondensadores capazes de coletar luzes e lentes de imersão, permitindo o uso para a microbiologia (Bradbury, 1967). O moderno microscópio binocular surgiu em 1902 e vem recebendo melhorias contínuas desde então (Titford, 2006).

O tecido precisa sofrer um processamento para que seja adequadamente visualizado no microscópio. O processamento de lâminas histológicas utilizado nos dias atuais foi fruto de um trabalho exaustivo de vários colaboradores, cada um atuando em uma etapa de processamento, com várias tentativas frustradas até se chegar ao ideal. Os equipamentos, técnicas e produtos químicos utilizados foram surgindo simultaneamente, tendo iniciado com a criação do micrótomo em 1770. Inicialmente, os cortes das amostras eram feitos à mão com lâminas de barbear. Posteriormente, desenvolveram-se equipamentos que permitiam fazer o corte de amostras botânicas, como galhos de árvore (Titford, 2006).

Para fazer cortes histológicos de amostras biológicas, era necessário endurecer os fragmentos. Os métodos utilizados na época foram: desidratação pelo calor, substâncias químicas como ácido acético, álcool, trióxido de cromo e dicromato de potássio, além de combinações que levavam o nome de seus criadores, dentre elas o fluido de Muller em 1860, fluido de Zenker em 1894 e também de Carnoy em 1887 (Titford, 2006). O formol, fixador mais utilizado nos dias atuais surgiu em 1893, utilizado por Blum. A escolha do melhor material para servir de suporte ao fragmento na hora do corte teve o mesmo problema, sendo utilizados diversos materiais até se chegar na parafina (Bracegirdle, 1986). Os corantes vieram antes do formol e da parafina. O método da hematoxilina e eosina foi introduzido em 1875 por Wissowzky (Cook, 2000). A partir do final do século XVIII diversos métodos especiais de coloração foram descritos, como Ziehl-Neelsen, Gram, Giemsa Vermelho Congo, Sudan e Van Kossa (Sheehan e Hrapchak, 1980; Bracegirdle, 1986).

Outro método utilizado para o processamento de amostras histológicas é o congelamento. Esse método, apesar de antigo e de ter caído um pouco em desuso na rotina histológica com o passar do tempo, voltou a ser utilizado principalmente no trans-cirúrgico para avaliação de neoplasias, fornecendo informações imediatas para o cirurgião. Na técnica de congelação, o próprio líquido proveniente do tecido congelado

fornece suporte para o corte. O equipamento utilizado é o criostato, capaz de armazenar amostras em baixas temperaturas e congelar por meio de líquidos criogênicos, como o hélio líquido, além de ter um micrótomo acoplado para fazer o corte do tecido (Peters, 2010).

A coloração de hematoxilina e eosina usada rotineiramente na histopatologia continua sendo utilizada em todo o mundo e não dá sinais de que cairá em desuso. Apesar do surgimento de técnicas mais modernas como histoquímica, imunohistoquímica e hibridização *in situ* (Kiernan, 2008), histopatologia ainda é hoje a base no estudo das doenças e é frequentemente usada de forma associada com as novas ferramentas de diagnóstico.

2.2 Patologia digital

2.2.1. Introdução e equipamentos

A histopatologia pode ser dividida em três fases de desenvolvimento: a tradicional, como ferramenta de estudo o microscópio, a patologia digital, pelo estudo de lâminas digitais por meio de um computador ou outro dispositivo e a patologia do futuro, com a associação da patologia digital com a inteligência artificial (Al-Janabi *et al.*, 2012a; Niazi *et al.*, 2019 e Browning *et al.*, 2020).

A patologia digital refere-se ao uso de dispositivos, como computadores, para visualizar lâminas histológicas escaneadas por meio de um *scanner* (Pell *et al.*, 2019). Um *scanner* é composto por *softwares* e *hardwares*. O *software* é o conjunto de programas (instruções) que faz com que a lente do *scanner*, nesse caso o *hardware*, faz a digitalização das imagens. O *software* utilizado em *scanners* atuais surgiu graças às pesquisas feitas na área da ciência da computação na década de 1990. O intuito dessa pesquisa era produzir um *software* capaz de processar dados oriundos de sensores embutidos em satélites que faziam análises geoespaciais da Terra (Pantanowitz *et al.*, 2018). No caso da patologia digital, o *software* consegue fazer a reconstrução bidimensional da captura de várias imagens da lâmina histológica feitas pela câmera do *scanner*.

O primeiro *scanner* foi lançado em 1994 por James Bacus. Logo depois o *scanner* foi patentado, passando por diversas compras e vendas entre empresas, cada uma delas desenvolvendo melhorias no equipamento, dentre elas a criação de uma tecnologia de

varredura altamente inovadora que consiste em um arranjo de microscópio projetado para adquirir dados de lâminas histológicas rapidamente e uma abordagem de matriz multissensorial, em que uma lente objetiva do microscópio projeta uma imagem em vários sensores, permitindo a aquisição simultânea de imagens e o processamento de dados. Apesar de existirem múltiplas marcas de *scanners* no mercado, as duas empresas que receberam aprovação pela agência americana US Food and Drug Administration para comercialização de *scanners* voltados para laboratórios de histopatologia são a Royal Philips e a Leica Biosystems (Bertram *et al.*, 2021). Os *scanners* são compostos basicamente por um microscópio com uma ou mais lentes objetivas e câmeras digitais e robótica (Pantanowit *et al.*, 2018). O processo de digitalização consiste em introduzir o número de lâminas a ser digitais em um rack. No monitor do *scanner*, são selecionadas as lâminas a serem escaneadas e, após isso, o próprio equipamento separa uma lâmina selecionada e, por meio de lentes de diferentes ampliações, faz uma varredura da lâmina de vidro e envia os dados para que o software monte as imagens em um formato bidimensional. Os *scanners* comercializados atualmente vêm com software integrado, que devem ser conectados a um equipamento de armazenamento e possuem programas de visualização das lâminas escaneadas. Com o escaneamento e processamento feito, as lâminas podem ser compartilhadas na forma de link para qualquer usuário em qualquer lugar do mundo, desde que o mesmo tenha conexão de internet.

Um fator que ainda apresenta grande influência na leitura feita em lâminas digitais é a falta do micrométrico. O micrométrico permite a percepção de um plano 3D pelo leitor, já na lâmina digitalizada não. Isso pode causar dificuldades na interpretação, por exemplo, de figuras de mitose em neoplasias (Al-Janabi *et al.*, 2013) e também de agentes infecciosos ou na diferenciação de pigmentos (como melanina de hemossiderina) e deposição de minerais como o cálcio e ferro, que são birrefringentes.

2.2.2. Métodos de validação da patologia digital

Um estudo de validação e comprovação é recomendado para os laboratórios de diagnóstico que queiram fazer a transição para a patologia digital como método de diagnóstico primário com o intuito de garantir que não haja comprometimento na confiabilidade do laudo emitido por meio de uma lâmina digital, e que o diagnóstico não traga riscos para a saúde do paciente. Segundo Bertram *et al.* (2022), a validação

tem como objetivo descrever e documentar por meio de evidências científicas de que a tecnologia empregada funciona como o esperado.

Pantanowitz *et al.* (2013) em parceria com o *College of American Pathologists* publicou um trabalho com orientações para implementação da patologia digital usando métodos de validação direcionados para laboratórios de serviços de diagnóstico histopatológico. O tamanho e o tipo do estudo de validação não necessariamente são iguais para todos os laboratórios. Deve-se levar em conta a finalidade do uso da patologia digital (tecido embebido em parafina fixado em formalina, tecido congelado, imuno-histoquímica, lâminas de citologia, esfregaços de sangue e hematológico), custo/benefício, recursos financeiros e de mão de obra disponível e o tamanho do fluxo de trabalho do laboratório (Bertram *et al.*, 2022). De uma maneira geral, estudos de validação devem ter pelo menos 60 casos histopatológicos incluídos, com variados graus de dificuldade e diferentes tipos de alterações (neoplásico, inflamatório, degenerativos e regressivos, dentre outros (Pantanowitz *et al.*, 2013).

Existem análises de interesse em estudos de validação que podem variar entre os estudos, sendo as principais: precisão, concordância, confiabilidade, sensibilidade e especificidade. A precisão do diagnóstico é a porcentagem de acertos entre o diagnóstico obtido comparado com o padrão ouro, ou diagnóstico verdadeiro. O padrão ouro pode ser definido pelo resultado de outras técnicas de diagnóstico mais avançadas do que a histopatologia, como PCR e imuno-histoquímica, mas caso não esteja disponível, como em casos de rotina, o padrão ouro pode ser obtido pelo patologista que emitiu o laudo original, por outro patologista mais experiente ou por um consenso feito por vários patologistas (Bertram *et al.*, 2022).

Confiabilidade e concordância são duas análises importantes para os estudos de validação, pois fornecem informações sobre a quantidade de erro inerente a qualquer diagnóstico, pontuação ou medição, onde a quantidade de erro de medição determina a validade dos resultados ou pontuações do estudo (Dunn, 2004; Streiner e Norman, 2008). A confiabilidade pode ser definida como a capacidade do diagnóstico se diferenciar entre os examinadores, podendo ser obtida pelo teste de kappa. Quanto menor a variabilidade dos resultados, menor o valor de kappa. Por outro lado, a concordância é o grau em que as pontuações ou classificações são idênticas (Dunn, 2004; Streiner e Norman, 2008). É obtida pela soma total de lâminas físicas e digitais

que tiveram o mesmo diagnóstico em um mesmo caso, sendo geralmente expresso em porcentagem nos trabalhos de validação. Ela fornece o resultado de que o patologista tem a mesma habilidade e/ou dificuldade lendo o mesmo caso em uma lâmina física e uma lâmina digitalizada. Para exemplificar os dois termos, suponha-se que um Examinador tenha avaliado dez lâminas físicas e dez digitais de um mesmo caso, com o diagnóstico sendo idêntico para todos os casos. Nesse exemplo, a concordância obtida seria de 100%, por outro lado, a confiabilidade seria 0. Dito isso, ambos os conceitos são importantes, pois fornecem informações sobre a qualidade das medições e devem ser apresentados juntos e não um ou outro em estudos de validação. Há múltiplas variáveis que influenciam o resultado de concordância, como por exemplo, o tipo de amostra analisada e o grau de familiaridade daquele patologista com aquela amostra, o grau de dificuldade da lâmina, a resolução de determinada imagem digitalizada, a quantidade de casos a serem incluídos em um estudo de concordância, o tipo de amostra processada (citologia, histologia ou tecido congelado). Landis e Koch. (1977) publicaram um artigo sobre a interpretação e classificação do valor de kappa.

Nos estudos de validação, a concordância e a confiabilidade são avaliadas para um patologista individual (concordância e confiabilidade intraexaminador), ou entre patologistas com diferentes níveis de experiência (concordância e confiabilidade interexaminador) (Pantanowitz *et al.*, 2013).

Na medicina humana, o *College of American Pathologists* orienta que a concordância deve ser acima de 84% para cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina. Com relação a precisão, o recomendado é que ela fique acima de 89% em lâminas físicas, e 92% em lâminas digitais (Pantanowitz *et al.*, 2013).

Bertram *et al.* (2022) propôs três tipos de métodos de validação, baseado em estudos prévios. O primeiro método é um estudo de comparação simples que avalia apenas a concordância e/ou confiabilidade da leitura feita em lâminas digitais com lâminas físicas, apenas uma única vez pelo teste de kappa ou pela soma dos casos concordantes expressos em porcentagem. A ausência de um valor de referência é o principal fator limitante desse estudo. O segundo método é um estudo baseado em um padrão ouro. Permite fazer a análise de concordância, como o primeiro método, precisão de lâminas físicas e digitais, pela concordância delas com o padrão ouro, e posterior análise estatística pelo teste exato de Fisher, além da análise de sensibilidade (casos

verdadeiros positivos divididos pela soma dos casos verdadeiros positivos com os falsos negativos) e especificidade (casos verdadeiros negativos dividido pela soma dos casos verdadeiros negativos e falsos positivos). O principal viés desse tipo de estudo é a escolha do padrão ouro, pois na falta de um exame superior (como PCR, citometria de fluxo), em um estudo de citopatologia, com a histopatologia considerada padrão ouro, pode gerar baixo grau de concordância. O terceiro é através de estudos comparativos, onde são feitas 3 ou 4 leituras para a lâmina física, em tempos distintos e 2 para lâminas digitais. O objetivo é determinar uma taxa de concordância de referência para a própria concordância entre lâminas físicas como sendo modalidade de visualização de referência, excluindo a necessidade de um padrão ouro para as condições específicas do estudo. Com este tipo de estudo, pode-se determinar o quanto o valor de referência é influenciado pelas fontes de viés e um ajuste de limiar de concordância aceitável para a modalidade de teste (concordância entre lâminas físicas e lâminas digitais). Como são feitos pelo menos 3 pontos de tempo de exame, permite também uma análise de repetibilidade intraexaminador em lâminas físicas. Uma segunda leitura em lâminas digitais permite uma análise para avaliar a curva de aprendizagem dos examinadores. Outra análise possível de ser feita é o teste de não inferioridade com um teste binomial unilateral.

2.2.3 Uso da patologia digital em laboratórios de diagnóstico

A patologia digital pode ser utilizada em laboratórios de histopatologia, centros de pesquisa ou em instituições de ensino com intuito de diagnóstico clínico, ensino e pesquisa (Al-Janabi *et al.*, 2012a). Nos Estados Unidos, a empresa Indexx fornece *scanners* de forma gratuita para os laboratórios de diagnóstico escanear as lâminas e encaminha-las de volta, obtendo o laudo em menos de duas horas. O uso patologia digital em laboratórios de diagnóstico tem vantagens como: expansão no acesso ao diagnóstico histopatológico através da telepatologia para lugares onde não há a presença de um patologista; acesso a uma segunda opinião por patologistas mais experientes de forma muito mais rápida comparado com uma lâmina de vidro; facilidade de arquivamento e acesso ao arquivo; flexibilização e economia na carga horária de trabalho dos profissionais (Baidoshvili *et al.*, 2018; Bertram e Klopfleisch., 2017). Levando-se em conta o lado financeiro e a viabilidade de um laboratório investir na

tecnologia, o custo de manutenção e reposição de microscópicos, com demanda de espaço exclusivo de laboratório e equipe técnica para processamento e análise de lâminas físicas torna-se menor (Hamilton *et al.*, 2012).

Tem diversos estudos em laboratórios de diagnóstico que buscaram validar o uso da patologia digital no lugar da patologia convencional. Al-Janabi *et al.* (2012b;2012c;2014) em diferentes estudos, observou concordância entre diagnóstico de lâmina física e digital de 95% em casos de patologia do trato gastrointestinal, 93% em casos de patologia da mama e 87% em casos estudo de patologia do trato urinário. Azam *et al.* (2021) em um estudo de meta-análise demonstrou que em 24 estudos de validação com um total de 19.468 comparações entre lâmina digital e física, a taxa de concordância geral (mesmo valor de conduta clínica) foi de 98,3% e concordância completa de 92%. Segundo os autores, casos patológicos do trato gastrointestinal e sistema ginecológico apresentaram maiores discordâncias entre os estudos analisados, seguido de pele, mama, genitourinário e renal. As discordâncias ocorrem em características como identificação de malignidade, contagem de mitoses e identificação de agentes na lesão (Azam *et al.*, 2021).

Publicações sobre patologia digital na área da medicina veterinária ainda são escassos. Assim como em muitas outras áreas que utilizam estudos da medicina humana como parâmetro, *guidelines* e métodos de diagnósticos podem ser utilizados pela medicina veterinária e devem ser encorajados para gerar dados específicos da nossa área.

Entre os poucos estudos, Bertram *et al.* (2018) analisou 80 casos de tumores em cães. A concordância intraexaminador foi de 84,3%, com valor de κ de 0,841 considerando todos os casos. Quando analisado apenas casos de tumores epiteliais e mesenquimais, a concordância foi de 89,9%, com valor de κ de 0,902, e nos casos de tumores de células redondas, a concordância foi de 78,5% e o valor de κ de 0,713. Bonsembiante *et al.* (2019) desenvolveu um estudo de confiabilidade e precisão com amostras de Citopatologia. A confiabilidade variou de 0,60 a 0,87 e a precisão de 83% a 86%.

2.2.4 Uso da patologia digital no ensino

O uso de lâminas digitais ou a projeção da imagem das lâminas em telas tem sido amplamente utilizada no ensino e fortemente incrementada nas instituições nos últimos

anos, principalmente nas matérias de histopatologia, citologia e parasitologia, visto a grande vantagem de um professor poder avaliar juntamente com um número ilimitado de estudantes um mesmo caso simultaneamente. Esta avaliação no microscópio é limitada a aquisição de medusa, com número limitado de examinadores (Al-Janabi *et al.*, 2012a). Contudo, usualmente é prática de ensino mista, com leitura individual em lâmina física seguida de avaliação conjunta em lâmina escaneada. Na medicina humana, algumas faculdades substituíram completamente a patologia convencional pela patologia digital (Bertram e Klopfleisch, 2017). Apesar disso, a inserção plena da patologia digital (com uso da patologia virtual) no ensino ainda está no início, e segundo Jones-Hall (2021), depende transpor três desafios: a necessidade de mudar a mentalidade de alguns patologistas sobre a utilidade e as vantagens da patologia digital em relação ao uso apenas de um microscópio de luz; o tempo relativamente grande para a adequada implementação da tecnologia; e o investimento financeiro necessários para iniciar e manter a patologia digital em um programa de educação. Ou seja, a tarefa não é simples e envolve mais do que adquirir um scanner e computadores para acesso dos alunos.

Durante a implantação e execução da patologia digital, sugere-se o acompanhamento por profissionais da tecnologia da informação (TI) para evitar investimento desnecessário e garantir o uso correto da tecnologia. Falhas na segurança são passíveis de ocorrer, e materiais de pesquisa e dados sensíveis e confidenciais necessitam de profissionais de TI que avalie e controle as ameaças e responsabilidades que podem estar associadas à transmissão eletrônica desse material. Como todo equipamento, *scanners* e *softwares* necessitam de serviço de manutenção constante e melhorias que atendam o uso dos patologistas e evitem perdas de tempo por inatividade. Outros detalhes que devem ser considerados antes da compra dos equipamentos são: como os dados serão gerenciados e armazenados; qual será o impacto no serviço de patologia digital se os dados forem perdidos, danificados ou (temporária ou permanentemente) ficarem inacessíveis e o tamanho do armazenamento que será necessário durante a configuração a longo prazo (Jones-Hall, 2021; Stathonikos *et al.*, 2019).

Mills *et al.* (2007) realizou um estudo com estudantes do primeiro ano de veterinária para avaliar a aceitação do método digital comparado com o método físico

no ensino de histologia, observando uma preferência maior pela microscopia digital. As vantagens relatadas por alunos de graduação são a acessibilidade à lâmina a qualquer hora e local, a facilidade em reconhecer as principais estruturas dos tecidos, fácil manuseio e melhora na aprendizagem coletiva entre os alunos. A necessidade de uma boa conexão de internet, a falta de uma objetiva de x100 não disponível em muitos scanners e a falha de foco que pode ocorrer em lâminas digitais e impede a observação de detalhes celulares são os pontos negativos da patologia digital descritos por parte dos alunos (Mills *et al.*, 2007; Gatumu *et al.*, 2014; Bertram e Klopfleisch, 2017).

Com o passar do tempo, com aumento cada vez mais do uso da patologia digital por estudantes e residentes, a incorporação da categoria em exames de certificação de especialistas também deverá ser incluída, devido ao alto grau de introdução da patologia digital em laboratórios de diagnóstico. Na medicina humana, em 2016, a Sociedade Nacional de Histotecnologia (NSH) criou um grupo de trabalho formado pelos comitês de gestão de educação e qualidade da NSH para desenvolver um novo programa de certificação em patologia digital, com o objetivo de aumentar o conhecimento e melhorar a competência em patologia digital e imagem de slide inteiro (Chlipala *et al.*, 2019).

Desta forma, pesquisas que avaliam o uso da patologia digital, e qual o seu impacto no ensino e no treinamento de patologistas residentes ainda são necessários.

2.2.5. Perspectivas futuras para patologia digital

A patologia associada a tecnologia pode ser aplicada com diferentes finalidades. Além da disponibilidade de imagens digitais pelo *scanner*, a tecnologia também oferece outros *softwares* como Image J e Fiji ou mesmo programas vinculados aos *scanners*, que possibilitam ao patologista exibir, editar, analisar imagens de uma maneira mais detalhada do que um olho humano, tornando possível coletar não apenas dados qualitativos e descritivos, mas também dados quantitativos (Jones-Hall, 2021). Estas ferramentas foram fundamentais para avanço do conhecimento histológico e histopatológico de órgãos e tecidos através do seu uso em pesquisas baseadas em análises morfométricas.

A inteligência artificial também pode ser usada associada a patologia digital. Equipadas com imagens digitais, as ferramentas de inteligência artificial podem ajudar

no treinamento da próxima geração de patologistas, fornecendo slides digitais sob demanda, padronizados e interativos que podem ser compartilhados com vários usuários em qualquer lugar, a qualquer momento (Niazi *et al.*, 2019). A aplicação de inteligência artificial à patologia digital pode revolucionar a extração e avaliação de grandes conjuntos de dados, permitindo que o patologista automatize muitas tarefas analíticas como: contagem de mitoses, definição do tipo celular envolvido, caracterização de malignidade das células por meio da sua morfologia e identificação de metástases (Jones-Hall, 2021).

Durante a última década, a patologia se beneficiou enormemente com o progresso da TI. A inovação da patologia digital abriu novos campos de exploração para os patologistas e gerou novos desafios. Espera-se que as aplicações e o uso de lâminas digitais no ensino, pesquisa e diagnóstico laboratorial aumentem acentuadamente na próxima década. O surgimento de métodos de validação e pesquisas que comprovam os benefícios da patologia digital influenciam positivamente no uso crescente e definitivo nos ambientes de diagnóstico, pesquisa e ensino de patologia (Al-Janabi *et al.*, 2012a).

3. Objetivos

3.1. Objetivos Gerais

Comparar a habilidade diagnóstica de estudantes e patologistas veterinários (examinadores) na leitura de lâminas histopatológicas digitais (escaneadas) e físicas.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a concordância entre o diagnóstico morfológico da mesma lâmina física e digitalizada por um mesmo leitor (análise intraexaminador).
- Avaliar a precisão diagnóstica entre o diagnóstico morfológico da mesma lâmina física e digitalizada por um mesmo leitor (comparado ao padrão-ouro, sendo ele o diagnóstico primário feito pela patologista responsável por ceder as lâminas).
- Avaliar a concordância do diagnóstico morfológico entre os examinadores em lâminas digitais e físicas (análise interexaminador).
- Avaliar a diferença entre o tempo de leitura gasto pelos examinadores entre lâminas físicas e digitais

- Descrever as limitações nas leituras de lâminas digitais e físicas identificadas pelos examinadores durante o desenvolvimento deste projeto.

4. Material e métodos

4.1. Amostras histopatológicas

Foram utilizadas 150 lâminas histopatológicas processadas rotineiramente para inclusão em parafina e coloração com hematoxilina e eosina fornecidas pelo laboratório Instituto Hermes Pardini no formato físico e digitalizado, totalizando 300 lâminas. As lâminas são de tecidos de cães, gatos e equinos (pele pilosa, cavidade nasal e oral, glândula mamária, junção mucocutânea, panículo adiposo, fígado, glândula perianal, útero, língua, intestino delgado, testículo, linfonodo, bexiga, vasos linfáticos, laringe, ovário, pálpebra, próstata) e foram selecionadas, independentemente do órgão ou sítio, em três categorias de processos patológicos: 65 processos neoplásicos, 57 processos inflamatórios e 28 processos degenerativos ou regressivos, com graus variados de dificuldade histopatológica como detalhado no Anexo 1. A escolha das lâminas ficou a cargo da Dr. Taismara Simas de Oliveira, Patologista Veterinária do laboratório Hermes Pardini.

4.2. Scanner e sistema

O modelo de scanner utilizado para digitalizar as lâminas foi o Aperio GT 450, da empresa Leica Biosystems. O sistema onde foi feita a leitura das lâminas escaneadas é o Aperio ImageScope versão 12.4. O maior aumento óptico usado foi de 40x.

4.3. Dispositivos e equipamento para leitura

Para leitura de lâminas físicas, foram utilizados microscópios ópticos Nikon E200 e Olympus CX40, situados no setor de Patologia da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, bem como microscópios próprios dos examinadores, modelo Nikon E100. A leitura de lâminas digitais foi feita utilizando notebooks e computadores.

4.4. Delineamento experimental

A leitura das lâminas foi feita por sete estudantes do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da UFMG, na área de concentração de patologia animal, dentre eles: um leitor no segundo ano de residência em patologia animal, um leitor com mestrado e no terceiro ano de doutorado, cinco examinadores com residência concluída em patologia veterinária, sendo um mestrando e quatro doutorandos. Os examinadores foram convidados a participar como colaboradores do projeto de forma voluntária. As lâminas físicas e escaneadas foram fornecidas em ordem aleatória, codificadas, com o critério de pelo menos 30 dias de intervalo entre a mesma lâmina física e digitalizada. Cada leitor recebia por vez 50 lâminas (físicas e digitais) com intervalo de leitura de 15 dias e um intervalo de descanso de 15 dias entre os grupos de lâminas, até que todos tenham lido as 300 lâminas no período de 180 dias. Foi entregue juntamente com as lâminas, a identificação da espécie e um formulário (Anexo 2) para identificação do código da lâmina, se física ou digital. Em cada lâmina deveria ser identificada a ferramenta usada para leitura, tempo gasto para leitura, identificação do órgão, descrição da lâmina e diagnóstico morfológico, diagnóstico etiológico (quando for o caso) e observações, caso o patologista considere necessária uma coloração especial para melhor diagnóstico definitivo.

A cada rodada de leitura, os formulários foram recolhidos de todos os examinadores e os dados compilados e comparados para verificação da concordância e a confiabilidade do diagnóstico de cada leitor ou entre examinadores em uma mesma lâmina física e digitalizada com base no diagnóstico considerado padrão-ouro. A avaliação da precisão diagnóstica de cada leitor (quantidade de casos acertados tendo como referência o padrão-ouro) foi expressa como a soma da porcentagem de acertos totais e parciais. Foi considerado acerto total quando tinha o mesmo diagnóstico morfológico e acerto parcial quando as diferenças no diagnóstico morfológico não influenciavam no desfecho clínico, como por exemplo, a não identificação do órgão, mas constando a palavra inflamação em processos inflamatórios, diagnósticos em que houve discordância de apenas uma célula inflamatória em relação ao padrão ouro ou alterações que não foram incluídas no diagnóstico como por exemplo, acantose, ulcerações, hemorragias, fibrose e atrofia quando relacionado a processos inflamatórios e graduação da neoplasia. Foram considerados discordantes totais quando não foi

identificado o agente infeccioso em casos inflamatórios, discordância de benignidade e malignidade em neoplasias e erro na identificação do órgão. O padrão-ouro foi o diagnóstico morfológico de cada lâmina feito por um patologista experiente com acesso simultâneo à lâmina física e digitalizada. A frequência de concordância de um mesmo leitor ou entre examinadores também foi avaliada quanto ao tipo de processo, neoplásico, inflamatório ou outros. Além disso, foi avaliado o tempo de leitura gasto nas lâminas físicas e escaneadas.

No final do estudo, os examinadores fizeram uma autoavaliação do processo por meio de um questionário abordando a experiência, preferência, vantagens e desvantagens entre os métodos de leitura.

5. Análise estatística

A análise descritiva e qualitativa dos formulários foi realizada e apresentada de forma sistematizada em tabelas e gráficos e expressos em grau de concordância ou frequência. Para todos os casos, foi verificada a concordância entre os diagnósticos das lâminas digitais e lâminas de vidro comparada com o padrão-ouro. A concordância intraexaminador (mesmo leitor) entre lâminas digitais e lâminas de vidro, e a concordância interexaminador (entre diferentes examinadores) para lâminas digitais e lâminas de vidro foi avaliada usando testes de concordância (análise de kappa de Cohen e kappa de Fleiss, respectivamente) e porcentagem de concordância. A precisão de diagnóstica quando utilizadas lâminas de vidro ou lâminas digitais foi avaliada em comparação ao padrão ouro. O teste exato de Fisher foi usado para avaliar a frequência de diagnósticos concordantes entre lâminas digitais e lâminas de vidro entre os examinadores. Para avaliar as médias do tempo de leitura gasto pelos examinadores entre as lâminas físicas e escaneadas, foi usado o teste t de Student não pareado. Todos os valores serão considerados significativos quando $P < 0,05$.

6. Resultados

6.1. Análise intraexaminador

Foi avaliada a concordância, confiabilidade e precisão dos examinadores de forma individual, comparando os respectivos casos das lâminas físicas com as lâminas digitais (Tabela 1). O grau de concordância entre o diagnóstico morfológico da lâmina física e

digitalizada de um mesmo leitor variou de 75% a 88,8% entre os examinadores, sendo todas tendo uma forte concordância, de acordo com McHugh (2012). A confiabilidade da concordância dos examinadores (valor de κ) variou de 0,441 a 0,670, sendo considerada uma confiabilidade moderada para o menor valor de κ e substancial para o maior valor de κ , baseado na classificação de Landis e Koch (1977). A precisão é uma análise importante a ser feita e avalia a quantidade de casos acertados tendo como referência o padrão-ouro. Curiosamente, nenhum dos examinadores apresentou diferença na precisão do diagnóstico morfológico entre a lâmina física e digital ($P > 0.05$). Ao avaliar a precisão dos sete examinadores em cada lâmina, observamos que somente em 19,3% (29/150) das lâminas físicas e 22% (31/141) das lâminas digitais respectivamente, mais de 3 examinadores discordaram do diagnóstico morfológico do padrão ouro.

Tabela 1. Comparação diagnóstica intraexaminador entre lâminas físicas e digitais. A concordância da lâmina física (LF) versus lâmina digital (LD) foi obtida pela soma total de casos concordantes em relação ao total de casos, tendo como base o padrão ouro. Para avaliar confiabilidade foi utilizado o método kappa de Cohen, com intervalo de confiança de 95%. Para análise estatística de precisão, na qual verifica a porcentagem de acertos em relação ao diagnóstico do padrão ouro, foi utilizado o teste exato de Fisher.

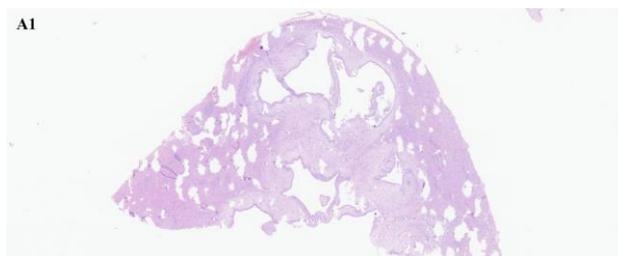
	Total de Lâminas	Confiabilidade e concordância LF x LD		Precisão em %		
		(κ)	%	Total	Física	Digital
Examinador 1	264	0,619	87,8	80,03	77,27	83,33
Examinador 2	284	0,513	85,2	81,33	80,28	82,39
Examinador 3	288	0,595	88,2	82,29	83,33	81,25
Examinador 4	236	0,488	81,7	77,11	76,27	77,96
Examinador 5	284	0,612	88,8	82,39	81,69	83,09
Examinador 6	270	0,670	87,4	77,44	71,85	77,03
Examinador 7	264	0,441	75,0	66,28	65,90	66,66
Média			84,87	78,12	76,65	78,81
Mediana			87,4	80,03	77,27	81,25

A concordância de cada Examinador pode ter influência do tipo de processo em que se avalia em uma lâmina histopatológica. Para responder essa hipótese, foi medido a porcentagem de concordância de cada Examinador nos três tipos de processos incluídos no estudo (Tabela 2). A porcentagem de concordância em lâminas envolvendo processos neoplásicos foi maior em 5 dos 7 examinadores. A menor porcentagem de concordância foi de processos regressivos e regenerativos (Outros). Todos os examinadores apresentaram diferença estatística significativa entre os tipos de processos analisados ($p < 0,0001$).

Tabela 2. Comparação diagnóstica intraexaminador entre lâminas físicas e digitais separada por processos. O teste do qui quadrado foi usado para avaliar a diferença estatística entre os grupos para cada Examinador ($p < 0,05$).

	% de concordância		
	Inflamatório	Neoplásico	Outros
Examinador 1	84,61	97,91	63,15
Examinador 2	89,06	86,20	75,00
Examinador 3	89,23	95,16	70,58
Examinador 4	65,90	89,47	72,22
Examinador 5	93,93	91,80	86,66
Examinador 6	84,00	84,74	69,23
Examinador 7	70,00	76,31	31,25
Média	82,39	88,79	66,87
Mediana	84,61	89,47	70,58

Para representar os casos em que houve menor concordância entre os examinadores, foram selecionados seis lâminas, sendo que três são de lâminas físicas e três de lâminas digitais (Figura 1 e 2). As lâminas digitais que tiveram menor concordância foram: colangite fibrosante e eosinofílica com ovo de trematoda, adenoma hepatóide e cisto folicular infundibular (Figura 1). Com relação aos casos que tiveram menor concordância em lâminas físicas foram: dermatite granulomatosa, carcinoma apócrino e hamartoma fibroadnexal (Figura 2).



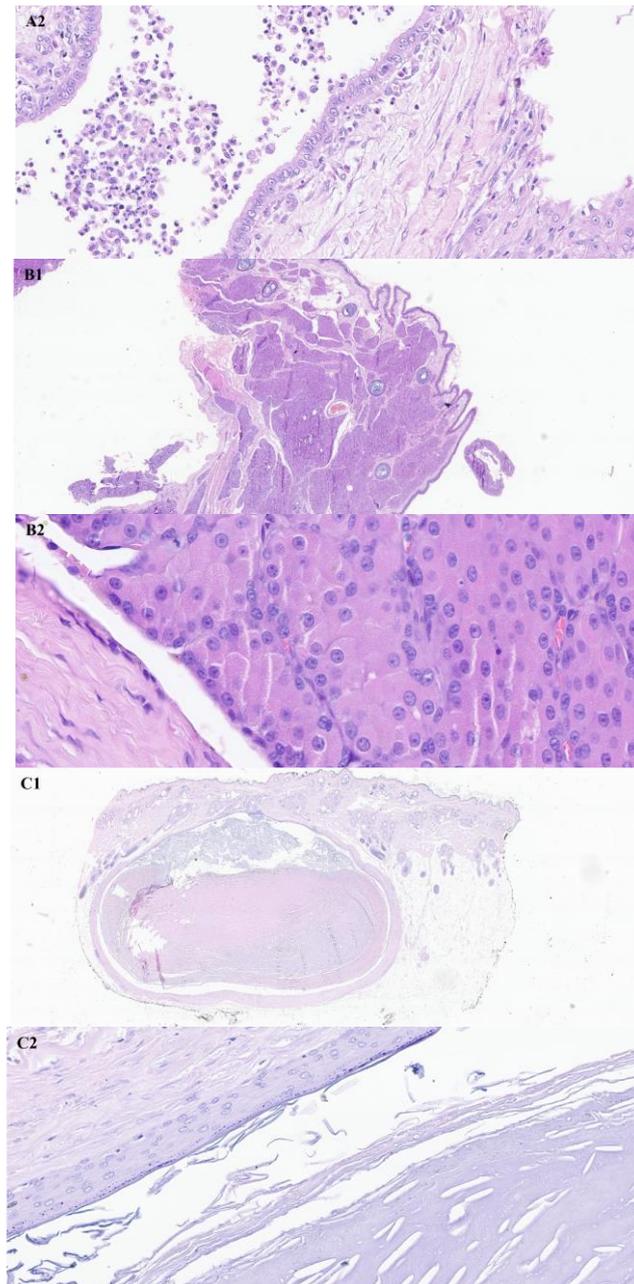


Figura 1: Discordâncias entre diagnóstico de lâminas físicas e digitais. Casos com maiores erros no diagnóstico nas lâminas digitais. A) Fígado. Colangite fibrosante e eosinofílica. Ectasia de ducto biliar, com infiltrado de neutrófilos e eosinófilos, associado a ovo de trematoda, com fibrose periductal. B) Adenoma hepatóide. Proliferação celular de origem glandular, com células de núcleo redondo e citoplasma abundante e eosinofílico. C) Cisto folicular infundibular. Dilatação da porção ístmica do folículo piloso com acúmulo de queratina intraluminal.

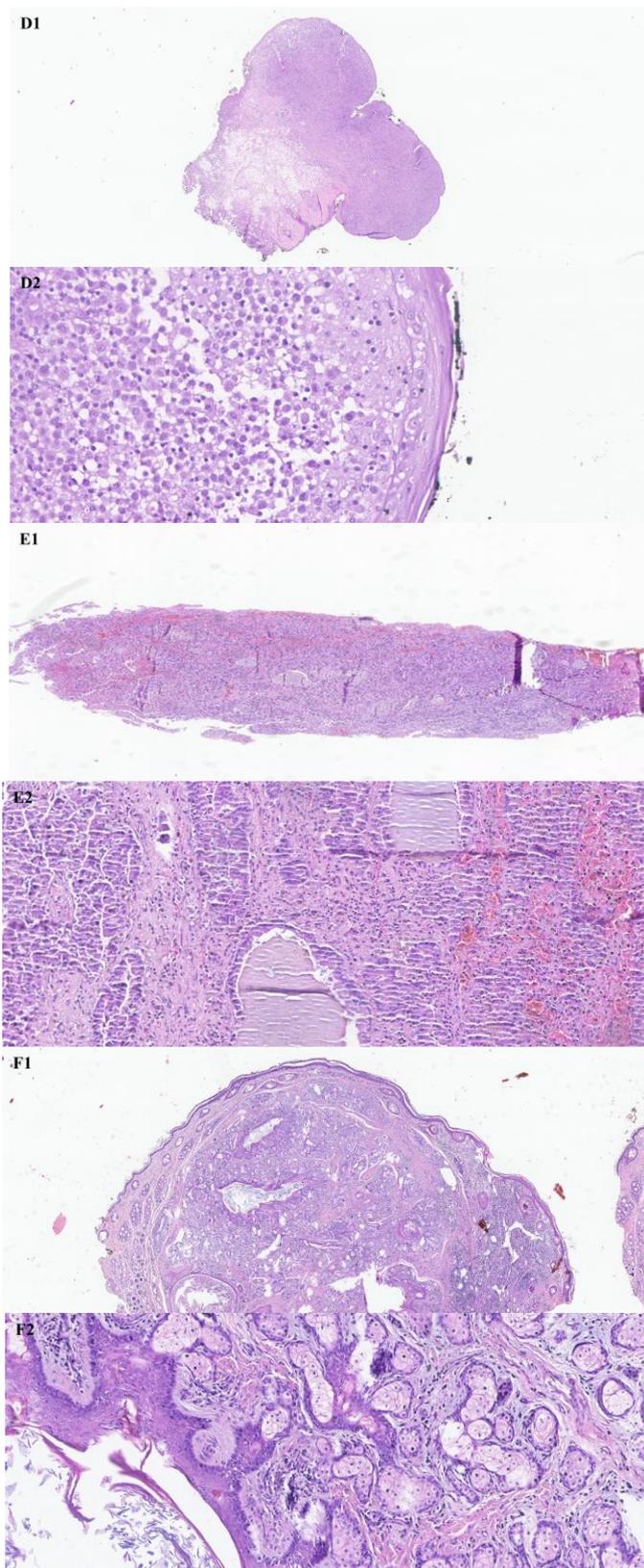


Figura 2: Discordâncias entre diagnóstico de lâminas físicas e digitais. Casos com maiores erros no diagnóstico nas lâminas físicas A) Dermatite granulomatosa. Infiltrado difuso e intenso de

macrófagos na derme superficial. B) Carcinoma apócrino. Proliferação tubular com ectasia e acúmulo de material secretório intraluminal. C) Hamartoma fibroadnexal. Aumento da quantidade de glândulas sebáceas com ceratose folicular e proliferação de tecido colagenoso ao redor. Lâminas coradas por hematoxilina e eosina.

6.2 Análise interexaminador

Os examinadores participantes deste estudo são patologistas veterinários em treinamento com tempo de experiência distintos. Analisar a reprodutibilidade do método é essencial, pois vários examinadores coletando dados podem experimentar e interpretar os fenômenos de interesse de maneira diversa.

A porcentagem de concordância de lâminas físicas foi um pouco maior das lâminas digitais, e foram consideradas fraca e mínima, baseado na classificação de McHugh (2012). O valor de kappa em ambos foi classificado como razoável, baseado na classificação de Landis e Koch (1977). Esses dados mostram que houve baixa concordância diagnóstica entre os examinadores (Tabela 2).

Tabela 3. Comparação diagnóstica interexaminador entre lâminas físicas e digitais. Para avaliar confiabilidade foi utilizado o método kappa de Fleiss, com intervalo de confiança de 95%.

	Concordância interexaminador		
	kappa	Int. de confiança	%
Física	0,338	0,302-0,316	40,66
Digital	0,381	0,339-0,424	34,00

6.3 Tempo de leitura

Vários fatores influenciam no tempo gasto para leitura das lâminas, dentre elas a experiência do leitor com o programa e de estudo na patologia, a velocidade de internet de cada leitor e as configurações do computador que cada leitor usou para fazer a leitura. A menor média de tempo gasto em lâminas físicas foi de 6,23 minutos e a maior de 18 minutos. Com relação a lâmina física, a menor média foi de 6,21 minutos e a maior de 16,87 minutos. O tempo de experiência não foi um fator determinante com relação ao tempo médio de leitura de lâminas digitais. O tempo médio de leitura

incluindo todos os examinadores foi de 11,87 minutos na física e 12,44 minutos na digital, não tendo diferença significativa ($P < 0,05$) (Figura 2).

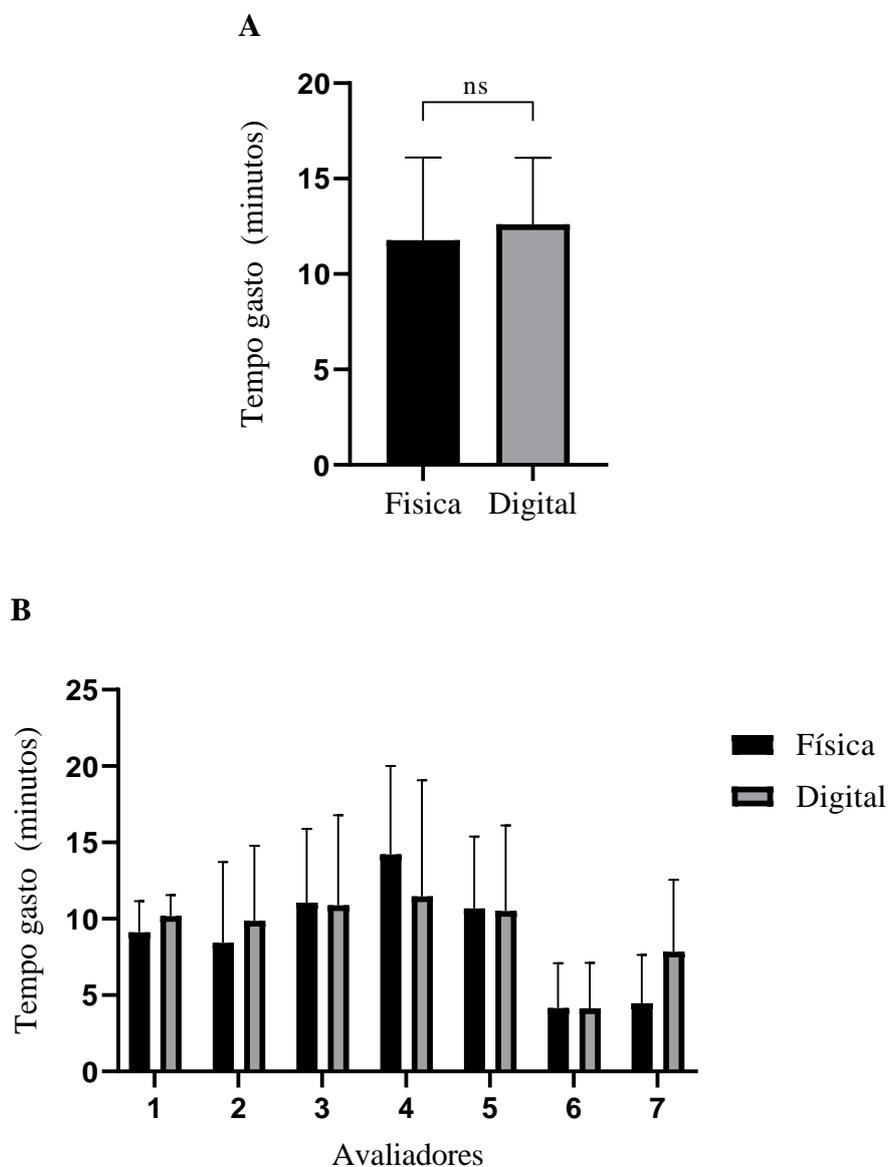


Figura 3. Análise do tempo médio de leitura em lâminas físicas e digitais dos examinadores. A) Média geral do tempo de leitura gasto em lâminas físicas e digitais pelos examinadores. B) Média individual do tempo de leitura gasto em lâminas físicas e digitais pelos examinadores. As colunas representam média geral ou individual do tempo gasto de leitura e as barras representam o desvio padrão. O teste t de Student foi usado para comparação da média geral do tempo gasto pelos examinadores. O teste de Wilcoxon foi usado para comparar a média individual do tempo gasto pelos examinadores ($p > 0,05$). Ns = não significativo.

6.4. Autoavaliação da experiência pelos examinadores

Após a leitura dos 150 casos, os examinadores responderam a um questionário referente experiência vivenciada, preferência vantagens e desvantagens de cada tipo de lâmina (Figura 4).

A maioria dos examinadores acharam a leitura da lâmina física mais prática e menos cansativa que a lâmina digital. Apesar de 87% dos examinadores acharem que a lâmina digital teria mais chances de erro no diagnóstico, não houve diferença estatística na precisão entre lâminas físicas e digitais. Todos os examinadores concordaram que a patologia digital deve ser incluída como método de ensino.

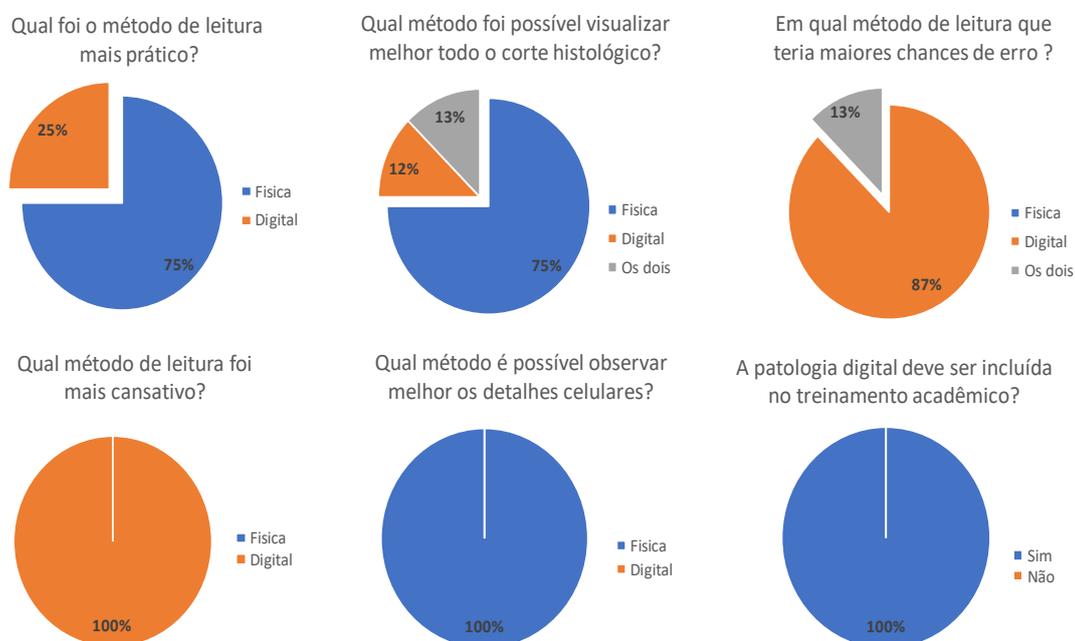


Figura 4. Autoavaliação dos sete examinadores sobre a experiência vivenciada e a preferência pelo tipo de método de leitura.

Adicionalmente, os examinadores responderam quais as vantagens e desvantagens dos dois métodos de leitura histopatológica. Os examinadores responderam que as vantagens da lâmina física são: permitir melhor visualização de detalhes celulares, agentes infecciosos e contagem de mitose (presença do micrométrico) e ter maior familiaridade e rapidez na leitura. Já as vantagens descritas para as lâminas digitais foram: ter maior facilidade no armazenamento e manutenção da qualidade em longo prazo, beneficiando o uso em programas de aperfeiçoamento; e ter maior facilidade ao

acesso e compartilhamento das lâminas. No quesito desvantagens, a lâmina digitalizada foi mais cansativa para fazer a leitura e necessitava de uma boa conexão com a internet, já a lâmina física necessitava de deslocamentos em casos de não ter um microscópio próprio em casa.

7. Discussão

Desde o surgimento da patologia digital, seu uso tem sido feito de forma gradual em laboratórios de diagnóstico ou pontual em instituições de ensino, mas a pandemia da COVID-19 nos anos 2020-2021 acelerou seu emprego tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária (Henriksen *et al.*, 2020; Giaretto *et al.*, 2021; Bertram *et al.*, 2022). A literatura demonstra que há necessidade de validação na substituição de lâminas física por lâminas digitais no diagnóstico histopatológico em rotinas clínicas (Bertram *et al.*, 2018), porém existem poucos estudos avaliando seu uso em instituições de ensino (Mills *et al.*, 2007; Gatumu *et al.*, 2014; Bertram e Klopfleisch, 2017). Assim este estudo demonstrou a habilidade diagnóstica de profissionais de patologia veterinária em treinamento no uso da patologia digital em comparação a patologia convencional.

Dos totais de casos incluídos neste estudo, o resultado da análise de concordância revelou uma porcentagem média acima dos valores mínimos recomendado, e apenas dois examinadores apresentaram concordância abaixo do recomendado pelo *American College of Pathologists*, que é de 84% para lâminas coradas em hematoxilina e eosina, referência em estudos de validação na medicina humana (Pantanowitz *et al.*, 2013). O resultado poderia ser maior caso os estudantes tivessem acesso as informações dos casos. Além disso, quatro examinadores apresentaram um valor de kappa entre 0,410 e 0,600, considerado moderado e três examinadores apresentaram valor de kappa acima de 0,600, considerado substancial, baseado na classificação de Landis e Koch (1977). Em um estudo de meta-análise sobre patologia digital na medicina humana envolvendo 38 trabalhos (Goacher *et al.*, 2017), apenas 5 trabalhos avaliaram a concordância intraexaminador incluindo as duas análises (teste de kappa ou % de concordância), como feito nesse estudo.

Na análise interexaminador foi possível avaliar o grau de variabilidade diagnóstica entre os examinadores. A confiabilidade foi considerada razoável. A

variabilidade alta pode ser causada pela diferença de experiência e familiaridades distintas entre os patologistas e o número de examinadores, com consequente número de diagnósticos morfológicos diferentes obtidos.

Ao avaliarmos a precisão diagnóstica, a porcentagem de acerto nas lâminas físicas foi similar à das lâminas digitais, ou seja, não houve interferência negativa do tipo de lâmina na precisão da leitura dos examinadores. Apesar da precisão dos examinadores determinada neste estudo ficar abaixo do recomendado pela medicina humana (Pantanowitz *et al.*, 2013), ainda sim a consideramos satisfatória pelo fato dos examinadores não terem recebido qualquer informação sobre as lâminas. Espera-se que a precisão seja maior em programas de treinamento em patologia veterinária caso o histórico e outros dados das amostras estejam disponíveis para os examinadores.

O tempo médio gasto de leitura foi similar entre lâmina física e digitalizada em um mesmo leitor ou entre examinadores. Esperava-se que o tempo gasto para fazer a leitura das lâminas digitais fosse significativamente maior ao considerar os relatos negativos dos examinadores quanto ao tempo gasto para abrir o link ou navegar na lâmina digital. O tempo de leitura de uma lâmina digital pode sofrer influência tanto da velocidade da internet e quanto da configuração de cada computador. Além disso, o menor tempo de experiência dos examinadores com a leitura feita em um computador comparado com um microscópio óptico também é um fator determinante. Curiosamente, no estudo de Bertram *et al.* (2018) o tempo de gasto para diagnóstico foi significativamente menor para lâminas digitais (média: 38,5 segundos; IC 95%: 32,4–45,5 segundos) do que para lâminas físicas (média: 44,8 segundos; IC 95%: 37,5–53,3 segundos) de tumores de cães por patologistas treinados. Por outro lado, o estudo feito por Al-Janabi *et al.* (2013), mostrou que os examinadores gastaram mais tempo na leitura de lâminas digitais do que nas lâminas físicas.

A maioria dos estudos tanto em medicina veterinária quanto humana não avalia a taxa de concordância separadamente entre tipos de processos patológicos (Bertram *et al.*, 2018; Al-Janabi *et al.*, 2012b; Al-Janabi *et al.*, 2012c). Este estudo demonstrou que em medicina veterinária, resultado semelhante encontrado nesse estudo foram vistos por Blanchet *et al.* (2019), com maior concordância em neoplasias malignas comparadas com processos inflamatórios. Essa maior concordância pode ser devido ao diagnóstico morfológico ser a própria neoplasia e não ser extenso igual ocorre com processos

inflamatórios, por exemplo, que apresentam também maior variabilidade de tipo celular em uma única lâmina, aumentando a chance de interpretações equivocadas. Dentre os processos neoplásicos, Bertram *et al.* (2018) observou menor taxa de concordância em neoplasias de origem de células redondas. Não foi possível analisar a concordância entre os diferentes tipos de processos neoplásicos devido ao número amostral incluído no estudo, que preconizou o uso heterogêneo de processos pois é o que se aproxima mais do que um estudante de patologia vê na rotina.

Para a introdução e implantação da patologia digital em ambientes acadêmicos com foco no ensino, deve-se levar em conta a aceitabilidade dos estudantes e a adaptação deles com a tecnologia. Um questionário foi respondido ao final das leituras para saber qual a opinião dos estudantes que participaram do estudo sobre a patologia digital. Todos os estudantes foram favoráveis ao uso de lâminas digitais no ensino, contudo, todos eles demonstraram insegurança ao avaliar uma lâmina digitalizada. Além disso, relataram que a lâmina digitalizada gera mais desgaste de leitura e tem menor qualidade de imagem comparado com a lâmina física. Estes relatos, evidenciaram a necessidade de padronização do instrumento de leitura utilizado para lâmina digital ou mesmo aprimoramento na resolução de escaneamento das lâminas, e principalmente a necessidade de inclusão de treinamento em patologia digital em programas de ensino de patologia veterinária. Estudos prévios na patologia humana relatam a necessidade de escaneamento em maior aumento principalmente para melhorar a capacidade de identificação de agentes etiológicos em processos inflamatórios no trato gastrointestinal (Al-Janabi *et al.*, 2012b).

Em um estudo com residentes e patologistas de um laboratório acadêmico de patologia humana, avaliou-se a opinião dos envolvidos sobre a patologia digital. Foram feitas perguntas como a ergonomia e a confiança em trabalhar com a patologia digital. A maioria dos entrevistados se sentiu muito confiante (43,5%) ou bastante confiante (30,4%) em trabalhar digitalmente. Os entrevistados também responderam que a qualidade das lâminas escaneadas era boa o suficiente para a maioria ou para todos os casos de diagnóstico primário. A principal dificuldade estava na diferenciação de microrganismos e contagem de mitoses em neoplasias. Os dermatopatologistas notaram o baixo contraste para as colorações especiais realizadas para a detecção de fungos. Em

relação à ergonomia, a maioria dos entrevistados considerou a microscopia digital de ergonômica (47,8%) a muito ergonômica (17,4%) (Stathonikos *et al.*, 2019).

Os dados obtidos nesse estudo indicam que o uso da patologia digital no ensino é promissor. Em estudos futuros com a participação de estudantes de patologia, a avaliação de outros parâmetros é necessária para maiores conclusões a respeito da tecnologia, como por exemplo, avaliação na contagem de mitoses e identificação de metástases em neoplasias e identificação de agentes infecciosos em processos infecciosos. A tecnologia traz muitos benefícios e novas oportunidades para os novos patologistas e deve ser olhada com bons olhos por patologistas mais experientes contrários a introdução dessa tecnologia.

8. Conclusão

Os resultados do presente estudo mostram uma boa concordância diagnóstica tanto na análise intraexaminador dos casos totais, quanto dos casos separados pelo tipo de processo. Não houve grande interferência no tempo gasto para fazer as leituras, comparando lâminas digitais e físicas. Por fim, os examinadores foram unânimes a favor da inclusão da patologia digital no ensino.

9. Referências bibliográficas

AL-JANABI, S.; HUISMAN, A.; JONGES, G.N. Whole slide images for primary diagnostics of urinary system pathology: a feasibility study. *Journal of Renal Injury Prevention*. v. 3, p. 91-96, 2014.

AL-JANABI, S.; HUISMAN, A.; VAN DIEST, P.J. Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology*. v.61, p. 1-9, 2012a.

AL-JANABI, S.; HUISMAN, A.; VINK, A. Whole slide images for primary diagnostic of gastrointestinal tract pathology: a feasibility study. *Human Pathology*. v. 43, p. 702–707. 2012b.

AL-JANABI, S.; HUISMAN, A.; WILLEMS, S.M. Digital slide images for primary diagnostics in breast pathology: a feasibility study. *Human Pathology*. v. 43, p. 2318–2325, 2012c.

AL-JANABI, S.; VAN SLOOTEN, H.; VISSER, M. *et al.* Evaluation of Mitotic Activity Index in Breast Cancer Using Whole Slide Digital Images. *Plos one*. v. 8, 2013.

AZAM, A.S.; MILIGY, I.M.; KIMANI, P.K-U. *et al.* Diagnostic concordance and discordance in digital pathology: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pathology*. v. 74, p. 448–455, 2021.

BAIDOSHVILI, A.; BUCUR, A.; VAN LEEUWEN, J. *et al.* Evaluating the benefits of digital pathology implementation: Time savings in laboratory logistics. *Histopathology*. v. 73, p. 784-794, 2018.

BERTRAM, C.A.; GURTNER, C.; DETTWILER, M. *et al.* Validation of digital microscopy compared with light microscopy for the diagnosis of canine cutaneous tumors. *Veterinary Pathology*. v. 55, p. 490–500. 2018.

BERTRAM, C.A.; STATHONIKOS, N.; DONOVAN, T.A. *et al.* Validation of digital microscopy: Review of validation methods and sources of bias. *Veterinary Pathology*. v. 59, p. 26-38, 2021.

BERTRAM, C.A.; KLOPFLEISCH, R. The pathologist 2.0: an update on digital pathology in veterinary medicine. *Veterinary Pathology*. v. 54, p. 756-766, 2017.

BONSEMBIANTE, F.; BONFANTI, U.; CIAN, F. *et al.* Diagnostic validation of a whole slide imaging scanner in cytological samples: diagnostic accuracy and comparison with light microscopy. *Veterinary Pathology*. v. 56, p. 429–434, 2019.

BONSEMBIANTE, F.; MARTINI, V.; BONFANTI, U. *et al.* Cytomorphological description and intra-observer agreement in whole slide imaging for canine lymphoma. *Veterinary Journal*. v. 236, p. 96–101, 2018.

BLANCHET, C.J.K.; FISH, E.J.; MILLER, A.G. *et al.* Snyder LA, Labadie JD, Avery PR. Evaluation of Region of Interest Digital Cytology Compared to Light Microscopy for Veterinary Medicine. *Veterinary Pathology*. v. 56, p. 725-731, 2019.

BRACEGIRDLE, B. *A History of Microtechnique* (ed 2). Lincolnwood, I.L, Science Heritage Ltd. p. 3-280, 1986.

BRADBURY, S. *The Evolution of the Microscope*. Oxford, Pergamon Press. p. 26-252, 1967.

BROWNING, L.; COLLING, R.; RAKHA, E. *et al.* Digital pathology and artificial intelligence will be key to supporting clinical and academic cellular pathology through COVID-19 and future crises: the Path LAKE consortium perspective. *Journal of Clinical Pathology*. v. 74, p. 443–447, 2021.

CHLIPALA, E.A.; DEGEER, T.; DWYER, K. *et al.* National Society for Histotechnology and Digital Pathology Association Online Self-Paced Digital Pathology Certificate of Completion Program. *Journal of Pathology Informatics*. v. 3, p. 10-14, 2019.

CORNISH, T.C.; SWAPP, R.E.; KAPLAN, K.J. Whole-slide imaging: routine pathologic diagnosis. *Advances in Anatomic Pathology*. v. 19, p. 152-159, 2012.

DEE, F.R.; MEYERHOLZ, D.K. Teaching medical pathology in the twenty-first century: virtual microscopy applications. *Journal of Veterinary Medical Education*. v. 34, p. 431-436, 2007.

DUNN, G. *Statistical evaluation of measurement errors: design and analysis of reliability studies*. Hodder Education, 2^a edition. 2004.

FÓNYAD, L.; KRENÁCS, T.; NAGY, P. *et al.* Validation of diagnostic accuracy using digital slides in routine histopathology. *Diagnostic Pathology*. v. 7, p. 35, 2012.

GATUMU, M.K.; MACMILLAN, F.M.; LANGTON, P.D. *et al.* Evaluation of usage of virtual microscopy for the study of histology in the medical, dental, and veterinary undergraduate programs of a UK University. *Anatomical Sciences Education*. v. 7, p. 389-398, 2014.

GIARETTO, S; RENNE, S.L.; RAHAL, D. *et al.* Digital Pathology During the COVID-19 Outbreak in Italy: Survey Study. *Journal of Medical Internet Research*. v. 23, 2021.

GIROLAMI, I.; PANTANOWITZ, L.; MARLETTA, S. *et al.* Diagnostic Concordance Between Whole Slide Imaging and Conventional Light Microscopy in Cytopathology: A Systematic Review. *Cancer cytopathology*. 2020.

GOACHER, E.; RANDELL, R.; WILLIAMS, B. *et al.* The Diagnostic Concordance of Whole Slide Imaging and Light Microscopy: A Systematic Review. *Archives of Pathology e Laboratory Medicine*. v. 141, p. 151-161, 2017.

HAMILTON, P.W.; WANG, Y.; MCCULLOUGH, S.J. Virtual microscopy and digital pathology in training and education. *ACTA Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. v. 120, p. 305–315, 2012.

JONES-HALL, Y. Digital pathology in academia: Implementation and impact. *Lab Animal*. v. 50, p. 229–231, 2021.

KIERNAN, J.A. *Histological and Histochemical Methods*. 4th ed. Scion, Publishing Bloxham, United Kingdom, p. 276-281, 2008.

KOTTNER, J.; AUDIGE, L; BRORSON, S. *et al.* Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *Journal of Clinical Epidemiology*. v. 64, p. 96-106, 2011.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. v. 33, p. 159-74, 1977.

MALKIN, H.M. *Out of the Mist. The Foundation of Modern Pathology and Medicine during the nineteenth century*. Berkley, C.A. Vesalius Books. p. 52-151, 1993.

MCHUGH, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. v. 22, p. 276-82. 2012.

MILLS, P.C.; BRADLEY, A.P.; WOODALL, P.F. *et al.* Teaching histology to first-year veterinary science students using virtual microscopy and traditional microscopy: a comparison of student responses. *Journal of Veterinary Medical Education*. v. 34, p. 177-182, 2007.

NIAZI, M.K.K.; PARWANI, A.V.; GURCAN, M.N. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncology*. v. 20, p. 253-261, 2019.

PANTANOWITZ, L. Digital images and the future of digital pathology. *Journal pathology informatics*. v. 9, 2010.

PANTANOWITZ, L.; SHARMA, A.; CARTER, A.B. *et al.* Twenty Years of Digital Pathology: An Overview of the Road Travelled, What is on the Horizon, and the Emergence of Vendor-Neutral Archives. *Journal of pathology informatics*. v. 9, 2018.

PANTANOWITZ, L.; SINARD, J.H.; HENRICKS, W.H. Validating Whole Slide Imaging for Diagnostic Purposes in Pathology. Guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Archives of Pathology e Laboratory Medicine*. v. 137, 2013.

PELL, R.; OIEN, K.; ROBINSON, M. *et al.* The use of digital pathology and image analysis in clinical trials. *The Journal of Pathology: The Journal of Pathology: Clinical Research*. v. 5, p. 81-90, 2019.

PEREIRA, E. L. P. Introdução à Patologia. *In: FILHO, G.B. Bogliolo: Patologia Geral*. 9a edição. Editora Guanabara Koogan S.A., p. 16, 2016.

SACO, A.; RAMIREZ, J.; RAKISLOVA, N. *et al.* Validation of whole–slide imaging for histopathological diagnosis: current state. *Pathobiology*. v. 83, p. 89-98, 2016.

SCHIPPERGES, Heinrich. Rudolf Virchow: patologista, antropologista, político. Rio de Janeiro: Revinter, p.164, 2010.

SHEEHAN, D.C.; HRAPCHAK, B.B. *Theory and Practice of Histotechnology* (ed 2). St. Louis, CV Mosby Company. p. 227, 254, 1980.

STREINER, D.L.; NORMAN, G.R. *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use*. 4th edition. Oxford, UK, 2008.

STATHONIKOS, N.; NGUYEN, T.Q.; SPOTO, C.P. *et al.* Being fully digital: perspective of a Dutch academic pathology laboratory. *Histopathology*. v. 75, p. 621–635, 2019.

TITFORD, M. A short history of histopathology technique. *Journal of Histotechnology*. v. 29, p. 99-110, 2006.

VAN DEN TWEEL, J.G.; TAYLOR, C.R. A brief history of pathology: Preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline. *Virchows Archives*. v. 457, p. 3-10, 2010.

Anexo 1: Informações dos casos selecionados neste estudo

Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
1	Felina	Mama	Achados histopatológicos compatíveis com hiperplasia fibroadenomatosa felina.
2	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal à coalescente, intensa (mucosite caudal)
3	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal à coalescente, intensa (mucosite caudal)
4	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal à coalescente, intensa (mucosite caudal)
5	Canina	Junção mucocutânea	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa.
6	Canina	Panículo	Paniculite plasmohistiocitária e supurada, multifocal, discreta associada a estruturas tipo amastigotas de <i>Leishmania</i> sp intralésionais.
7	Canina	Pele pilosa	Achados histopatológicos compatíveis com dermatose atrófica.
8	Canina	Pele	Foliculite e furunculose piogranulomatosas, nodulares, multifocais a coalescentes, moderadas associadas a estruturas tipo hifas e esporos fúngicos, intrafoliculares e intralésionais.
9	Felina	Pele	Dermatite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, superficial, intensa associada a acantose e ulceração.
10	Canina	Pele	Dermatite ulcerativa, plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, moderada associada a acantose e erosão.

Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
11	Canina	Pele	Dermatite plasmohistiocitária, mastocítica e eosinofílica a piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa com furunculose associada a estruturas tipo amastigotas de Leishmania sp intraluminais.
12	Canina	Pele	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa com alguns eosinófilos.
13	Felina	Pele	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa.
14	Canina	Pele	Dermatite e furunculose piogranulomatosas, nodulares, multifocais a coalescentes, intensas.
15	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal a coalescente, intensa (mucosite caudal)
16	Canina	Pele pilosa	Dermatite ulcerativa, focal, intensa associada a acantose e hiperqueratose.
17	Canina	Pele pilosa.	Achados histopatológicos compatíveis com dermatose atrófica.
18	Felina	Pele	Carcinoma espinocelular bem diferenciado.
19	Canina	Mucosa oral	Carcinoma espinocelular bem diferenciado.
20	Canina	Pele	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia mesenquimal benigna – Leiomioma / Fibroma.
21	Felina	Fígado	Colangite piogranulomatosa e eosinofílica, multifocal, moderada associada a estrutura tipo ovo de trematódeo intraluminal.

Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
22	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal à coalescente, intensa (mucosite caudal)
23	Canina	Mama	Tumor misto benigno.
24	Canina	Mucosa oral	Melanoma oral.
25	Canina	Pele	Cisto folicular infundibular.
26	Canina	Pele (conduto auditivo)	Dermatite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, superficial e perifolicular, multifocal a coalescente, moderada com acantose.
27	Canina	Mucosa oral	Melanoma oral.
28	Canina	Pele (pavilhão auricular)	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia de células redondas - Histiocitoma cutâneo.
29	Canina	Pele pilosa	Adenoma sebáceo / Hiperplasia nodular de glândulas sebáceas.
30	Canina	Mama	Tumor misto benigno.
31	Canina	Intestino	Autólise avançada.
32	Canina	Derme	Carcinoma espinocelular bem diferenciado.
33	Felina	Mucosa	Carcinoma espinocelular bem diferenciado.

Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
34	Canina	Panículo	Achados histopatológicos associados aos achados macroscópicos, compatíveis com Lipoma / Paniculite granulomatosa, multifocal, moderada.
35	Canina	Mucosa	Estomatite ulcerativa, crônica, extensa e intensa associada a bactérias.
36	Canina	Mama	Tumor misto benigno.
37	Felina	Pele pilosa	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia mesenquimal maligna – Fibrossarcoma (grau 2).
38	Canina	Pele pilosa	Epitelioma sebáceo.
39	Canina	Mucosa oral	Mucosa oral -
40	Canina	Pele pilosa	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa com estruturas tipo <i>Sporothrix schenckii</i> intralésionais.
41	Canina	Pele pilosa	Cisto folicular infundibular.
42	Canina	Pele/glândula hepatóide	Adenoma hepatóide.
43	Canina	Pele pilosa	Hamartoma fibroanexial.

44	Canina	Mucosa oral	Mucosa oral - Melanoma oral.
45	Felina	Mucosa nasal	Rinite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, superficial, moderada.
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
46	Canina	Pele pilosa	Carcinoma espinocelular bem diferenciado.
47	Canina	Mama	Carcinoma tubular (grau 1).
48	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal à coalescente, intensa (mucosite caudal)
49	Canina	Pele	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia de células redondas – provável Linfoma Epiteliotrópico.
50	Canina	Pele e glândula hepatóide	Adenoma hepatóide.
51	Canina	Língua	Glossite plasmohistiocitária e eosinofílica, multifocal a coalescente, intensa associada a estruturas tipo amastigotas de Leishmania sp intralesionais.
52	Canina	Pele	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia de células redondas – Plasmocitoma extramedular.
53	Canina	Mucosa oral .	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia de células redondas – Plasmocitoma extramedular associado a estomatite histiocitária a piogranulomatosa, multifocal a coalescente, moderada com estruturas tipo amastigotas de Leishmania sp intralesionais.

54	Felina	Pálpebra / conjuntiva	Carcinoma espinocelular bem diferenciado.
55	Canina	Pele pilosa	Dermatite de interface linfoplasmocitária, mastocítica e eosinofílica, discreta associada a pústulas supuradas, acantose e hiperqueratose.
56	Canina	Pele pilosa	Achados histopatológicos compatíveis com dermatose atrófica (Alopécia X)
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
57	Canina	Mama	Carcinoma espinocelular de mama (grau 2).
58	Canina	Útero	Subinvolução dos sítios de inserção placentária.
59	Canina	Mama	Hiperplasia ductal atípica e usual / Musculatura - sem alterações histopatológicas significativas
60	Felina	Mucosa oral	Estomatite ulcerativa e supurada, crônica, focalmente extensa, intensa (granuloma piogênico).
61	Canina	Mucosa oral	Carcinoma espinocelular bem diferenciado.
62	Canina	Pele pilosa	Dermatite plasmohistiocitária a piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, moderada associada a ulceração, acantose e hiperqueratose.
63	Canina	Pele pilosa	Mastocitoma de baixo grau (grau I).
64	Canina	Pele pilosa	Carcinoma basoescamoso.
65	Canina	Mucosa oral	Fibroma odontogênico periférico.

66	Canina	Pele pilosa	Papiloma papilomatoso.
67	Canina	Pele pilosa	Hiperplasia nodular de glândulas sebáceas.
68	Canina	Pele pilosa	Calcinose circunscrita.
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
69	Canina	Pele pilosa	Hemangioma dérmico.
70	Canina	Pele	Dermatite plasmohistiocitária a granulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa com hiperplasia de glândulas ceruminosas e fibrose intensa.
71	Canina	Pele pilosa	Cisto folicular infundibular.
72	Canina	Língua	Glossite piogranulomatosa e eosinofílica, nodular, focalmente extensa, intensa.
73	Canina	Pele e glândula hepatóide	Adenoma hepatóide.
74	Canina	Pele pilosa	Foliculite e furunculose piogranulomatosas, nodulares, multifocais, intensas associadas a estruturas tipo Demodex sp intralesionais.
75	Canina	Pele	Achados histopatológicos, associados aos achados macroscópicos, compatíveis com Lipoma.
76	Canina	Pele	Dermatite e furunculose piogranulomatosas, nodulares, multifocais a coalescentes, intensas.

77	Canina	Mama	Carcinoma em tumor misto (grau 1).
78	Canina	Pele pilosa	Melanocitoma composto.
79	Canina	Pele pilosa	Dermatite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, superficial, moderada.
80	Felina	Intestino Delgado	Enterite ulcerativa, plasmocitária, mastocítica e eosinofílica a piogranulomatosa, focalmente, extensa, intensa.
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
81	Canina	Pele Pilosa	Mastocitoma de baixo grau (grau II).
82	Canina	Mama	Tumor misto benigno.
83	Canina	Mucosa oral	Melanoma oral.
84	Felina	Derme	Carcinoma apócrino.
85	Canina	Testículo	Sertolioma.
86	Canina	Mama	Tumor misto benigno.
87	Canina	Linfonodo	metástase de mastocitoma.
88	Canina	Mucosa Nasal	Carcinoma transicional.

89	Canina	Pele pilosa	Dermatite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica a piogranulomatosa, superficial, intensa.
90	Felina	Mucosa nasal	Rinite piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, moderada com estruturas leveduriformes intralesionais.
91	Canina	Mucosa oral	Estomatite piogranulomatosa, multifocal à coalescente, intensa.
92	Canina	Parede vesical	Carcinoma urotelial de alto grau.
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
93	Canina	Vasos linfáticos	Linfangite necrosupurada, aguda, multifocal a coalescente, intensa.
94	Canina	Pele pilosa	Epitelioma sebáceo.
95	Equina	Laringe	Laringite ulcerativa, neutrofílica, crônica, focal, moderada associada a hiperplasia do epitélio.
96	Canina	Pele pilosa	Pilomatricoma.
97	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal à coalescente, intensa (mucosite caudal)
98	Canina	Pele pilosa	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia de células redondas - Histiocitoma cutâneo.
99	Canina	Pele pilosa	Dermatite plasmohistiocitária e eosinofílica a piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa associada a estruturas tipo amastigotas de Leishmania sp intralesionais.

100	Canina	Junção mucocutânea	Acantose, irregular, intensa associada a hiperqueratose.
101	Canina	Mucosa	Hiperplasia gengival, irregular, intensa associada a ulceração.
102	Canina	Mucosa	Rinite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa.
103	Canina	Útero	Útero - Achados histopatológicos compatíveis com Hiperplasia endometrial cística – Piometra (grau 1)
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
104	Canina	Pele pilosa	Cisto apócrino
105	Equina	Pele	Dermatite piogranulomatosa e eosinofílica, nodular, multifocal à coalescente, intensa com estruturas tipo larvas de Habronema sp intralesionais.
106	Canina	Pele pilosa	Dermatose atrófica associada a comedos múltiplos e furunculose.
107	Canina	Junção mucocutânea	Dermatorrinite plasmohistiocitária e eosinofílica a piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa associada a estruturas tipo amastigotas de Leishmania sp intralesionais.
108	Canina	Pele pilosa	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia mesenquimal benigna – Leiomioma / Fibroma.
109	Canina	Pele pilosa	Papiloma.
110	Canina	Mama	Carcinoma cribriforme (grau 3).

111	Canina	Mucosa oral	Ameloblastoma acantomatoso.
112	Canina	Mama	Tumor misto benigno.
113	Canina	Ovário	Cistos da rete ovarii / Cistos paraovarianos
114	Canina	Pele pilosa	Hiperplasia nodular de glândulas sebáceas.
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
115	Canina	Mucosa	Estomatite ulcerativa, plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, multifocal a coalescente, moderada associada a hiperplasia gengival.
116	Canina	Derme e panículo	Dermatite e paniculite supuradas, focalmente extensas, intensas associadas a edema, vasculite e fibroplasia / fibrose periféricas.
117	Canina	Mucosa	Melanoma oral.
118	Canina	Pele pilosa	Dermatite plasmohistiocitária a piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, moderada associada a acantose e hiperqueratose.
119	Canina	Pele pilosa	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa com furunculose.
120	Canina	Pele pilosa	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa com furunculose.
121	Canina	Pele pilosa	Dermatite granulomatosa à piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa.

122	Canina	Lesão nasal	Autólise avançada.
123	Felina	Junção mucocutânea	Dermatoestomatite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, superficial, intensa (Úlcera indolente - Granuloma eosinofílico felino)
124	Canina	Pele pilosa	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa.
125	Canina	Pele pilosa	Cisto apócrino.
126	Canina	Terceira pálpebra	Melanoma palpebral.
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
127	Canina	Mucosa oral	Hiperplasia gengival, irregular, intensa.
128	Canina	Pele pilosa	Dermatite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica, superficial, moderada associada a acantose e ulceração.
129	Felina	Pele pilosa	Dermatite plasmocitária, mastocítica e eosinofílica a piogranulomatosa, superficial, intensa.
130	Canina	Mucosa nasal	Rinite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa associada a acantose.
131	Felina	Derme	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa com estruturas tipo <i>Sporothrix schenckii</i> intralésionais.
132	Equina	Útero (endométrio)	Achados histopatológicos compatíveis com edema e hiperemia moderados associados a fibroplasia / fibrose periglandulares, multifocais, discretos com dilatação cística de glândulas.

133	Equina	Útero (endométrio)	Achados histopatológicos compatíveis com edema e hiperemia moderados associados a fibroplasia / fibrose periglandulares, multifocais, discretos com dilatação cística de glândulas.
134	Canina	Bexiga	Cistite linfoplasmocitária e eosinofílica, aguda, multifocal, superficial, moderada com hiperemia moderada.
135	Canina	Derme	Dermatite ulcerativa, necrosupurada a piogranulomatosa, multifocal a coalescente, intensa com grumos bacterianos intralesionais.
136	Canina	Pele pilosa	Furunculose piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa. (artefatos de autólise / congelação)
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
137	Felina	Derme	Dermatite ulcerativa e supurada, superficial, crônica, intensa.
138	Canina	Pele pilosa / glabra	Dermatite ulcerativa e supurada, superficial, crônica, intensa.
139	Canina	Testículo	Sertolioma.
140	Felina	Mucosa oral	Estomatite linfoplasmohistiocitária e supurada, multifocal à coalescente, intensa (mucosite caudal)
141	Felina	Pele pilosa	Dermatite histiocitária e eosinofílica, nodular, multifocal a coalescente, intensa associada a estruturas tipo amastigotas de Leishmania sp intralesionais.
142	Canina	Junção mucocutânea	Achados histopatológicos compatíveis com neoplasia de células redondas – Plasmocitoma extramedular.
143	Equina	Pele pilosa	Dermatite linfocítica e eosinofílica, nodular, multifocal, moderada.

144	Canina	Pele pilosa	Furunculose piogranulomatosa, nodular, multifocal a coalescente, intensa com acantose, hiperqueratose, fibrose e neovascularização, intensas.
145	Canina	Pele pilosa	Achados histopatológicos compatíveis com dermatose atrófica.
146	Canina	Derme	Dermatite piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa.
147	Canina	Mama	Carcinoma papilar a micropapilar não invasor.
148	Canina	Não identificado	Autólise avançada com bacilos de putrefação.
Lâmina	Espécie	Órgão	Diagnóstico morfológico
149	Canina	Mucosa nasal	Rinite ulcerativa, supurada a piogranulomatosa, nodular, multifocal à coalescente, intensa com necrose.
150	Canina	Próstata	Hiperplasia prostática glandular associada a prostatite linfocítica, aguda, moderada.

Diagnóstico sinóptico:

De acordo com diagnóstico morfológico estabelecido na sua leitura defina o processo presente na lâmina como:

 1. Inflamatório:

Curso: Agudo Subagudo Crônico Crônico-ativo:

Infiltrado predominante: Neutrofílico Eosinofílico

Granulomatoso Piogranulomatoso

Linfoplasmocitário Histiocítico

Outro _____

São alterações presentes na lâmina de forma predominante:

Hiperemia Edema Fibrina Hemorragia

Necrose Calcificação Fibrose

Permite visualizar o agente etiológico: Sim Não

 2. Neoplásico:

Tipo: Maligno Benigno

Origem: Mesenquimal Epitelial Células Redondas

Não determinado outra

 3. Outro (processo não inflamatório e não neoplásico)

São alterações presentes na lâmina de forma predominante:

Edema Hemorragia Necrose

Fibrose atrofia Calcificação

Outras alterações _____