

**MARIANA FILIPPI RICCIARDI**

**CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADORES NA AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA  
TORÁCICA DE CADELAS COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Patologia Veterinária, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Montiani-Ferreira

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Tilde Rodrigues Froes

**CURITIBA  
2007**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.  
BIBLIOTECA CENTRAL. COORD. PROCESSOS TÉCNICOS.  
Ficha catalográfica

---

Ricciardi, Mariana Filippi  
R492   Concordância inter-observadores na avaliação radiográfica  
torácica de cadelas com neoplasias mamárias / Mariana  
Filippi Ricciardi.-- 2007.  
f. : il., gráfs., tabs.  
Apêndices  
Orientador: Fabiano Montiani-Ferreira  
Co-orientadora: Tilde Rodrigues Froes  
Dissertação(mestrado)- Universidade Federal do Paraná,  
Programa de Pós - Graduação em Medicina Veterinária.  
Defesa: Curitiba, 5 de dezembro de 2007.  
Inclui bibliografia  
Área de concentração: Patologia Veterinária

1. Mama - cadela. 2. Radiologia torácica - Cadelas. 3.  
Neoplasia - Cadelas. 4. Cadela - Doenças - Teses. I. Mon-  
tiani-Ferreira, Fabiano. II. Froes, Tilde Rodrigues. III. Título.

CDD 636.7

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada **“CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADORES NA AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA TORÁCICA DE CADELAS COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS”** apresentada pela Mestranda MARIANA FILIPPI RICCIARDI, declara ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03–CEPE/UFPR, que considerou a candidata APTA para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Patologia Veterinária.

Curitiba, 5 de dezembro de 2007.

Prof. Dr. Fabiano Montiani Ferreira  
Presidente/Orientador

Prof.ª Dr.ª Tilde Rodrigues Froes  
Membro

Prof. Dr. Alexandre Schmaedecke  
Membro

Dedico este trabalho a meus queridos pais, Isabel Ana Filippi Ricciardi e Carlos Antonio Batista Ricciardi, por tudo. Sem vocês eu nada seria.

Dedico este trabalho aos animais, pois,  
acima de tudo, foi por eles que abracei a  
Medicina Veterinária

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela vida.

Aos meus pais, Isabel e Carlos, por acreditarem em mim, pelo amor, carinho, paciência, dedicação, confiança, incentivo e por todos os exemplos que vocês me deram ao longo de minha vida.

Ao meu irmão, Bruno Filippi Ricciardi, pela amizade, amor e compreensão.

Aos meus padrinhos, Jorge Zacarias Filippi e Silvana Morteau Filippi, sempre presentes nas etapas da minha vida, pelo amor, carinho e incentivo.

Ao meu noivo, Halan Peterson Rodrigues, pelo nosso amor, companheirismo e confiança, por ser esta pessoa maravilhosa, que enche minha vida de alegrias, e que sempre está ao meu lado...Te amo.

Ao meu primo Samuel Gustavo Pires, por ter me ajudado na conclusão deste trabalho. Obrigada!

Aos meus parentes e familiares que, mesmo não compartilhando a vida no dia-a-dia, sempre confiaram em mim e sempre me apoiaram em todas as decisões que tomei.

Ao amigo, orientador e exemplo de pessoa, Professor Fabiano Montiani Ferreira, por ter aceitado esta orientação, pelo incentivo, dedicação e pela imensa ajuda e contribuição à realização deste projeto.

A orientadora e amiga Professora Tilde Rodrigues Froes Paiva, por me receber com carinho e dedicação como sua primeira co-orientada de mestrado nesta instituição, por seu contagiante amor pelo ensino do Diagnóstico por Imagem, pela ajuda e apoio em todos os momentos e principalmente, pela idéia que tornou possível esta conquista.

A Professora Suely Rodaski, pela amizade, confiança, paciência; por todos os ensinamentos transmitidos ao longo de minha vida acadêmica e por ter despertado em mim o amor pela Cirurgia e Oncologia Veterinária.

A Professora Juliana Werner, pela colaboração, paciência e dedicação em transmitir seus conhecimentos para o enriquecimento deste trabalho.

A Professora Rosângela Locatelli Dittrich, pela colaboração, ajuda e paciência dedicados ao desenvolvimento deste projeto.

Ao Professor Antônio Waldir da Silva, por ter cooperado com o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores e servidores do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, pela qualidade de ensino e incentivo à pesquisa

Aos queridos amigos Robes, Giovana, Christine, Daniella, por todo apoio, amizade e carinho, por tornarem o período que passei no Hospital Veterinário inesquecível.

A todos da Universidade Federal do Paraná, professores e servidores do Departamento de Medicina Veterinária, que participaram, ativamente, da minha formação acadêmica.

Aos meus amigos e colegas de turma.

A todos que me ajudaram a vencer mais esta etapa.

Aprender, é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.

Leonardo da Vinci



## RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum em cadelas. Aproximadamente 50% destes tumores são malignos, em 25% dos casos, os animais apresentam metástase no momento do diagnóstico. As lesões metastáticas no tórax são, comumente, de radiodensidade bem definida e nodulares, embora possa ocorrer padrão intersticial difuso, acompanhado de infiltração linfática pelas células tumorais. O diagnóstico por imagem, em especial a radiologia torácica, é o exame de escolha para a pesquisa de metástase nesta cavidade e, associado a outros exames complementares, é de suma importância para determinação do tratamento médico e cirúrgico dos pacientes oncológicos. Desta forma, a acurácia diagnóstica é imprescindível, visto que, a determinação de presença ou ausência da doença metastática, implica em profundas alterações no tratamento do animal. O objetivo deste trabalho foi comparar as análises de três observadores que interpretaram uma série de exames radiográficos de cadelas com neoplasias mamárias, através do método estatístico *Kappa*, que verifica a concordância inter-observadores. Foram analisados 66 exames radiográficos, obtidos no período de fevereiro de 2006 a julho de 2007, de pacientes atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, que apresentavam sinais clínicos de neoplasias mamárias. As cadelas que receberam diagnóstico de neoplasia mamária maligna foram acompanhadas pelo período de 1 ano, no qual foram realizados exames radiográficos de tórax a cada 3 meses. Após o encerramento da fase de coleta de dados, os exames foram codificados e dispostos aleatoriamente para posterior interpretação pelos observadores. Os filmes radiográficos foram examinados por 3 diferentes radiologistas, com diferentes graus de experiência na área, que preencheram o questionário pré-estabelecido. A média de idade dos animais estudados foi de 9,5 anos, variando entre 4 e 17 anos. A mediana e a moda observadas foram de 7 anos de idade. Neste estudo observou-se 73% de afecções neoplásicas malignas, entre elas adenocarcinoma mamário, tumor mamário misto maligno, fibrossarcoma e mastocitoma grau II. Comparando-se os questionários de cada observador pelo teste *Kappa*, observa-se que a concordância geral foi: pobre na categoria aumento cardíaco ( $k = 0,146$ ), leve nas categorias presença de metástase ( $k = 0,204$ ), campos pulmonares ( $k = 0,336$ ), quadro pulmonar ( $k = 0,336$ ), nódulos suspeitos ( $k = 0,275$ ) e linfonodomegalia cranial ( $k = 0,326$ ), moderada na categoria osteólise ( $k = 0,408$ ), substancial na categoria proliferação ( $k = 0,734$ ), quase perfeita na categoria efusão pleural ( $k = 0,895$ ), e total ( $k = 1,0$ ) nas categorias linfonodomegalia caudal, discreta visualização de incisuras lobares e pneumotórax. Não houve concordância entre os observadores nas demais categorias. Assim, pode-se concluir, com este trabalho, que pessoas com pouca experiência em radiologia cometem mais erros do tipo falso-positivos e, ainda, a realização de treinamento do pessoal que trabalha com diagnóstico por imagem é fundamental para o aumento da acurácia diagnóstica, assim como, a implantação no serviço de radiologia, da leitura em dupla dos filmes radiográficos. Conclui-se também que estudos inter-observadores são importantes para a avaliação da qualidade dos serviços prestados à sociedade.

Palavras-chave: Concordância inter-observadores. Teste *Kappa*. Radiologia torácica. Neoplasia mamária. Cadela.

## ABSTRACT

Mammary cancer is the most common type of cancer in bitches. Almost 50% are malignant and in 25% of the cases patients already present metastatic disease at the time of diagnosis. Metastatic lesions in the thorax are commonly of a well-defined nodular radiodensity, although it could also appear as a diffuse interstitial pattern with tumor cells invading the lymphatic system. The diagnostic imaging, specially thoracic radiology, is considered the first choice exam for screening this body cavity, and, with other auxiliary exams, one can determine the best clinical and surgical treatment for an oncologic patient. Therefore, diagnostic accuracy is necessary, since implication of the presence of metastatic disease can alter in many ways the treatment. The objective of this work was to compare the analyses of three different observers who interpreted a series of radiographic exams from female dogs with mammary tumors, using *Kappa* statistics, wich compares the agreement between observers. Sixty-six radiographic exams were analyzed (obtained from February 2006 to July 2007) from canine patients with clinical signs of mammary tumors, admitted to the Veterinary Hospital at the Federal University of Paraná. The bitches that were diagnosed with malignant mammary neoplasms where, then, followed for one year, in wich every 3 months thoracic radiographs were taken. After the data collection phase was over, the exams were codified and disposed in random order for posterior interpretation. Radiographic exams were judged by three different radiologists, each one with different backgrounds and degrees of experience in radiology that filled in a questionnaire. The age average of the animals studied was 9.5 years, ranging between 4 and 17 years. The median and mode observed were 7 years. In this study there was 73% of malignant neoplastic diseases, including mammary adenocarcinoma, mixed malignant mammary tumor, fibrossarcoma and mastocytoma Grade II. Comparing each of the three questionnaires with *Kappa* test it was possible to say that the general agreement between the three observers was: poor for heart size enlargement category ( $k = 0,146$ ), fair for following categories: presence of metastasis ( $k = 0,204$ ), pulmonary fields ( $k = 0,336$ ), pulmonary framework ( $k = 0,336$ ), suspected nodules ( $k = 0,275$ ), and cranial mediastinic lymph node enlargement ( $k = 0,326$ ); moderate in the osteolysis category ( $k = 0,408$ ); substantial in the proliferation category ( $k = 0,734$ ); almost perfect in the pleural effusion category ( $k = 0,895$ ); and total ( $k = 1,0$ ) in the following categories: caudal mediastinic lymph node enlargement, discrete view of the lobar lines, and pneumothorax. There was no agreement in other categories. It was possible to conclude with this investigation that professionals with little experience in radiology were more prone to making false-positive errors judging metastasis. Training for the radiology service staff is fundamental to achieve better results in accuracy, as well as the implementation of a dual reading routine. Also, interobserver studies are much helpful in the evaluation of the service's quality to the profession and society.

Key-words: Interobserver agreement. *Kappa* test. Thoracic radiology. Mammary tumors. Bitch.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- MATERIAL UTILIZADO PARA OCULTAR A IDENTIFICAÇÃO DOS EXAMES RADIOGRÁFICOS.....	56
FIGURA 2	- NEGATOSCÓPIO UTILIZADO PARA AVALIAÇÃO DOS EXAMES RADIOGRÁFICOS .....	56
FIGURA 3	- FILME RADIOGRÁFICO REPRESENTATIVO, COM SUA RESPECTIVA IDENTIFICAÇÃO .....	57
FIGURA 4	- MESMO FILME RADIOGRÁFICO DA FIGURA 3, COM A IDENTIFICAÇÃO OCULTA .....	58
FIGURA 5	- FOTOGRAFIA DE UM DOS ENVELOPES, IDENTIFICADO COM O CÓDIGO DO EXAME RADIOGRÁFICO .....	59
FIGURA 6	- FÓRMULA QUE CALCULA O ÍNDICE <i>Kappa</i> .....	62
FIGURA 7	- GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DAS RAÇAS DAS CADELAS APRESENTANDO NEOPLASIAS MAMÁRIAS, ACOMPANHADAS NO ESTUDO .....	65
FIGURA 8	- GRÁFICO (HISTOGRAMA) DEMONSTRANDO A DISTRIBUIÇÃO DA IDADE EM ANOS, DAS CADELAS APRESENTANDO NEOPLASIAS MAMÁRIAS ESTUDADAS NA PRESENTE INVESTIGAÇÃO. NOTAR O GRANDE NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS A PARTIR DOS 7 ANOS DE IDADE .....	66
FIGURA 9	- GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DE ANIMAIS QUE PARTICIPARAM DO ESTUDO, QUE REALIZARAM OU NÃO EXAMES CITOLÓGICOS OU HISTOPATOLÓGICOS .....	67
FIGURA 10	- GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DAS AFECÇÕES MAMÁRIAS NEOPLÁSICAS OBSERVADAS NO ESTUDO .....	67
FIGURA 11	- GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DE AFECÇÕES NEOPLÁSICAS MAMÁRIAS BENIGNAS E MALIGNAS OBSERVADAS NO ESTUDO .....	68
FIGURA 12	- GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO A DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE EXAMES PERTECENTES AO ESTUDO, DE ACORDO COM OS RESPECTIVOS TEMPOS RADIOGRÁFICOS .....	68
FIGURA 13	- EXEMPLO DEMONSTRATIVO DE FOTOMICROGRAFIA REFERENTE A UMA PACIENTE DO ESTUDO. LAUDO COMPATÍVEL COM NEOPLASIA MALIGNA DE ORIGEM EPITELIAL. COLORAÇÃO DE WRIGHT. AUMENTO DE 400X, IMERSÃO. OBSERVAM-SE GRUMOS DE CÉLULAS EPITELIAIS NEOPLÁSICAS (SETA) .....	69
FIGURA 14	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 16, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. SEM EVIDÊNCIAS DE ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS NA CAVIDADE, PRESENÇA DE NÓDULO DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES, OBSERVADO SOBREPOSTO À 5ª ESTERNEBRA – SOBREPOSIÇÃO MAMÁRIA .....	73

FIGURA 15	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 16, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 14. POSICIONAMENTO LATERO-LATERAL ESQUERDO. PADRÃO RADIOGRÁFICO TORÁCICO DENTRO DA NORMALIDADE .....	73
FIGURA 16	- FOTOGRAFIAS DAS RADIOGRAFIAS RELATIVAS AO EXAME 16, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 14. POSICIONAMENTO VENTRO-DORSAL. A) FOTOGRAFIA SEM O MARCADOR DA LESÃO OBSERVADA; B) FOTOGRAFIA COM O MARCADOR DA LESÃO OBSERVADA. PRESENÇA DE NÓDULO DE APROXIMADAMENTE 2,0 CM DE DIÂMETRO, DE MODERADA RADIOPACIDADE ENTRE 5º E 6º ESPAÇO INTERCOSTAL – SOBREPOSIÇÃO MAMÁRIA (CÍRCULO AMARELO). PRESENÇA DE AUMENTO DO DIÂMETRO DE VASO PULMONAR (SETA) – POSSÍVEL FATOR DE CONFUSÃO COM NÓDULOS PULMONARES .....	74
FIGURA 17	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL ESQUERDO. VERIFICA-SE AUMENTO DE VOLUME DE APROXIMADAMENTE 9,0 CM DE DIÂMETRO, COM PADRÃO INTERSTÍCIO-NODULAR, LOCALIZADO EM PORÇÃO DORSO-CAUDAL (MEDIASTINO CAUDAL), ASSOCIADO AO PADRÃO INTERSTICIAL RETICULO-NODULAR DIFUSO .....	75
FIGURA 18	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. VERIFICA-SE AUMENTO DE VOLUME DE APROXIMADAMENTE 9,0 CM DE DIÂMETRO, COM PADRÃO INTERSTÍCIO-NODULAR, LOCALIZADO EM PORÇÃO DORSO-CAUDAL (MEDIASTINO CAUDAL), ASSOCIADO AO PADRÃO INTERSTICIAL RETICULO-NODULAR DIFUSO .....	75
FIGURA 19	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. DETALHE DAS ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM LOBO PULMONAR CAUDAL ESQUERDO, EVIDENCIANDO OPACIFICAÇÃO INTERSTICIAL RETICULO-NODULAR E, MASSA EM PORÇÃO CAUDO-DORSAL .....	76
FIGURA 20	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. DETALHE DAS ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM LOBO PULMONAR CRANIAL ESQUERDO, EVIDENCIANDO ALTERAÇÃO EM LINFONODO ESTERNAL (CÍRCULO) .....	76
FIGURA 21	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. DETALHE DAS ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM REGIÃO PERI-HILAR. PADRÃO INTERSTICIAL RETÍCULO-NODULAR .....	77

FIGURA 22	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO VENTRO-DORSAL. VERIFICA-SE A PRESENÇA DE OPACIFICAÇÃO NODULAR EM PULMÃO ESQUERDO (SOBREPOSIÇÃO MAMÁRIA EXTERNA), ENTRE T4 E T5. OBSERVA-SE MASSA DE RADIOPAVIDADE DE TECIDOS MOLES DE APROXIMADAMENTE 9,0 CM DE EXTENSÃO, LOCALIZADA EM MEDIASTINO CAUDAL .....	78
FIGURA 23	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE EXAME PÓS-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL ESQUERDO. OBSERVA-SE GRANDE MASSA DE RADIOPAVIDADE DE TECIDOS MOLES, SOBREPONDO-SE À SILHUETA CARDÍACA, ASSOCIADA AO DESLOCAMENTO DA SILHUETA CARDÍACA E DESLOCAMENTO CAUDAL DO PARÊNQUIMA PULMONAR - TUMOR EM MEDIASTINO CAUDAL .....	79
FIGURA 24	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE EXAME PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 23. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. OBSERVA-SE GRANDE MASSA DE RADIOPAVIDADE DE TECIDOS MOLES, SOBREPONDO-SE À SILHUETA CARDÍACA, ASSOCIADA AO DESLOCAMENTO DA SILHUETA CARDÍACA E DESLOCAMENTO CAUDAL DO PARÊNQUIMA PULMONAR - TUMOR EM MEDIASTINO CAUDAL .....	80
FIGURA 25	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE EXAME PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 23. POSICIONAMENTO VENTRO-DORSAL. NESTA PROJEÇÃO PODE-SE VISUALIZAR MELHOR O DESLOCAMENTO CARDÍACO À DIREITA, PROVOCADO PELO TUMOR. VERIFICA-SE TAMBÉM A PRESENÇA DE NODULOS PULMONARES ENTREMeadOS .....	81
FIGURA 26	- FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA EM UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06, EVIDENCIANDO AS LESÕES NEOPLÁSICAS OBSERVADAS NO EXAME RADIOGRÁFICO 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO), REPRESENTADO NAS FIGURAS 23, 24 E 25 .....	82
FIGURA 27	- FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. VISTA VENTRO-DORSAL, EM EVIDÊNCIA AS PORÇÕES CRANIAL E MÉDIA DA CAVIDADE TORÁCICA. OBSERVA-SE GRANDE ALTERAÇÃO EM SUPERFÍCIE PULMONAR (PRESENÇA DE NÓDULOS) E TAMBÉM, DEGENERÇÃO DO ASPECTO MACROSCÓPICO DO PULMÃO. PODE-SE NOTAR O GRAVE DESVIO DO CORAÇÃO CRANIALMENTE À DIREITA, DEVIDO À PRESENÇA DE UM GRANDE TUMOR EM MEDIASTINO CAUDAL .....	83

FIGURA 28	- FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. BLOCO PULMONAR E CARDÍACO, APÓS A RETIRADA DA CAVIDADE TORÁCICA. OBSERVA-SE, CRANIALMENTE, A TRAQUÉIA E ESÔFAGO CERVICAL E, MEDIALMENTE, O CORAÇÃO. OS PULMÕES ESTÃO EM CONTATO COM A SUPERFÍCIE DA MESA DE NECRÓPSIA (PRESENÇA DE NÓDULOS ENTREMEADOS) E, NA PORÇÃO CAUDAL DA FOTOGRAFIA, OBSERVA-SE A GRANDE MASSA MADIÁSTÍNICA, QUE CONFIRMOU SE TRATAR DE UM HEMANGIOSSARCOMA. OS NÓDULOS ENTREMEADOS FORAM DIAGNOSTICADOS COMO METÁSTASES DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO .....	84
FIGURA 29	- FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. DETALHE DE LESÃO NODULAR DE APROXIMADAMENTE 2 CM DE DIÂMETRO, EM PERIFERIA DE LOBO MÉDIO DE PULMÃO DIREITO. OBSERVAM-SE, TAMBÉM, OUTRAS LESÕES NODULARES NOS PULMÕES .....	85
FIGURA 30	- FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. DETALHE MACROSCÓPICO DE UM CORTE TRANSVERSAL DE LESÃO NODULAR ESBRANQUIÇADA, DE APROXIMADAMENTE 3,5 CM DE DIÂMETRO. POSTERIORMENTE, CONSTATOU-SE QUE SE TRATAVA DE METÁSTASE DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO .....	86
FIGURA 31	- FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. DETALHE MACROSCÓPICO DE UM CORTE TRANSVERSAL DE LOBO PULMONAR DORSAL, EVIDENCIANDO-SE A PRESENÇA DE INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DIFUSA, COM PERDA DAS CARACTERÍSTICAS TECIDUAIS DO PULMÃO. POSTERIORMENTE, CONSTATOU-SE QUE SE TRATAVA DE METÁSTASE DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO .....	87
FIGURA 32	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 9, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA DACHSHUND, 15 ANOS, FICHA CLÍNICA 193/06. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. OBSERVA-SE PADRÃO INTERSTICÍO-BRONQUIAL DIFUSO, COM PROVÁVEL DOENÇA PULMONAR CRÔNICA ASSOCIADA, DIFICULTANDO A PESQUISA DE METÁSTASES .....	88
FIGURA 33	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 9, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 32. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. OBSERVA-SE PADRÃO INTERSTICÍO-BRONQUIAL DIFUSO, COM PROVÁVEL DOENÇA PULMONAR CRÔNICA ASSOCIADA, DIFICULTANDO A PESQUISA DE METÁSTASES .....	89
FIGURA 34	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 9, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 32. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. OBSERVA-SE PADRÃO INTERSTICÍO-BRONQUIAL DIFUSO, COM PROVÁVEL DOENÇA PULMONAR CRÔNICA ASSOCIADA, DIFICULTANDO A PESQUISA DE METÁSTASES .....	90
FIGURA 35	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 18, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, SEM RAÇA DEFINIDA, 17 ANOS, FICHA CLÍNICA 484/06. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. FILME DE DIFÍCIL INTERPRETAÇÃO, NO QUAL SE VERIFICA NÓDULO INTERSTICIAL, SOBREPOSTO À REGIÃO DA CARINA, NO 6º ESPAÇO INTERCOSTAL .....	91

- FIGURA 36 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 18, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 35. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. FILME DE DIFÍCIL INTERPRETAÇÃO. NÓDULO NÃO OBSERVADO NESTA PROJEÇÃO ..... 92
- FIGURA 37 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 18, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 35. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. FILME DE DIFÍCIL INTERPRETAÇÃO. PRESENÇA DE TRÊS NÓDULOS DE TAMANHOS VARIADOS, EM 9º ESPAÇO INTERCOSTAL ESQUERDO, ENTRE 9º E 11º ESPAÇO INTERCOSTAL DIREITO E, 14º ESPAÇO INTERCOSTAL DIREITO, ESTE ÚLTIMO FOI PINTADO COM MEIO DE CONTRASTE, PARA CONFIRMAÇÃO COMO NEOPLASIA MAMÁRIA EXTERNA ..... 93
- FIGURA 38 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 30, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA POODLE, 10 ANOS, FICHA CLÍNICA 2107/05. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. A IMAGEM RADIOGRÁFICA TORÁCICA ESTÁ DENTRO DOS PADRÕES DA NORMALIDADE. NÃO HÁ EVIDÊNCIAS DE METÁSTASES PULMONARES ..... 94
- FIGURA 39 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 30, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 38. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. A IMAGEM RADIOGRÁFICA TORÁCICA ESTÁ DENTRO DOS PADRÕES DA NORMALIDADE. NÃO HÁ EVIDÊNCIAS DE METÁSTASES PULMONARES ..... 95
- FIGURA 40 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 44, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, SEM RAÇA DEFINIDA, 11 ANOS, FICHA CLÍNICA 1430/06. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. É POSSÍVEL A IDENTIFICAÇÃO DAS FISSURAS INTERLOBARES, OCORRE A PERDA DE DEFINIÇÃO DA BORDA CARDÍACA CRANIAL, CARACTERIZANDO QUADRO DE EFUSÃO PLEURAL, ASSOCIADO À PRESENÇA DE NÓDULOS DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES, NA PERIFERIA PULMONAR, EM LOBOS CAUDO-DORSAIS. FILME REPRESENTATIVO DE EFUSÃO PLEURAL ASSOCIADO A NÓDULOS DE METÁSTASES ..... 96
- FIGURA 41 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 44, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 40. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. OBSERVA-SE A IDENTIFICAÇÃO DAS FISSURAS INTERLOBARES, PERDA DE DEFINIÇÃO DA BORDA CARDÍACA CRANIAL, CARACTERIZANDO QUADRO DE EFUSÃO PLEURAL, ASSOCIADO À PRESENÇA DE NÓDULOS DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES, NA PERIFERIA PULMONAR, EM LOBOS CAUDO-DORSAIS. FILME REPRESENTATIVO DE EFUSÃO PLEURAL ASSOCIADO A NÓDULOS DE METÁSTASES ..... 97
- FIGURA 42 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 44, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 40. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. VERIFICA-SE O AUMENTO DA RADIOPACIDADE ADJACENTE À SILHUETA CARDÍACA, CAUSANDO DIFICULDADE DE DEFINIÇÃO DE SUAS BORDAS, PRESENÇA DE NÓDULO DE APROXIMADAMENTE 2,0 CM DE DIÂMETRO EM PERIFERIA DE CAMPO PULMONAR CAUDAL DIREITO (SETA) ..... 98

FIGURA 43	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 50, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA PACIENTE PRETA, SEM RAÇA DEFINIDA, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 645/06. OBSERVA-SE NÓDULO DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES COM APROXIMADAMENTE 3,0 CM DE DIÂMETRO, SOBREPOSTO À SILHUETA CARDÍACA, ENTRE 5º E 6º ESPAÇO INTERCOSTAL. A IMAGEM É COMPATÍVEL COM METÁSTASE PULMONAR .....	99
FIGURA 44	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 50, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 43. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. NESTA PROJEÇÃO NÃO SE IDENTIFICA O NÓDULO PREVIAMENTE OBSERVADO NA PROJEÇÃO CONTRA-LATERAL (FIGURA 43) .....	100
FIGURA 45	- FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 50, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 43. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. CONFIRMA-SE A PRESENÇA DO NÓDULO PULMONAR ENTRE 5º E 6º ESPAÇO INTERCOSTAL DIREITO E, EXCLUI-SE A DÚVIDA RELACIONADA À PRESENÇA DA MASSA EXTERNA, OBSERVANDO-SE O AUMENTO DA RADIOPACIDADE DISFORME E LINEAR, PROVOCADO PELA APLICAÇÃO DO MEIO DE CONTRASTE RADIOGRÁFICO, NA MASSA MAMÁRIA, QUE ESTÁ LOCALIZADA NO LADO DIREITO, ENTRE 11º E 12º ESPAÇO INTERCOSTAL .....	101



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DOS RESPECTIVOS PADRÕES RADIOGRÁFICOS PULMONARES ENCONTRADOS PELO OBSERVADOR 2 EM TODOS OS FILMES ANALISADOS .....	70
TABELA 2	- DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO AUMENTO DE TAMANHO DE LINFONODOS MEDIASTÍNICOS DETECTADAS PELO OBSERVADOR 2 .....	70
TABELA 3	- DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DAS DESCRIÇÕES DOS PADRÕES PULMONARES ENVOLVIDOS NO PADRÃO MISTO DIFUSO, ENCONTRADOS PELO OBSERVADOR 2 .....	71
TABELA 4	- DESCRIÇÃO DOS PADRÕES RADIOGRÁFICOS PULMONARES DOS EXAMES CONSIDERADOS POSITIVOS PARA PRESENÇA DE METÁSTASES PELO OBSERVADOR 2 .....	71
TABELA 5	- DESCRIÇÃO DOS PADRÕES RADIOGRÁFICOS PULMONARES DOS EXAMES CONSIDERADOS SUSPEITOS PARA PRESENÇA DE METÁSTASES PELO OBSERVADOR 2 .....	72
TABELA 6	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA PRESENÇA DE METÁSTASE..	106
TABELA 7	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA CAMPOS PULMONARES .....	107
TABELA 8	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA QUADRO PULMONAR .....	108
TABELA 9	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA NÓDULOS SUSPEITOS .....	109
TABELA 10	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR DIREITA .....	111
TABELA 11	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR ESQUERDA .	112
TABELA 12	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR VENTRAL .....	113
TABELA 13	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR DORSAL .....	114
TABELA 14	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR CRANIAL .....	115
TABELA 15	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR CAUDAL .....	116
TABELA 16	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR INTERMÉDIA	117

TABELA 17	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA LINFONODOMEGALIA CRANIAL .....	119
TABELA 18	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA LINFONODOMEGALIA MÉDIO .....	120
TABELA 19	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA LINFONODOMEGALIA CAUDAL .....	121
TABELA 20	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA EFUSÃO PLEURAL .....	123
TABELA 21	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA DISCRETA VISUALIZAÇÃO DE INCISURAS LOBARES.....	124
TABELA 22	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA PNEUMOTÓRAX .....	125
TABELA 23	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA OSTEÓLISE .....	127
TABELA 24	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA PROLIFERAÇÃO .....	128
TABELA 25	- TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA <i>Kappa</i> PARA A CATEGORIA AUMENTO CARDÍACO .....	129

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	- DESCRIÇÃO DOS CÓDIGOS UTILIZADOS EM RELAÇÃO AO TEMPO DE REALIZAÇÃO DO EXAME RADIOGRÁFICO .....	55
QUADRO 2	- INTERPRETAÇÃO DA CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADORES A PARTIR DOS VALORES DE <i>Kappa</i> .....	63
QUADRO 3	- CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS OBSERVADAS NOS FILMES CONSIDERADOS POSITIVOS PARA METÁSTASE PELO OBSERVADOR 2, NO PRESENTE ESTUDO, DESENVOLVIDO NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007 .....	102
QUADRO 4	- CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS OBSERVADAS NOS FILMES CONSIDERADOS SUSPEITOS PARA METÁSTASE PELO OBSERVADOR 2, NO PRESENTE ESTUDO, DESENVOLVIDO NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007 .....	103
QUADRO 5	- DESCRIÇÃO DOS EXAMES COM EFUSÃO PLEURAL E OS RESPECTIVOS DIAGNÓSTICOS, DE ACORDO COM O OBSERVADOR 2, OBSERVADOS NO PRESENTE ESTUDO, DESENVOLVIDO NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007 .....	104
QUADRO 6	- DESCRIÇÃO DOS ANIMAIS SEGUNDO A FICHA CLÍNICA, TEMPO RADIOGRÁFICO, RAÇA, IDADE EM ANOS, DIAGNÓSTICO E PRESENÇA DE METÁSTASES, DOS EXAMES PERTENCENTES A ESTE ESTUDO, REALIZADOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007, DE ACORDO COM O OBSERVADOR 2.....	167

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	22
1.1 JUSTIFICATIVA .....	23
1.2 OBJETIVOS .....	23
1.2.1 Objetivos gerais .....	23
1.2.2 Objetivos específicos .....	24
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	25
2.1 NEOPLASIA MAMÁRIA NA CADELA .....	25
2.1.1 Prognóstico da cadela com neoplasia mamária .....	28
2.2 FISIOPATOLOGIA DAS METÁSTASES .....	30
2.2.1 Biologia tumoral .....	30
2.2.1.1 Carcinogênese .....	30
2.2.2 Metástase .....	33
2.2.2.1 Radiologia de tórax na pesquisa de metástase .....	38
2.2.2.2 Perda da adesão celular .....	41
2.2.2.3 Hipóxia .....	41
2.2.2.4 Angiogênese .....	44
2.2.2.5 Linfangiogênese .....	45
2.3 CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADORES.....	49
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	52
3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	52
3.1.1 Tempos radiográficos .....	53
3.1.2 Animais.. .....	53
3.1.3 Exame radiográfico .....	53
3.1.3.1 Equipamento radiográfico .....	54
3.1.3.2 Técnica do exame radiográfico .....	54
3.1.3.3 Coleta, codificação e aleatorização dos exames radiográficos .....	55
3.1.3.4 Análise dos filmes radiográficos .....	59
3.1.3.5 Concordância inter-observadores .....	60
3.1.3.6 Conduta clínica .....	60
3.2 EXAMES CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS .....	61
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	61
3.3.1 Teste <i>Kappa</i> .....	61
3.3.2 Teste ANOVA .....	64
3.3.3 Teste de esfericidade de Bartlett .....	64
<b>4 RESULTADOS</b> .....	65
4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA .....	65
4.2 ESTATÍSTICA ANALÍTICA .....	105
4.2.1 Teste <i>Kappa</i> .....	105
4.2.1.1 Presença de metástase .....	105
4.2.1.2 Campos pulmonares .....	107
4.2.1.3 Quadro pulmonar .....	108
4.2.1.4 Nódulos suspeitos .....	109
4.2.1.5 Região lobar .....	110
4.2.1.5.1 Região lobar direita .....	110
4.2.1.5.2 Região lobar esquerda .....	112
4.2.1.5.3 Região lobar ventral .....	113
4.2.1.5.4 Região lobar dorsal .....	114
4.2.1.5.5 Região lobar cranial .....	115
4.2.1.5.6 Região lobar caudal .....	116

4.2.1.5.7 Região lobar intermédia .....	117
4.2.1.6 Mediastino .....	118
4.2.1.6.1 Linfonomegalia cranial .....	118
4.2.1.6.2 Linfonomegalia médio .....	120
4.2.1.6.3 Linfonomegalia caudal .....	121
4.2.1.7 Espaço pleural .....	122
4.2.1.7.1 Efusão pleural .....	122
4.2.1.7.2 Observação de incisuras lobares .....	124
4.2.1.7.3 Pneumotórax .....	125
4.2.1.8 Vértebras torácicas, costelas e esterno .....	126
4.2.1.8.1 Osteólise .....	126
4.2.1.8.2 Proliferação .....	128
4.2.1.9 Aumento cardíaco .....	129
4.2.2 Teste ANOVA .....	130
4.2.3 Teste de esfericidade de Bartlett .....	130
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	131
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	146
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	147
<b>APÊNDICES</b> .....	165

## 1 INTRODUÇÃO

A crescente interação homem-animal e a percepção de que a companhia de cães e gatos contribui para a melhoria da qualidade de vida das pessoas têm auxiliado a conscientização da sociedade quanto aos cuidados que devem ser dispensados à saúde dos animais. Com os avanços do atendimento médico-veterinário, os animais começam a atingir idades avançadas, o que aumenta a probabilidade de desenvolver câncer. Desta forma e, com objetivo de alcançar a cura ou aumentar a sobrevida desses animais, o número de investigações voltadas ao diagnóstico e ao tratamento da moléstia cresceu significativamente nas duas últimas décadas (FROES, 2004).

As neoplasias mamárias são afecções de grande importância na clínica veterinária. Trata-se de uma das neoplasias malignas com maior ocorrência em cadelas não castradas e são consideradas causas comuns de metástases pulmonares nas mesmas (RUTTEMAN *et al.*, 2001; SORENMO, 2003). Estas afecções acometem com maior frequência cadelas entre nove e doze anos de idade, sendo mais raras em pacientes com menos de cinco anos de idade (RUTTEMAN *et al.*, 2001). Conforme citações de WITHROW e MACEWEN (2001) as raças com maior incidência de tumores mamários foram Poodle, English Spaniel, Brittany Spaniel, Setter Inglês, Pointer, Fox Terrier, Boston Terrier e Cocker Spaniel; além dos sem raça definida (RUTTEMAN *et al.*, 2001).

O tumor mamário é a neoplasia mais comum na maioria dos mamíferos, incluindo as cadelas. Essa neoplasia também é considerada uma das mais frequentes nas mulheres: cerca de 910.000 novos casos são diagnosticados no mundo anualmente. Os fatores de risco relacionados ao câncer de mama na mulher são multifatoriais, e incluem: menstruação precoce, menopausa tardia, nuliparidade, nascimento do primeiro filho com idades mais avançadas, obesidade na pós-menopausa, uso crônico de contraceptivos, reposição hormonal, histórico familiar e alterações prévias benignas na glândula. Outro fator comum de risco é o aumento da exposição de estrógenos endógenos e exógenos (KUMARAGURUPARAN *et al.*, 2006).

Um fato importante é que os seres humanos e os cães dividem características epidemiológicas, morfológicas, clínico-patológicas e bioquímicas

dentro das neoplasias mamárias, fazendo do cão um ótimo modelo experimental para diferentes tipos de pesquisas (KUMARAGURUPARAN *et al.*, 2006).

A neoplasia mamária em cadelas é de importância significativa na medicina veterinária, e tem sido muito investigada por servir de modelo para o estudo do câncer de mama na mulher. Os métodos de diagnóstico por imagem são importantíssimos na análise desses animais, já que a presença de metástases pulmonares pode afetar de forma decisiva o prognóstico e o curso terapêutico da enfermidade.

A importância da análise do exame radiográfico na detecção de metástases pulmonares já é bem estabelecida. Todavia, estudos inter-observadores e análises prospectivas são infreqüentes na literatura.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Devido aos fatores mencionados acima, o escopo do proposto estudo é verificar a importância da análise radiográfica em cadelas com tumores mamários no momento do diagnóstico e em diferentes tempos pós-operatórios, bem como verificar as diferenças e a influência da análise de concordância inter-observadores.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivos gerais

O objetivo deste estudo é analisar as diferenças entre os observadores na interpretação radiográfica de exames radiográficos de tórax de cadelas com quaisquer neoplasias mamárias e acompanhar, particularmente, a progressão da doença em cadelas com neoplasia mamária maligna.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a detecção de alterações radiográficas sugestivas de metástases pulmonares, após o consenso entre um radiologista veterinário iniciante e dois radiologistas veterinários experientes.

- Verificar a dificuldade na detecção de metástase pulmonar pelo exame radiográfico.

- Verificar a existência de diferenças inter-observadores, correlacionando-se também a experiência do observador.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 NEOPLASIA MAMÁRIA NA CADELA

O desenvolvimento de uma neoplasia resulta do somatório de uma série de fatores originando células que não mais respondem aos mecanismos normais de controle celular (RUTTEMAN *et al.*, 2001). As neoplasias podem originar-se em qualquer tecido e, seu aparecimento pode ser induzido por diversos carcinógenos, como vírus, produtos químicos mutagênicos e radiações, fatores estes que resultam em dano ao genoma celular (CULLEN *et al.*, 2002). O processo de formação da neoplasia é dividido em etapas distintas, como iniciação, promoção, progressão e manifestação clínica (RUTTEMAN *et al.*, 2001).

A neoplasia da glândula mamária é a mais comum em cadelas adultas, representando 52% de todos os tumores. O número de pacientes afetados aumenta a partir da idade média de 10 anos e então declina gradualmente. Sabe-se que cadelas que passaram por 2 ciclos estrais estão sob maior risco de apresentar a doença (RUTTEMAN *et al.*, 2001).

A prevalência de tumores malignos e benignos em populações caninas específicas está correlacionada à expectativa de vida dos animais e é fortemente diminuída pela prática da ovariossalpingohisterectomia em cadelas jovens. A incidência é aumentada pelo uso de progestágenos injetáveis para prevenção do estro (RUTTEMAN *et al.*, 2001). Em seu estudo, DE NARDI *et al.* (2002) observou a prevalência das neoplasias mamárias em 69,9% das cadelas, principalmente, nas pacientes com idade entre sete e 12 anos.

O desenvolvimento de neoplasia mamária em cães é claramente hormônio-dependente. O risco de ocorrência de tumores malignos em cadelas esterilizadas cirurgicamente antes do primeiro estro é 0,05%, 8% após o primeiro estro, aumentando para 26% após o segundo estro, quando comparado ao risco em fêmeas não castradas. A ovariossalpingohisterectomia (OSH) tardia não reduz o risco de ocorrência de tumores malignos, enquanto o de tumores benignos parece reduzido pela OSH mesmo em idades avançadas (RUTTEMAN *et al.*, 2001). A idade

média para o diagnóstico de neoplasia mamária em cães é de 10 a 12 anos de idade, variando desde 2 até 17 anos (KITCHELL e LOAR, 1997; SORENMO, 2003).

ZUCCARI *et al.* (2001) citaram que, em pesquisas realizadas na Califórnia (EUA), foi observado que as cadelas não esterilizadas cirurgicamente, apresentaram incidência de tumores mamários quatro a sete vezes maior quando comparadas às cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Em decorrência disso, preconiza-se a esterilização cirúrgica precoce, antes do primeiro estro, em cadelas.

Idade à gestação, idade ao primeiro parto, número de filhotes nascidos, ciclos estrais anormais e histórico de pseudogestação não são fatores significativos a considerar quanto à incidência de neoplasias mamárias caninas (MORRISSON, 1998). Entretanto, existem discordâncias em relação a alguns desses aspectos (KUMARAGURUPARAN *et al.*, 2006).

Os tipos histopatológicos de tumores mamários em cadelas encontrados são: malignos, benignos, não classificados e hiperplasias/displasias mamárias. As neoplasias malignas, aproximadamente 50% dos tumores mamários, são: o carcinoma *in situ* não infiltrativo, 4% são sarcomas, 4% são carcinomas inflamatórios e 42% são adenocarcinomas, tumores mamários mistos malignos. E ainda as neoplasias benignas como o adenoma simples, complexo e basalóide; fibroadenoma de baixa celularidade e de alta celularidade; tumor misto benigno e papiloma ductal (HAHN *et al.*, 1992; JUBB *et al.*, 1992; MORRISON, 1998; JONES *et al.*, 2000; RUTTEMAN *et al.*, 2001).

Fato importante é que seres humanos e cães dividem características epidemiológicas, morfológicas, clínico-patológicas e bioquímicas dentro das neoplasias mamárias, fazendo do cão ótimo modelo experimental para diferentes tipos de pesquisas. Deve-se ressaltar ainda que, diferentemente dos camundongos, a doença no cão é incidental (KUMARAGURUPARAN *et al.*, 2006).

O diagnóstico inicial da neoplasia mamária baseia-se nos sinais particulares da fêmea, como idade, idade por ocasião da ovariohisterectomia (se esta cirurgia foi realizada), história clínica dos ciclos reprodutivos, lactação, ou terapia a base de progestágenos e, exame físico. Os tumores podem ser encontrados pelo proprietário ou podem ser um achado incidental durante exame clínico de rotina. Dependendo do tipo tumoral e o quão cedo ele é detectado, os nódulos podem ser de tamanhos variados, envolver uma ou múltiplas glândulas mamárias, ser ulcerados, fixos ou bem circunscritos. Os linfonodos regionais podem estar normais ou aumentados à

palpação. As pesquisas indicam que 10% a 50% dos cães com neoplasia mamária possuem linfonodos aumentados. Cães com doença metastática avançada ou carcinoma inflamatório mamário tipicamente apresentam sinais de doença quando diagnosticados. A maioria dos tumores mamários faz metástases em 1 ano a partir da data da primeira cirurgia (JOHNSON, 1998; SORENMO, 2003).

O diagnóstico diferencial para neoplasias mamárias inclui hérnia inguinal, mastite, hiperplasia lobular e outras neoplasias, como mastocitomas, carcinomas espinocelulares. As hiperplasias/displasias mamárias em cadelas são classificadas como hiperplasia ductal, hiperplasia lobular podendo ser epitelial ou adenose, cistos, ectasia ductal, fibrose local e ginecomastia (DE NARDI, 2004; CHUN e GARRETT, 2005).

Visto que a metástase dos tumores mamários pode ocorrer em praticamente todos os órgãos do corpo, os sinais referentes ao órgão comprometido são variáveis, podendo ser claudicação, dispnéia, uveíte anterior e deficiências do sistema nervoso central (JOHNSON, 1998). As metástases respiratórias, ou em outros órgãos, podem causar alterações sistêmicas como anorexia, dispnéia, emese e diarreia. Seqüelas paraneoplásicas causam sinais de hipercalcemia ou caquexia do câncer (KITCHELL e LOAR, 1997).

A avaliação diagnóstica de um cão com neoplasia mamária deve incluir hemograma, perfil bioquímico sérico e urinálise. Os resultados destes exames geralmente são normais e, a hipercalcemia e hipoglicemia podem ser relatadas ocasionalmente (MORRISON e HAHN, 2003). A avaliação citológica do tumor é justificada. Embora a citologia não possa geralmente diferenciar lesões neoplásicas benignas de malignas, ela pode ser útil no diagnóstico diferencial de outras afecções. As radiografias torácicas são importantes para avaliar doença metastática pulmonar e linfonodopatia esternal, assim como a ultra-sonografia avalia metástases abdominais. A biópsia mamária, tipicamente excisional, proverá o diagnóstico definitivo (RUTTEMAN *et al.*, 2001). Caso existam evidências de fluido pleural, em radiografias torácicas, recomenda-se realização de toracocentese e análise do fluido aspirado (STONE, 2003).

### 2.1.1 Prognóstico da cadela com neoplasia mamária

O aumento na casuística e a complexidade na evolução clínica dos tumores de mama nas cadelas despertaram o interesse no estudo de fatores prognósticos para essa afecção. Mas, determinar o prognóstico da cadela com neoplasia mamária pode ser difícil, já que o comportamento biológico desses tumores varia consideravelmente (KURZMAN e GILBERTSON, 1986). O câncer de mama é uma doença clinicamente heterogênea. Se expressa de forma muito variada em cada paciente e, desta forma, acarreta em dificuldade na definição da doença e na determinação de fatores de risco para o desenvolvimento de metástase (WEIGELT *et al.*, 2005). Assim, a definição de subpopulações de pacientes com evoluções de sobrevida distintas facilitaria não somente a determinação do prognóstico como também as melhores condutas terapêuticas a serem adotadas (KURZMAN e GILBERTSON, 1986).

O prognóstico para pacientes portadores de neoplasia mamária é dependente de um grande número de fatores como tipo histológico, invasividade, envolvimento linfonodal, presença de metástases distantes, grau de malignidade, grau de diferenciação nuclear, volume e tamanho tumoral, positividade a receptores de estrógeno, estadiamento do tumor, aneuploidia do DNA, e número de regiões nucleolares impregnadas pela prata (GORMAN, 1995; RUTTEMAN *et al.*, 2001; MORRIS e DOBSON, 2002).

A cirurgia é o tratamento de escolha para todos os cães com neoplasia de glândula mamária, com exceção dos cães com carcinomas inflamatórios. Os protocolos seguem os princípios de cirurgia oncológica (SLUIJS, 1992; SPACKMAN, 1996; FOSSUM *et al.*, 1997; JOHNSON, 1998; MORRISON, 1998; SALISBURY, 1998; RUTTEMAN *et al.*, 2001; RODASKI *et al.*, 2003).

A quimioterapia é feita para micrometástases em potencial, inerentes a todos os tumores malignos (KITCHELL e LOAR, 1997; MORRISON, 1998; RUTTEMAN *et al.*, 2001; SORENMO, 2003; RODASKI e DE NARDI, 2004).

A radioterapia, como a cirurgia, é principalmente limitada pela extensão do tumor e apenas deve ser considerada em cães que possuam tumores muito extensos para um procedimento cirúrgico (WITHROW e MACEWEN, 2001).

O foco atual dos estudos sobre prognóstico de neoplasias são os marcadores tumorais. Recentemente, PIEKARZ (2007) avaliou a expressão da E-caderina no prognóstico de neoplasias mamárias em cadelas e concluiu que esta proteína não deve ser utilizada como fator prognóstico independente, mas, pode ser um marcador cuja ausência indica maior malignidade da neoplasia. Já, DE NARDI *et al.* (2005) ao avaliar a expressão da enzima cicloxigenase-2 (COX-2) nos tumores mamários em cadelas, conclui que esta enzima se correlaciona com o comportamento biológico e histológico nos carcinomas mamários e, esta, pode ser utilizada como fator prognóstico do potencial metastático nesta afecção.

## 2.2 FISIOPATOLOGIA DAS METÁSTASES

O conhecimento das bases da biologia tumoral resultou no que se sabe hoje sobre o diagnóstico, prognóstico e terapia dos tumores clinicamente relevantes. Estratégias futuras para o tratamento oncológico, como a terapia de alvos específicos, serão resultado da expansão e progresso dos conhecimentos nesta área.

O processo pelo qual uma célula normal se transforma em uma célula maligna intriga os cientistas há tempos. Várias pesquisas exploraram as tentativas de desvendar os mecanismos de carcinogênese, com a esperança de aumentar a eficácia terapêutica do câncer. Com o advento da biologia molecular e técnicas de clonagem de DNA, muitos dos complicados eventos que ocorrem na transformação maligna foram elucidados.

Neste tópico, serão abordados, inicialmente, os eventos genéticos e celulares que levam à formação dos tumores e então será feita uma revisão de literatura a respeito dos diversos fatores envolvidos na fisiopatologia das metástases.

### 2.2.1 Biologia tumoral

#### 2.2.1.1 Carcinogênese

O câncer é resultado de um desregulamento da proliferação celular. As células são programadas para responder a sinais que controlam seu crescimento e diferenciação. O crescimento é um elemento crítico da vida celular e, é um processo complicado no qual participam muitos genes e fatores de sinalização. Por isso, não é incomum que, se existe um defeito na regulação do crescimento, determinada célula iniciará um crescimento descontrolado, dando origem ao câncer. Suspeita-se que este processo ocorra freqüentemente em quase todos os dias da vida. Entretanto, existem sistemas de revisão e reparação envolvendo o sistema imune e, estas

células “fora do controle”, são prontamente reconhecidas e eliminadas (ZLOTNIK, 2004).

As células normais sentem e respondem a muitos estímulos internos e externos, integram estes estímulos e executam as respostas apropriadas. As células cancerígenas, embora derivadas de células normais, são caracterizadas por comportamentos autônomos e proliferação descontrolada. Quando as células normais são transformadas em câncer por vírus, carcinógenos ambientais ou mutações endógenas, elas não mais respondem a seu microambiente. As características de transformação maligna são passadas à progênie das células cancerígenas para que a expansão clonal resulte em um aumento da susceptibilidade às mutações adicionais, maior perda do controle e aumento do potencial para metástase e crescimento em localizações anormais (HANNUN e BELL, 1993).

Sabe-se que as transformações malignas são associadas a uma série de mudanças genéticas que se iniciaram na célula. Muitas anormalidades cromossômicas foram identificadas entre diversos tipos tumorais. A natureza exata de alguns destes distúrbios genéticos já foi elucidada. Duas destas importantes descobertas incluem a existência dos oncogenes e genes supressores tumorais (LONDON e VAIL, 1996).

Os proto-oncogenes são seqüências de DNA celulares normais, cuja função é regular as respostas celulares aos sinais externos que estimulam o crescimento e diferenciação celular (CROSS e DEXTER, 1991; MINDEN e PAWSON, 1992). Estes genes não iniciam a transformação maligna em seu estado normal. Sua função é afetar a expressão gênica, síntese de DNA, metabolismo celular, arquitetura de citoesqueleto, contato e comunicação intercelular. Eles cumprem sua função regulando intimamente a atividade celular pela sinalização positiva e negativa. Na célula normal, a expressão dos produtos dos proto-oncogenes é extremamente bem regulada, permitindo função, desenvolvimento e crescimento normal da célula. Os proto-oncogenes são chamados oncogenes se o nível de expressão do produto de seus genes é alterado, de modo que a célula adquire o potencial para a transformação maligna (EDELMAN *et al.*, 1987; HUNTER, 1987; CANTLEY *et al.*, 1991; CROSS e DEXTER, 1991; LEWIN, 1991; LINDER e GILMAN, 1992; MINDEN e PAWSON, 1992).

Os genes supressores tumorais são também conhecidos como antioncogenes ou oncogenes recessivos e seus produtos atuam na restrição ou inibição da proliferação celular. A perda dos genes supressores tumorais pode acarretar em uma proliferação celular desordenada. Sabe-se que a expressão de um simples oncogene não é suficiente para causar um tumor. No mínimo duas ou mais mutações ou deleções dominantes e oncogenes recessivos têm que cooperar para causar um crescimento neoplásico (WEINBERG, 1989; FEARON e VOGELSTEIN, 1990). O exemplo clássico de gene supressor tumoral é o gene p53, que está mutado em cerca de 60% dos tumores humanos (LEVINE *et al.*, 1994).

A maioria dos tumores se desenvolve por meio do processo de carcinogênese multifatorial, com exceção dos induzidos por retrovírus. Esta teoria é baseada no fato de que, no mínimo, duas alterações genéticas ocorreram antes da indução do fenótipo maligno (FARBER, 1984; PITOT e DRAGON, 1991). Existem três passos básicos na carcinogênese multifatorial que levam à formação de uma célula cancerígena a partir de uma célula normal: iniciação, promoção e progressão. Na iniciação, o agente indutor causa uma alteração permanente e irreversível no DNA da célula afetada. O evento de iniciação não é suficiente para a indução da transformação neoplásica e, as células iniciadas não podem ser diferenciadas de outras no microambiente (FARBER, 1984; WEINSTEIN, 1988; PITOT e DRAGON, 1991). Na promoção, o agente promotor causa alterações reversíveis nos tecidos e células, e é capaz de induzir transformação neoplásica apenas em células previamente iniciadas. Esta fase tem a função de expandir a população de células iniciadas e alterar o fenótipo de maneira que aumente a probabilidade de ocorrer outra mutação genômica irreversível (FARBER, 1984; PITOT e DRAGON, 1991; MINDEN e PAWSON, 1992). Os agentes de progressão são capazes de converter uma célula iniciada ou sob promoção em uma célula exibindo fenótipo maligno, capaz de se tornar uma neoplasia madura. Enquanto a iniciação resulta em alteração genômica mais sutil, a progressão tipicamente envolve uma alteração genética de maior proporção como uma translocação cromossômica. O processo de progressão é irreversível (FARBER, 1984; WEINSTEIN, 1988; PITOT e DRAGON, 1991).

A carcinogênese pode ocorrer por meio de cinco fatores básicos: carcinogênese hereditária, passiva, biológica, química e física (LONDON e VAIL, 1996).



Outra maneira de formação neoplásica acontece quando diminui a morte celular fisiológica, que resulta em expansão do número de células. A manutenção da homeostasia em populações celulares normais depende em parte do equilíbrio entre a proliferação e morte celular. A morte celular programada é normal. Anormal é a ausência ou inibição da apoptose. A expressão normal do p53 induz apoptose em algumas células. A perda do gene p53 permite sobrevivência estendida da célula, um evento tão importante no desenvolvimento do câncer como o crescimento desordenado (KORSMEYER, 1993; MORRISON, 2002).

O conceito de que uma neoplasia pode ser heterogênea em relação às características como citologia, quantidade de receptores de hormônio do crescimento, imunogenicidade, antígenos de superfície, susceptibilidade à terapia e potencial metastático é definido como heterogenicidade tumoral (FARBER, 1984; ARVAN, 1992; HEPPNER, 1993).

Devido às neoplasias malignas estarem em um estado de crescimento desregulado e desordenado, estas células tumorais inerentemente possuem instabilidade cariotípica. Assim, as células individuais podem ganhar ou perder características específicas como potencial metastático ou resistência à quimioterapia, durante o crescimento tumoral. A natureza heterogênea de determinado tipo de tumor também pode estar em estado constante de mudança, dando aos tumores, com vantagens de crescimento, mais facilidade em evitar o reconhecimento imune e desenvolver resistência a diferentes modalidades de tratamento. Estas características do tumor explicam o porquê da doença metastática exibir, por vezes, resposta diferente daquela do tumor primário à quimioterapia ou radioterapia (LONDON e VAIL, 1996).

### 2.2.2 Metástase

A habilidade das células tumorais de invadirem os tecidos adjacentes e se disseminarem para órgãos distantes é considerada a característica biológica mais específica das neoplasias malignas. Esta habilidade foi reconhecida inicialmente por Jean-Claude Recamier em 1829 e denominada metastase. Desde esta observação básica e profunda, o estudo dos mecanismos e importância das metastases iniciou

uma importante área na pesquisa das neoplasias. A expansão desta linha de pesquisa foi particularmente rápida ao longo das últimas duas décadas, coincidindo com o desenvolvimento de novas técnicas que permitiram descobertas cruciais na interação de vários fatores moleculares e genéticos (HART e SAINI, 1992; MAREEL *et al.*, 1994).

A pesquisa por fatores que regulam as metástases iniciou em 1889, quando Paget analisou dados pós-morte de mulheres que faleceram de câncer e percebeu uma alta frequência de metástases ovarianas e ainda, incidência diferente de metástases ósseas associadas a tumores primários distintos. Paget concluiu que a distribuição metastática nos órgãos não é devido ao acaso e sugeriu que as metástases se desenvolvem apenas quando a “semente” (células tumorais com habilidades metastáticas) e o “solo” (órgãos que promovem vantagens de crescimento às sementes) são compatíveis (PAGET, 1889 *apud* FIDLER, 1999).

Após 40 anos, J. Ewing desafiou a teoria da “semente e solo” de Paget e formulou a hipótese em que a disseminação metastática ocorre simplesmente por fatores mecânicos, resultado da estrutura anatômica do sistema vascular (EWING, 1928 *apud* FIDLER, 1999).

Estas explicações foram citadas separadamente ou juntas para explicar os locais de preferência das metástases de certas neoplasias. Em uma revisão de estudos clínicos sobre os locais de preferência das metástases de diferentes neoplasias, em seres humanos, SUGARBAKER (1979) concluiu que as metástases regionais comuns poderiam ser atribuídas a considerações anatômicas ou mecânicas, como circulação venosa eferente ou drenagem linfática para os linfonodos regionais, mas que as metástases em órgãos distantes são específicas (SUGARBAKER, 1979).

Experimentos *in vitro* demonstrando a adesão órgão-seletiva, invasão e crescimento, assim como experimentos com fatores de crescimento derivados de tecidos orgânicos, indicam que os fatores do “solo” podem desencadear profundos efeitos em certas subpopulações de células tumorais, reforçando a hipótese de Paget (FIDLER, 1995).

Em geral existem duas grandes maneiras para a disseminação metastática: via sistema linfático ou via canais vasculares. Alguns tipos de câncer também se disseminam pelos planos e espaços teciduais, e cavidades corporais. Embora se acreditasse, inicialmente, que estas duas vias eram separadas e específicas para

cada tipo tumoral (por exemplo: carcinomas se disseminam por via linfática enquanto sarcomas se disseminam por vasos sanguíneos), não se pode ignorar que os canais linfáticos e vasculares estão intimamente conectados (LONDON e VAIL, 1996).

A definição da hipótese da “semente e solo” consiste em três princípios básicos. Primeiro, as neoplasias são biologicamente heterogêneas e contêm subpopulações de células com diferentes propriedades angiogênicas, invasivas e metastáticas (AUKERMAN *et al.*, 1986; FIDLER, 1990; FIDLER, 1995; RADINSKI, 1998). Segundo, o processo de metástase é seletivo para células que sofrem invasão, embolização, sobrevivência na circulação, apreensão no leito capilar distante e extravasamento para o parênquima do órgão e multiplicação (FIDLER, 1973; FIDLER e KRIPKE, 1977; FIDLER e TALMAGE, 1986). Terceiro, o aparecimento das metástases depende de interações múltiplas das células metastáticas com os mecanismos homeostáticos do microambiente hospedeiro (FIDLER, 2002; FIDLER *et al.*, 2002).

O processo de metástase tumoral é altamente seletivo e consiste em uma série de passos seqüenciais inter-relacionados. Para produzir lesões clinicamente relevantes, as células metastáticas devem completar todos os passos deste processo (FIDLER, 1990). Depois da transformação inicial e crescimento das células, a vascularização deve ocorrer se o nódulo exceder 1 mm<sup>3</sup> de diâmetro. A síntese e secreção de muitos fatores pro-angiogênicos pelo tumor e células hospedeiras e a ausência de fatores anti-angiogênicos têm papel principal no estabelecimento de uma rede vascular no estroma adjacente. Em seguida ocorre a invasão do estroma do órgão como consequência do aumento da expressão de enzimas pelas células tumorais. Uma vez que as células tumorais invasoras penetram nos canais linfáticos ou vasculares, elas podem desenvolver crescimento local ou sofrer descamação e serem transportadas pela circulação. O êmbolo tumoral deve sobreviver à turbulência da circulação e aos mecanismos de defesa do sistema imune e não-imune e então, se aderir ao leito capilar distante, extravasar para o parênquima e proliferar nos órgãos receptores. O crescimento destas micrometástases requer o desenvolvimento de suprimento vascular e evasão das defesas do hospedeiro. O desenvolvimento das metástases pode acarretar na liberação de células neoplásicas na circulação e dar origem à metástase da metástase (LIOTTA *et al.*, 1991; FIDLER, 1997). O sucesso do processo metastático

depende de múltiplas e complexas interações das células metastáticas com os mecanismos homeostáticos do hospedeiro (FIDLER, 1997; LIOTTA e KOHN, 2001).

Em observações clínicas, de pacientes oncológicos e estudos experimentais com roedores, concluiu-se que certos tumores produzem metástase em órgãos específicos independentemente da anatomia vascular, taxa de fluxo sanguíneo e número de células tumorais empregadas em cada órgão. A distribuição e destino de células rádio-marcadas do melanoma, disseminadas por via hematogena em modelos animais, demonstrou que estas células podem alcançar a microvasculatura de muitos órgãos, mas o crescimento metastático ocorre apenas em órgãos específicos (FIDLER, 1970; SUGARBAKER, 1979; WEISS, 1985; FIDLER e TALMADGE, 1986; FIDLER, 1991).

Os eventos metastáticos são extremamente ineficientes. Experimentos demonstraram que apenas 1%, ou menos, das células tumorais introduzidas diretamente no sistema vascular de ratos e camundongos sobrevivem e desenvolvem metástases (HILL, 1992). Pois, menos de uma em 10 mil células tumorais que deixam o tumor primário sobrevivem para desenvolver metástase (LIOTTA, 1992). A metástase é um evento raro comparado ao número de células que escapam ao confinamento do tumor primário em qualquer momento (LE *et al*, 2004).

Dois modelos são aceitos para o desenvolvimento das metástases tumorais. O modelo genético é baseado em mutações no genoma, que se acumulam nas células de rápido crescimento e levam ao desenvolvimento do fenótipo celular metastático (FEARON e VOGELSTEIN, 1990). HANAHAN e WEINBERG (2000) trabalharam neste modelo e descreveram seis características do câncer. São seis mudanças essenciais na fisiologia celular que juntas provocam o crescimento maligno. Estas alterações são: auto-suficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais inibidores do crescimento, evasão da morte celular programada, potencial de replicação ilimitado, manutenção da angiogênese, invasão tecidual e metástase. Todas estas características são governadas pela regulação gênica. De acordo com FEARON e VOGELSTEIN (1990), HANAHAN e WEINBERG (2000) descrevem a regulação gênica como um processo multifatorial, verdadeiro para a maioria se não todos os tipos neoplásicos, bastante complexo, cujos determinantes genéticos e bioquímicos ainda não são completamente conhecidos (HANAHAN e WEINBERG, 2000).

As características que favorecem a sobrevivência e proliferação das células tumorais metastáticas podem resultar de uma seleção Darwiniana das células malignas durante o crescimento do tumor, pois existem indícios de que o comportamento metastático das células cancerígenas é determinado cedo na tumorigênese (BERNARDS e WEINBERG, 2002).

O modelo epigenético de desenvolvimento de metástases foi definido principalmente como modificações na expressão gênica que não envolvem alterações na seqüência de nucleotídeos do DNA, por exemplo, metilação, acetilação e organização cromossomal das histonas (VERMA e SRIVASTAVA, 2002). Uma maior interpretação deste modelo epigenético é baseado nas descobertas dos receptores de proteína G (receptores serpentina) ou sete receptores transmembranosos que regulam a atividade migratória das células tumorais, de maneira semelhante ao recrutamento dos leucócitos (BALKWILL e MANTOVANI, 2001; LIOTTA, 2001; ENTSCHLADEN *et al.*, 2002).

Os ligantes destes receptores (neurotransmissores e/ou quimiocinas) podem induzir migração quimiotática direta. Desta forma, estas substâncias sinalizadoras podem, não apenas induzir descamação e disseminação das células metastáticas do tumor primário, mas também direcionar estas células para um caminho seletivo e órgão-específico (MULLER *et al.*, 2001; DRELL *et al.*, 2003).

ENTSCHLADEN *et al.* (2004) relatam que estes modelos genéticos e epigenéticos se complementam e que podem formar uma nova hipótese. Assim como BERNARDS e WEINBERG (2002), os autores acreditam que a habilidade na formação do fenótipo metastático pode ser estabelecida inicialmente na tumorigênese pelas alterações genéticas. A manifestação deste fenótipo e, destino final destas células dentro o organismo, depende da ativação e encaminhamento das micrometástases via substâncias sinalizadoras externas, as quimiocinas e os neurotransmissores (BERNARDS e WEINBERG, 2002; ENTSCHLADEN *et al.*, 2004).

A cascata metastática parece ser regulada por uma variedade de produtos genéticos (GÜNTHERT *et al.*, 1996) que incluem receptores de matriz intercelular e extracelular (JULIANO e VARNER, 1993; BERNSTEIN e LIOTTA, 1994), enzimas proteolíticas que facilitam a falha e invasão da membrana basal e dos órgãos (ELLIS *et al.*, 1992; LIOTTA, 1992; MATRISIAN, 1992), fatores de motilidade que permitem a migração pelos tecidos (STOKER e GHERARDI, 1991; VAN-ROY e MAREEL,

1992), receptores mediando invasão órgão-específica (NICOLSON, 1991), fatores de crescimento necessários para a manutenção das micrometástases tumorais nos órgãos secundários (BASERGA, 1994), fatores angiogênicos que resultam em neovascularização das metástases permitindo a entrada de nutrientes, remoção de metabólitos e disseminação hematogena das células metastáticas (LIOTTA *et al.*, 1991; FOLKMAN, 1995).

#### 2.2.2.1 Radiologia de tórax na pesquisa de metástase

A radiografia torácica é um dos exames radiográficos mais realizados na clínica de pequenos animais (BERRY *et al.*, 2007).

A radiografia ainda é o principal método para avaliação de metástases pulmonares em animais (SORENMO, 2003). Portanto, nos casos em que a doença metastática não pode ser excluída, deve-se realizar a radiografia torácica nos planos lateral direito, lateral esquerdo e ventro-dorsal, para avaliar todo o pulmão e linfonodos esternais do animal (RUTTEMAN *et al.*, 2001). A detecção da metástase pulmonar pode afetar significativamente o prognóstico e curso de terapia sendo esta informação útil para o estadiamento do tumor (MILES *et al.*, 1990).

A radiografia torácica foi avaliada para o estadiamento clínico de tumores mamários malignos primários. Sensibilidade, especificidade e acurácia para a detecção de metástases torácicas no momento do diagnóstico inicial são de 65%, 97% e 87%, respectivamente, para visualização de sinais radiográficos como nódulos pulmonares solitários, nódulos indistintos e efusão pleural (HAHN *et al.*, 1992).

Nos estágios iniciais, as metástases pulmonares não produzem sinais clínicos, por isso a importância do exame radiográfico. Os achados radiográficos clássicos indicativos de metástase pulmonar, são nódulos bem definidos, nódulos mal definidos e opacidades pulmonares intersticiais difusas (lineares) (TIEMESSEN, 1989).

A maioria das lesões pulmonares metastáticas envolvem mais os tecidos intersticiais do que as porções alveolares ou bronquiais pulmonares. Por isso, essas metástases, no cão, raramente produzem sinais clínicos e a auscultação torácica

pode estar entre os limites normais mesmo quando a doença metastática avançada está presente. Dispnéia, tosse ou hemoptise podem ocorrer com neoplasias agressivas, em pacientes imunossuprimidos com infecções bacterianas secundárias, ou como seqüela de edema pulmonar ou efusão pleural induzidos por tumores (MILES *et al.*, 1990). As metástases torácicas produzem os sinais clínicos mencionados quando 70% do parênquima pulmonar é substituído ou obstruído pelo tumor (TIEMESSEN, 1989).

As metástases pulmonares podem passar despercebidas, devido ao seu pequeno tamanho e localização ao exame radiográfico. Radiologistas observaram opacidades de 6 mm de diâmetro quando elas eram localizadas nos espaços intercostais, contrastados contra o pulmão aerado. Nenhuma metástase pulmonar menor que 6 mm foi interpretada como opacidade anormal. O tamanho médio para a detecção de lesão pulmonar está entre 5 a 10 mm. As localizações nas quais as metástases podem ser despercebidas são: nos recessos paraespinhais, costodiafragmáticos e na silhueta cardíaca, bem como, na região hilar devido a semelhante aparência com as estruturas vasculares. Nódulos maiores que 1 cm não foram detectados quando localizados na região sub-pleural (TIEMESSEN, 1989).

Nódulos intersticiais bem definidos são os achados mais comuns em cães com metástases torácicas. Embora os nódulos bem definidos sejam comumente causados por tumores metastáticos, granulomas, cistos, infecções focais, abscessos e ossos heterotrópicos, tumores primários e linfossarcoma podem produzir lesões similares. Do mesmo modo, opacidades extratorácicas como sombras das mamas, nódulos cutâneos e anormalidades nas costelas, também podem simular lesões nodulares nos pulmões (TIEMESSEN, 1989).

Os nódulos intersticiais mal definidos têm como diagnósticos diferenciais tumores metastáticos, linfossarcoma, doença infecciosa miliar, infiltrados pulmonares com eosinofilia, coagulopatias e reações de hipersensibilidade (TIEMESSEN, 1989).

Poucos estudos de sensibilidade, especificidade e acurácia para o diagnóstico de metástases e principalmente no que tange a tumores de mama tem sido referidos na literatura consultada. Sabe-se que tomografia é consideravelmente mais sensível, principalmente na avaliação dos linfonodos mediastinais, bem como, na análise de padrões intersticiais de metástases. Todavia, esse ainda é um exame muito mais oneroso quando comparado às radiografias seriadas (FONSECA, 2003).

Ou seja, o exame radiográfico ainda é o meio diagnóstico, de eleição, para a avaliação inicial da cavidade torácica em medicina veterinária e tem sido o exame de escolha para a pesquisa de metástases nesta cavidade. Assim, radiografias de tórax são indicadas como complemento fundamental ao exame físico em cadelas com neoplasias de glândulas mamárias. Até porque, essa análise influencia no prognóstico e escolhas terapêuticas futuras (FONSECA, 2003).

Técnicas mais avançadas de diagnóstico por imagem são rotineiramente utilizadas na pesquisa de metástases, na medicina, principalmente quando há dúvidas nos aspectos radiográficos previamente observados. Apesar desses fatores, as radiografias torácicas continuam sendo o primeiro exame de pesquisa também no homem, devido basicamente aos custos do exame, bem como da sua viabilidade nos diferentes tipos econômicos de hospitais (TIEMESSEN, 1989).

É importante ressaltar que, por meio do exame radiográfico, para a avaliação de metástases, cerca de 13% conferem resultados falso negativos. Vários fatores são relatados como causa desses resultados (TIEMESSEN, 1989).

Correlaciona-se a diminuição da sensibilidade e da acurácia no exame radiográfico: a baixa qualidade técnica radiográfica, o tamanho da lesão, o contraste da lesão com tecidos normais adjacentes, sobreposição com estruturas torácicas normais, ou ainda, estruturas extratorácicas, falência no reconhecimento de características radiográficas sugestivas de metástases, padrões radiográficos não habituais e ainda o número de leitores (LANG *et al.*, 1986).

Poucos estudos caracterizando as diferenças inter-observadores foram realizados na medicina veterinária. Pesquisas recentes têm demonstrado essas interferências em outros sistemas ou mesmo em outras técnicas imaginológicas. Diferentemente, quando se compara com a medicina, existem muitos relatos nestes aspectos, até porque, sabe-se que essas variâncias podem influenciar na conduta terapêutica dos pacientes (TIEMESSEN, 1989).



### 2.2.2.2 Perda da adesão celular

O enfraquecimento dos mecanismos de adesão celular é pré-requisito para a ocorrência de metástase. Este enfraquecimento envolve alterações na adesão celular e interações das células com a matriz extracelular no local do tumor primário (BUSSEMAKERS e SCHALKEN, 1996). Foram descritas diversas moléculas de adesão celulares bioquimicamente e geneticamente distintas. Estas incluem as caderinas, integrinas, moléculas de adesão pertencentes à superfamília das imunoglobulinas, selectinas e CD44 (BEAVON, 1999). As moléculas de adesão celulares, membros da família caderina, estão situadas na superfície celular e possuem ampla distribuição nos tecidos normais. Embora a família como um todo esteja amplamente distribuída, algumas moléculas demonstram profunda especificidade tecidual. A E-caderina, um dos membros mais caracterizados da família, é expressa por todos os tecidos epiteliais normais. A perda ou redução da sua expressão se correlaciona com a agressividade neoplásica aumentada e na diferenciação de muitos carcinomas (TAKEISHI, 1993; BIRCHMEIER e BEHERENS, 1994; MAREEL *et al.*, 1994; SHINO *et al.*, 1995; TAMURA *et al.*, 1996; HUNT *et al.*, 1997).

### 2.2.2.3 Hipóxia

Um microambiente importante presente nos tumores é a hipóxia. A privação de oxigênio parece estar presente em quase todos os tumores malignos. Com crescimento rápido e progressivo da população celular neoplásica, o suprimento sanguíneo é ultrapassado, resultando em isquemia celular e eventual necrose tumoral. Os efeitos desta isquemia estão descritos abaixo e fornecem evidências de que a hipóxia tumoral pode ser o fator desencadeante e promotor da cascata metastática (BEAVON, 1999).

Após o desenvolvimento da isquemia no tumor, a necrose resultante leva à liberação de mediadores inflamatórios como as citocinas, que recrutam leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e outras células que participam do processo

inflamatório. Os macrófagos recrutados ao local do tumor necrosado atuam de maneira semelhante àqueles presentes em locais com lesão tecidual não neoplásica (CONDEELIS e POLLAND, 2006).

Duas evidências derivadas de estudos clínico-epidemiológicos situam o macrófago no câncer. Uma é a associação com a inflamação crônica, que envolve os macrófagos na iniciação e progressão tumoral, visto que o tratamento da inflamação com o uso de fármacos antiinflamatórios reduz o risco de desenvolvimento do câncer. Outra evidência é a alta densidade de macrófagos associados aos tumores com correlação de prognóstico reservado em mais de 80% dos estudos publicados (CONDEELIS e POLLAND, 2006). Os macrófagos auxiliam no desenvolvimento dos tecidos, pela capacidade de remodelação da matriz, síntese de fatores de crescimento, angiogênese e ainda, fagocitose de células em apoptose. Durante a cicatrização os macrófagos são células sentinelas que organizam a defesa imune e coordenam o processo de reparação tecidual (CONDEELIS e POLLAND, 2006).

CONDEELIS e POLLAND (2006) sugerem que os tumores recrutam macrófagos e criam um microambiente que resulta em diminuição das funções do sistema imune e aumento das funções tróficas dos macrófagos. Os autores propõem seis caminhos extrínsecos nos quais os macrófagos aumentam a incidência tumoral, progressão e metástase: inflamação crônica, remodelação da matriz extracelular, invasão das células tumorais, intravasamento, angiogênese e disseminação para locais distantes. Na inflamação crônica, o recrutamento persistente de células da inflamação estabelece um microambiente mutagênico, devido à produção de oxigênio reativo e nitrogênio que podem iniciar mutações nas células adjacentes.

Os macrófagos liberam óxido-nítrico sintetases, que formam óxido nítrico, um potente radical livre citotóxico, que oxida os grupos sulfidríla das proteínas e reage com os ânions superóxidos para a formação de dióxido de nitrogênio e radical hidroxila (MONCADA *et al.*, 1991). Este microambiente é rico em fatores de crescimento e citocinas que estimulam a proliferação e sobrevivência de células pré-malignas mutadas. Nos estágios iniciais de tumorigênese os macrófagos são encontrados nos pontos de ruptura da membrana basal na transição para a doença maligna e na fronteira de invasão dos tumores em estágios mais avançados. Isto sugere que os tumores exploram a capacidade dos macrófagos de remodelação da

matriz, possibilitando a egressão e migração para o estroma adjacente (CONDEELIS e POLLAND, 2006).

A hipóxia, causada pelo crescimento tumoral e distanciamento do suprimento sanguíneo, faz recrutamento de macrófagos, sugerindo que estes têm função no início da angiogênese em áreas avasculares e na remodelação da vasculatura pré-existente, para formar um fluxo sanguíneo coerente. Assim, os macrófagos não apenas aumentam a vascularização para promover alimentação do tumor, mas também favorecem o processo metastático, pelo aumento do movimento das células tumorais e intravasamento, em um maior número de vasos. Isto coloca os macrófagos no centro do microambiente da invasão tumoral (CONDEELIS e POLLAND, 2006).

Em muitos estudos, o efeito de um ambiente hipóxico na síntese e expressão de DNA está sendo investigado. Embora a síntese de DNA seja inibida pela hipóxia, na re-oxigenação, as células anteriormente paradas demonstram replicação do DNA em larga escala (SHRIEVE e BEGG, 1985; RICE *et al.*, 1986; LOFFLER, 1987). YOUNG e HILL (1990) citam que as células com maior eficiência metastática experimental foram aquelas expostas aos graus mais severos de hipóxia, pois estavam situadas mais distantes dos vasos sanguíneos (YOUNG e HILL, 1990).

Resumindo, um tumor maligno que sofre crescimento descontrolado eventualmente fica sem suprimento sanguíneo, e algumas células tumorais sofrem hipóxia e morte por falta de nutrientes. A necrose resultante libera substâncias ativas incluindo citocinas, fatores de crescimento de peptídeos e fatores citotóxicos como o óxido nítrico. O resultado é uma população de células expostas à isquemia sub-letal, que tem o efeito de reduzir a adesão celular, aumentar as mutações no DNA e estimular a angiogênese. Com o surgimento de novos vasos e re-oxigenação das células hipóxicas, estas assumem um comportamento mais agressivo, em decorrência da aquisição de maior número de mutações genômicas, levando a um potencial metastático. As células transformadas, mal aderidas, com expressão reduzida de E-caderina, possuem então, a oportunidade ideal para invasão dos tecidos adjacentes e dos delicados vasos recém-formados pelo processo de angiogênese com os mecanismos da cascata metastática. Dessa maneira, embora o desenvolvimento da hipóxia tumoral seja essencial para a iniciação e progressão do processo metastático, é a resposta angiogênica que permite ao tumor expressar suas características (BEAVON, 1999).

Enquanto estudos elaborados demonstraram que alterações no microambiente do tumor, em especial a hipóxia e, a re-oxigenação, podem aumentar o potencial metastático das células tumorais em sistemas bem controlados de modelos experimentais, sabe-se que as alterações no microambiente por si só não produzem, mas aumentam o potencial metastático. Em parte, este aumento de potencial das células tumorais se deve à habilidade de sobrevivência em ambientes pobres em oxigênio, perda da adesão celular e aumento da angiogênese. Fatores adicionais como alterações da expressão gênica de quimiocinas e seus receptores também aumentam o potencial metastático (LE *et al.*, 2004).

#### 2.2.2.4 Angiogênese

A sobrevivência e crescimento das células é dependente de uma adequada fonte de oxigênio, nutrientes e remoção de toxinas. O oxigênio pode se difundir dos capilares por apenas 150 a 200  $\mu\text{m}$ . Quando a distância entre as células e o suprimento sanguíneo excede esse valor, ocorre hipóxia e morte celular (GIMBRONE *et al.*, 1974). Dessa forma, a expansão de tumores além de 1 mm de diâmetro é dependente da neovascularização (FOLKMAN, 1986).

A formação do novo suprimento sanguíneo consiste em passos múltiplos e interdependentes. Inicia-se com a degradação local da membrana basal ao redor dos capilares, seguido pela invasão do estroma ao redor e migração de células endoteliais na direção do estímulo angiogênico. A proliferação das células endoteliais ocorre na borda principal da coluna de migração e, as células endoteliais iniciam organização em estruturas tridimensionais para a formação de novos tubos capilares (AUERBACH e AUERBACH, 1994).

O processo de angiogênese envolve uma série de passos seqüenciais que incluem a produção e liberação de estímulos angiogênicos pelas células tumorais. A seqüência de eventos para a formação de novos vasos é a seguinte: retração dos pericitos da superfície capilar adluminal, liberação de protease pelas células endoteliais ativadas, degradação da matriz extracelular ao redor dos capilares, proliferação e migração das células endoteliais, alinhamento das células endoteliais em estruturas semelhantes a tubos e finalmente, início do fluxo sanguíneo pelo

lúmen vascular recém-formado. A angiogênese facilita a metástase de neoplasias sólidas (LIOTTA *et al.*, 1991; FIDLER e ELLIS, 1994).

Os vasos recém-formados possuem um assoalho endotelial incompleto e uma membrana basal fragmentada, que permite a entrada das células tumorais metastáticas para o interior do vaso (NAGY *et al.*, 1989).

A degradação da matriz extracelular, por colagenases e ativadores de plasminogênio secretados pelas células endoteliais, podem enfraquecer as barreiras anatômicas normais que mantêm as células entre seus próprios compartimentos (MOSCATELLI *et al.*, 1981).

Os vasos presentes nos tumores se diferem daqueles dos tecidos normais pela diferença na composição celular, permeabilidade vascular, estabilidade dos vasos e regulação do crescimento (FIDLER, 1994).

#### 2.2.2.5 Linfangiogênese

Mutações em proto-oncogenes vitais e em genes supressores tumorais causam a transformação de uma célula somática normal em uma célula tumoral. Nos estágios iniciais da doença, um tumor de tamanho microscópico contém uma população de células relativamente homogênea, com um número limitado de mutações no genoma. As células tumorais podem produzir apenas fatores de crescimento endotelial-A (VEGFA) como fator angiogênico. Entretanto, durante a progressão tumoral, a instabilidade genômica das células tumorais pode levar ao acúmulo de alterações genéticas que transformam a expressão de múltiplos fatores angiogênicos e potenciais linfangiogênicos e, assim, facilitar o desenvolvimento metastático. O aparecimento da linfangiogênese na progressão tumoral ainda é uma hipótese (CAO, 2005).

Os tumores malignos podem se disseminar para os linfonodos pelos vasos linfáticos. Estudos recentes demonstram que os tumores produzem uma gama de fatores de crescimento que direta ou indiretamente estimulam a linfangiogênese e metástase linfática. Estes achados indicam que a linfangiogênese tumoral, de modo semelhante à hemangiogênese, é um processo complexo regulado por múltiplos fatores de crescimento. A compreensão dos mecanismos pelos quais o tumor induz

a linfangiogênese pode gerar informações importantes sobre intervenções terapêuticas na disseminação metastática (CAO, 2005).

Um dos sinais iniciais de disseminação do câncer nos pacientes é o aparecimento de metástases regionais em linfonodos satélites e ocorre, no mínimo, tão freqüentemente quanto as metástases hematógenas. Em certos tipos de cânceres como alguns de mama, a metástase linfática é uma das rotas principais de disseminação tumoral (MOSKOWITZ, 1975; PERON, 2000; VAN'T VEER, 2002; ETZIONI, 2003; KURODA *et al.*, 2004; PORTER, 2004).

A disseminação das células tumorais dos locais primários ocorre pela invasão dos vasos linfáticos pré-existentes nos tecidos adjacentes ou pela invasão de redes linfáticas intratumorais (STACKER *et al.*, 2002; ACHEN *et al.*, 2005).

A função fisiológica da rede vascular linfática é coletar fluido extravasado, macromoléculas e leucócitos para os linfonodos regionais, onde ocorre a vigilância imunológica e então, transportá-los até os vasos sanguíneos (WITTE e WITTE, 1987; STACKER *et al.*, 2002; PEPPER e SKOBE, 2003).

As células cancerígenas podem ser transportadas do sistema linfático para os vasos sanguíneos e serem transportadas na circulação para os órgãos e tecidos distantes (WEISS e WARD, 1987; FUJISAWA *et al.*, 1995; TAUBERT, 2004).

Embora evidências demonstrem que a rede linfática intratumoral é importante para a metástase linfática, pouco se sabe a respeito das diferenças estruturais e funcionais entre vasos linfáticos saudáveis e aqueles presentes nos tumores. Os vasos sanguíneos tumorais geralmente são desorganizados, porosos e tortuosos, indicando que os vasos linfáticos tumorais possam ter características semelhantes. Estudos recentes demonstram que as redes linfáticas peritumorais e intratumorais também consistem em microvasos desorganizados que podem falhar na função de drenagem (PADERA, 2002; ISAKA *et al.*, 2004).

A irregularidade estrutural e porosidade dos linfáticos tumorais pode torná-los mais suscetíveis à invasão por células malignas (KIM *et al.*, 1988). Além disso, as células endoteliais de redes linfáticas associadas ao tumor podem interagir com as células tumorais e facilitar a transmigração pelo endotélio (SKOBE, 2001; PEPPER e SKOBE, 2003; ALITALO *et al.*, 2004).

Recentemente foi descoberta grande quantidade de fatores linfangiogênicos produzidos pelas células tumorais, células do estroma ou células inflamatórias

(CHANG *et al.*, 2002; GALE, 2002; KUBO, 2002; VEIKKOLA e ALITALO, 2002; CAO, 2004; CHANG, 2004; VINCENT e RAFIT, 2004).

Estas descobertas indicam que a linfangiogênese é um complexo processo, controlado por múltiplos fatores produzidos por diferentes tipos celulares e, que a consequência funcional pode ser dependente dos efeitos combinados destes fatores (CAO, 2005). A proliferação de novos vasos linfáticos é controlada em parte, por membros da família de fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF), denominados VEGFC e VEGFD e seus receptores cognatos no endotélio linfático, VEGFR3. Estes fatores de crescimento secretados são sintetizados como pró-peptídeos, ativados pelas proteases para formar ligantes de alta afinidade que ativam o VEGFR3 e estimulam a linfangiogênese (STACKER *et al.*, 2002).

A recente identificação de marcadores moleculares que diferenciam o endotélio linfático do de vasos sanguíneos possibilitou o estudo da formação de vasos linfáticos em modelos experimentais e tumores humanos. Os estudos experimentais com o VEGFC e VEGFD demonstram que eles podem induzir a linfangiogênese tumoral e direcionar metástases para os vasos linfáticos e linfonodos. Os fatores angiogênicos, como o VEGF, atuam no aumento do crescimento tumoral pela ativação do crescimento de vasos sanguíneos (STACKER *et al.*, 2002).

Como conclusão sobre este assunto, pode-se dizer que o potencial metastático das células tumorais é influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos incluem o acúmulo das alterações oncogênicas e perda da função dos genes supressores tumorais. Estas alterações genéticas permitem que a célula tumoral tenha a habilidade de reduzir suas necessidades por fatores de crescimento, componentes de matriz extracelular e oxigênio, pela inativação de sistemas intrínsecos de apoptose. Além disso, as células tumorais metastáticas adquirem ganho de atividades funcionais que permite a elas escapar para a circulação e se estabelecerem em locais distantes. Enquanto uma variedade de mecanismos genéticos e epigenéticos foi proposta para o esclarecimento deste processo, acumulam-se evidências de que a metástase é um evento raro quando comparado ao número de células tumorais que são descamadas do tumor primário em qualquer hora.

O estudo, compreensão e pesquisa dos tumores e das metástases é de fundamental importância para o desenvolvimento de novas formas terapêuticas para

o combate e/ou controle eficaz do câncer. Pesquisas sobre os aspectos multifacetados das micrometástases, como proliferação e diferenciação de vários clones do tumor primário, perda de expressão de moléculas de adesão, linfangiogênese, hemangiogênese e interação no microambiente tumor-hospedeiro são de grande valia para a evolução da ciência nesta área.

Os mecanismos básicos de metástase cancerígena pelo sistema linfovascular e moléculas envolvidas na cascata metastática são a base para a terapia racional contra a progressão da metástase. Novas ferramentas moleculares e genéticas podem ser utilizadas para o entendimento das rotas linfáticas e hematógenas de disseminação neoplásica.

A patogenia da metástase depende de múltiplas interações entre as células neoplásicas e os mecanismos homeostáticos do hospedeiro. A interrupção de uma ou mais destas interações pode resultar na inibição ou regressão da metástase cancerígena.

Caso tais mecanismos possam ser completamente compreendidos, avanços terapêuticos podem ser desenvolvidos com o objetivo de prevenir o processo de micrometástase.

Durante muitos anos os esforços para o tratamento do câncer se concentraram na inibição ou destruição das células neoplásicas. Estratégias para o tratamento da célula tumoral e modulação do microambiente do hospedeiro poderiam fornecer uma melhor abordagem para o tratamento do câncer.

Desta forma, no futuro será possível rever alguns aspectos da abordagem cirúrgica ou sistêmica no desenvolvimento das metástases clínicas, como remoção de linfonodos ou uso de quimioterapia citotóxica e, então, considerar abordagens mais fisiológicas ou menos traumáticas no bloqueio do processo da cascata metastática.

Este capítulo teve como objetivo abordar a fisiopatologia das metástases, lembrando aspectos da biologia tumoral e revisando muitos fatores fisiopatológicos envolvidos nos vários passos para o estabelecimento de uma neoplasia secundária à distância.



## 2.3 CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADORES

A avaliação da performance diagnóstica de radiologistas e outros médicos na interpretação radiográfica do tórax é importante, pois fornece justificativas ao desenvolvimento de novos métodos diagnósticos. Visa também, a melhoria da qualidade dos serviços de diagnóstico por imagem, fato importante, devido ao aumento do número de processos judiciais resultantes dos erros de interpretação dos exames de imagem (POTCHEN *et al.*, 2000).

A falha na observação de tumores pulmonares é freqüente (MUHM *et al.*, 1983; HEELAN *et al.*, 1984; QUEKEL *et al.*, 1999) e representa importante área de pesquisa. A falta de concordância nas interpretações de exames radiográficos de tórax, resultando em erros diagnósticos, foi relatada freqüentemente (COCHRANE e GARLAND, 1952; YERUSHALMY 1969; AMANDUS *et al.*, 1974; HERMAN *et al.*, 1975; MELBYE e DALE, 1992; YOUNG e MARRIE, 1994; ALBAUM *et al.*, 1996; TUDOR *et al.*, 1997), e alguns autores (GARLAND, 1959; HERMAN *et al.*, 1975) relataram que não foram observadas condições patológicas na radiografia de tórax em quase 20% dos casos. Em 50% dos casos estudados ocorreram desentendimentos significantes entre observadores, referentes aos achados radiológicos e, em 41% ocorreram erros importantes nos relatórios radiográficos.

A falha no diagnóstico de neoplasias na radiografia de tórax se tornou uma das reclamações mais importantes nos casos de erros médicos (BERLIN, 1986; SPRING e TENNENHOUSE, 1986; HAMMER *et al.*, 1987).

As lesões neoplásicas que não foram observadas na radiografia de tórax são freqüentemente visíveis de forma clara em retrospecto (FORREST e FRIEDMAN, 1981; AUSTIN *et al.*, 1992; MOUNTAIN, 1997; QUEKEL *et al.*, 1999). Este problema é observado principalmente em estudos de larga escala para a detecção de câncer de pulmão em seu estágio inicial (AMANDUS *et al.*, 1974; STITIK e TOCKMAN, 1978; HEELAN *et al.*, 1984).

QUEKEL *et al.* (1999) observaram uma taxa de erro de 20% na prática clínica, para detecção de câncer pulmonar no exame radiográfico. Se os autores considerassem apenas as lesões menores que 3 cm, esta taxa de erro aumentaria para 32% (QUEKEL *et al.*, 1999).

A utilização clínica de qualquer método de diagnóstico por imagem depende da capacidade de detecção da condição patológica em seus diversos estágios de desenvolvimento. Esta validade diagnóstica é influenciada pelas variações intra e inter-observadores na interpretação das imagens obtidas. Existem muitos relatos de investigações cujos objetivos eram avaliar a variabilidade na interpretação dos exames radiográficos feita pelos radiologistas (AMANDUS *et al.*, 1974; YOUNG e MARRIE, 1994; ALBAUM *et al.*, 1996; TUDOR *et al.*, 1997).

SHAH *et al.* (2003) relataram os achados radiográficos em uma série de casos de tumores pulmonares não diagnosticados. Alguns autores estão analisando a performance diagnóstica dos radiologistas na leitura de radiografias de tórax, incluindo imagens normais e anormais (MUHM *et al.*, 1983; HEELAN *et al.*, 1984; QUEKEL *et al.*, 1999; POTCHEN *et al.*, 2000; SHAH *et al.*, 2003).

No estudo de MONNIER-CHOLLEY *et al.* (2004), quando comparada a performance de radiologistas, pneumologistas e anestesistas na detecção de cânceres pulmonares em radiografias consideradas de difícil interpretação, observa-se que a performance de radiologistas e do corpo clínico de pneumologistas foi melhor que aquela dos residentes em radiologia e anestesistas. Esta diferença não estava relacionada a uma maior detecção das lesões, mas sim ao fato de que os médicos mais experientes constataavam com mais certeza os casos normais.

POTCHEN *et al.* (2000) estudaram análises de 60 filmes radiográficos, feitas por 162 participantes do estudo e, constataram diferença significativa entre os observadores. Observaram também que o grupo composto por radiologistas certificados obteve performance superior àquela dos residentes em radiologia e médicos não radiologistas. Este achado certamente demonstra o valor que os radiologistas adicionam ao sistema de diagnóstico por imagem. Os autores citam, ainda, que a melhor performance dos radiologistas certificados em relação aos residentes deve-se, provavelmente, à maior quantidade de estudos, treinamento e experiência. Talvez as repetidas avaliações feitas na residência poderiam ser utilizadas como *feedback* positivo dos residentes de radiologia e, poderia ser utilizado como modo de quantificar as melhorias na performance de interpretação de exames, ocorrida durante o treinamento médico.

No meio clínico, vários fatores contribuem para a variabilidade inter-observadores e para a acurácia do diagnóstico de médicos que interpretam radiografias. Alguns desses fatores incluem treinamento médico individual, ambiente

de visualização da imagem e acesso a exames anteriores e/ou informações clínicas pertinentes (POTCHEN *et al.*, 2000).

O estudo de QUEKEL *et al.* (2001) demonstra que a validade da radiografia de tórax na detecção de pequenas lesões varia amplamente entre diferentes radiologistas. Os resultados deste trabalho indicam que o nível de experiência influencia na performance diagnóstica. A especialização ou treinamento específico são recomendados com o objetivo de melhorar a qualidade de detecção destas lesões.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Este trabalho é um estudo clínico prospectivo, cego e observacional.

Foram analisados e interpretados prospectivamente, no período de 12 meses os filmes radiográficos de cadelas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (HV-UFPR)<sup>1</sup> com neoplasia mamária. Considerou-se a avaliação de cadelas de qualquer idade, com ou sem raça definida, que atendessem os critérios pré-estabelecidos para inclusão dos casos.

Foram realizados exames histopatológicos dos tecidos mamários cancerígenos provenientes dos pacientes e, incluídos no estudo aqueles cujos laudos da análise histopatológica foram de neoplasias malignas. Todos os pacientes foram acompanhados até o término do estudo.

Os filmes radiográficos, sem qualquer identificação aparente, foram lidos por três diferentes radiologistas, constituindo um estudo cego, permitindo a comparação da variabilidade inter-observadores. Adicionalmente, um dos observadores não tinha conhecimento das condições clínicas do paciente. Outro radiologista realizou treinamento prévio básico, em radiologia torácica, entretanto esse tem experiência mínima na área de radiodiagnóstico. E ainda, o outro radiologista tinha extensivo treinamento prévio na área e lecionava sobre o assunto.

Os padrões radiográficos foram caracterizados segundo seus padrões intersticiais, alveolares, bronquiais, mistos e também segundo a distribuição das lesões nos diferentes lobos pulmonares, de acordo com a nomenclatura estabelecida por SUTER (1984).

---

<sup>1</sup> Rua dos Funcionários, 1540, Juvevê, Curitiba, PR, Brasil.

### 3.1.1 Tempos radiográficos

Os animais que apresentavam tumores mamários foram radiografados no período pré-operatório e, todos estes exames foram analisados. Aqueles pacientes que apresentaram diagnósticos de neoplasia mamária maligna foram examinados radiograficamente a cada três meses até completar um ano de acompanhamento.

### 3.1.2 Animais

Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram: pacientes com história clínica, sinais clínicos e constatação de nódulos, massas ou alterações em cadeia mamária durante o exame físico, sugestivo de processos neoplásicos. Adicionalmente, tais pacientes deveriam ser submetidos ao exame radiográfico pré-operatório. Posteriormente, as cadelas que sofreram exérese cirúrgica do(s) tumor(es), cujo laudo histopatológico confirmou neoplasia mamária maligna permaneceram na pesquisa. Desta forma foram examinadas prospectivamente nos diferentes tempos radiográficos. Animais cujo exame citológico foi sugestivo de malignidade foram mantidos no estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Experimentação Animal, do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná.

### 3.1.3 Exame radiográfico

Os exames radiográficos foram realizados no Serviço de Diagnóstico por Imagem do HV-UFPR.

### 3.1.3.1 Equipamento radiográfico

Os exames radiográficos foram realizados em aparelho de radiodiagnóstico – Modelo Neo – diagnomax equipado com grade antidifusora Potter Bucky<sup>1</sup>, mesa tampo flutuante<sup>2</sup> e unidade selada protetora de Raio x tipo 20/40/125<sup>2</sup>.

Os filmes radiográficos utilizados foram da marca IBF- Medix<sup>3</sup> nas dimensões requeridas pelo porte do animal, montado em chassi metálico com écran intensificador Cronex Hiplux<sup>4</sup>.

A revelação e fixação dos filmes, previamente identificados por impressão luminosa, foram efetuadas com auxílio de processadora automática, modelo RP-OMAT Processor<sup>5</sup>.

### 3.1.3.2 Técnica do exame radiográfico

Para o exame da cavidade torácica, os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, no caso da projeção látero-lateral direita, em decúbito lateral esquerdo, no caso da projeção látero-lateral esquerda e em decúbito dorsal, no caso da projeção ventro-dorsal.

O posicionamento sobre a mesa foi realizado com o auxílio dos proprietários e com outros auxiliares disponíveis no serviço de radiodiagnóstico. Não houve necessidade de qualquer tipo de tranquilização ou sedação dos animais para o posicionamento durante o exame.

As técnicas radiográficas basearam-se em método que relaciona a quilovoltagem e a miliamperagem-segundo com a espessura da região a ser radiografada, bem como nas especificações para a região torácica (SUTER, 1984).

---

<sup>1</sup> Recipromatic.

<sup>2</sup> Toshiba Medical do Brasil LTDA.

<sup>3</sup> Indústria Brasileira de Filmes, Curitiba, Paraná, Brasil.

<sup>4</sup> Du Pont Nemaves e Co.

<sup>5</sup> Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA.

### 3.1.3.3 Coleta, codificação e aleatorização dos exames radiográficos

Os exames radiográficos foram armazenados e identificados conforme o tempo radiográfico. Este tempo radiográfico está melhor explicado no quadro 1:

<b>SÍMBOLO</b>	<b>DESCRIÇÃO DO TEMPO RADIOGRÁFICO</b>
T1	Exame radiográfico pré-operatório
T2	Exame radiográfico de 3 meses de pós-operatório
T3	Exame radiográfico de 6 meses de pós-operatório
T4	Exame radiográfico de 9 meses de pós-operatório
T5	Exame radiográfico de 12 meses de pós-operatório

QUADRO 1 - DESCRIÇÃO DOS CÓDIGOS UTILIZADOS EM RELAÇÃO AO TEMPO DE REALIZAÇÃO DO EXAME RADIOGRÁFICO

Após a obtenção de todos os exames, encerrou-se a fase experimental, propriamente dita, do projeto de mestrado. Os exames tiveram suas identificações ocultadas por um retângulo de papel cartão preto, fixado por grampos de metal, conforme representado pelas figuras 1 a 5. A figura 2 ilustra o negatoscópio utilizado para a avaliação dos exames, e ainda demonstra a sala onde os filmes foram avaliados. Esta sala é uma sala isolada, para evitar a interferência externa na concentração exigida para a interpretação radiográfica. Os filmes foram codificados com os códigos 001 a 066, e sofreram aleatorização, com o auxílio da monitora da Disciplina de Diagnóstico por Imagem, para então serem alocados em envelopes definitivos e passarem a ser avaliados pelos observadores.



FIGURA 1 - MATERIAL UTILIZADO PARA OCULTAR A IDENTIFICAÇÃO DOS EXAMES RADIOGRÁFICOS



FIGURA 2 - NEGATOSCÓPIO UTILIZADO PARA AVALIAÇÃO DOS EXAMES RADIOGRÁFICOS





FIGURA 3 - FILME RADIOGRÁFICO REPRESENTATIVO, COM SUA RESPECTIVA IDENTIFICAÇÃO



FIGURA 4 - MESMO FILME RADIOGRÁFICO DA FIGURA 3, COM A IDENTIFICAÇÃO OCULTA



FIGURA 5 - FOTOGRAFIA DE UM DOS ENVELOPES, IDENTIFICADO COM O CÓDIGO DO EXAME RADIOGRÁFICO

#### 3.1.3.4 Análise dos filmes radiográficos

A análise dos exames radiográficos dos animais incluídos no estudo foi realizada por três diferentes observadores, um médico veterinário sem treinamento radiológico prévio para pesquisa de metástases e dois médicos veterinários radiologistas experientes, professores de universidades brasileiras conceituadas: a Universidade Federal do Paraná e a Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Para o registro dos dados obtidos seguiu-se o protocolo previamente elaborado (apêndice 1), que leva em consideração a presença ou ausência de alterações nos pulmões, segundo classificação por quadros pulmonares (alveolar, intersticial, brônquico, vascular e misto), observação de aumento de volume de linfonodos em mediastino, além de possíveis alterações envolvendo o espaço pleural e as pleuras. Por último realizou-se a observação da silhueta cardíaca quanto a possíveis alterações de tamanho. Também constava no protocolo a análise do arcabouço ósseo considerando presença ou ausência de osteólise e/ou proliferação em vértebras torácicas, costelas e esterno. Ainda, após a avaliação dos exames, o

observador classificou o filme em relação à presença, ausência ou suspeita de metástases.

#### 3.1.3.5 Concordância inter-observadores

O primeiro observador analisou o filme em dois tempos. A primeira análise constituiu-se em observar a qualidade técnica do filme e subsequente elaboração do laudo radiográfico descritivo das possíveis alterações para dar encaminhamento ao caso clínico-cirúrgico. O mesmo observador analisou o filme novamente após o término da coleta dos exames radiográficos dos casos clínicos selecionados, sendo esta análise incluída no estudo inter-observadores.

Os filmes foram codificados para a análise inter-observadores a partir do número 001, que foi o primeiro paciente a ser avaliado radiograficamente para pesquisa de metástases torácicas, até o exame número 066. Após o término das avaliações feitas pelo primeiro observador, o bloco de exames foi interpretado pelos demais observadores, da mesma maneira. Cada observador registrou sua avaliação em um formulário próprio, sem tomar conhecimento das avaliações dos demais observadores.

#### 3.1.3.6 Conduta clínica

Os laudos radiográficos realizados pelo primeiro observador foram apresentados ao médico veterinário cirurgião, sendo esse responsável pela conduta clínico-cirúrgica a ser adotada.

## 3.2 EXAMES CITOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Os exames citológicos e histopatológicos foram realizados pelo Serviço de Patologia Animal da UFPR<sup>1</sup> e pelo Centro Diagnóstico de Patologia Veterinária WERNER e WERNER<sup>2</sup>, sendo que os critérios de classificação seguiram os padrões previamente estabelecidos. As lâminas de citologia foram processadas e interpretadas conforme as descrições de BAKER e LUMSDEN (2000). Os exames histopatológicos das lesões foram analisados conforme a classificação de MEUTEN (2002).

## 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 3.3.1 Teste *Kappa*

A variabilidade entre os radiologistas foi estudada pelo método estatístico *Kappa* (SACKETT *et al.*, 2000) para estimar a substancial concordância entre os mesmos e significância dos resultados obtidos.

O teste *Kappa* ( $k$ ) é o procedimento estatístico adequado e consolidado para avaliar a confiabilidade tanto de variáveis categóricas como nominais (COHEN, 1960). A estatística *Kappa* parte dos seguintes pressupostos: os casos a serem analisados são independentes; os entrevistadores atuam de forma independente um do outro; as categorias analisadas são mutuamente exclusivas e exaustivas. O teste *Kappa* é interpretado como a proporção de concordância entre duas ou mais medidas de  $n$  observações. *Kappa* é também considerado como um teste adequado para medir concordâncias, corrigidas pelas concordâncias ao acaso, pois não aumenta o percentual de discordância nos casos de populações homogêneas – aquelas com taxas próximas de 100 ou 0% (SHROUT *et al.*, 1987).

---

<sup>1</sup> Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Agrárias, Rua dos Funcionários, 1540, Cabral, Curitiba, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup> Rua Tomazina, 363, bs 0, Curitiba, Paraná, Brasil.

Esta medida de concordância tem como valor máximo 1, que representa total concordância e os valores próximos e até abaixo de 0, que indicam nenhuma concordância, ou que a concordância foi exatamente a esperada pelo acaso. Um eventual valor de *Kappa* menor que zero (negativo) sugere que a concordância encontrada foi menor do que aquela esperada por acaso. Sugere, portanto, discordância, mas seu valor não tem interpretação como intensidade de discordância.

Para avaliar se a concordância é razoável, faz-se um teste estatístico para avaliar a significância do *Kappa*. Neste caso a hipótese testada é se o *Kappa* é igual a 0, o que indicaria concordância nula, ou se ele é maior do que zero, concordância maior do que o acaso. Trata-se de um teste monocaudal, onde, então,  $H_0$  é a hipótese nula, em que o valor de *Kappa* é zero e,  $H_1$  é a hipótese a ser testada, em que o valor de *Kappa* é maior que zero ( $H_0: K = 0$ ;  $H_1: K > 0$ ). Um *Kappa* com valor negativo, que não tem interpretação cabível, pode resultar num paradoxal nível crítico (valor de *P*) maior do que um.

No caso de rejeição da hipótese (*Kappa* = 0) indica-se que a medida de concordância é significativamente maior do que zero, ou seja, que existe alguma concordância de acordo com um intervalo de confiança pré-estabelecido.

Essa avaliação de concordância por meio do teste *Kappa* é utilizada quando as escalas são categóricas e sempre quando se compara dois ou mais observadores.

$$K = \frac{(P_o - P_c)}{1 - P_c}$$

onde  $P_o$  = proporção de concordância observada

$P_c$  = proporção de concordância esperada

O erro padrão do (*k*)

$$EP(K) = \sqrt{\frac{P_c(1 - P_c)}{N(1 - P_c)^2}}$$

FIGURA 6 - FÓRMULA QUE CALCULA O ÍNDICE *Kappa*  
 FONTE: VERAS e MARTINS (1994)

A análise de concordância foi realizada com a utilização do programa desenvolvido pelo Laboratório de Epidemiologia e Estatística (LEE), disponível online no endereço eletrônico <<http://www.lee.dante.br>>, sub-item Pesquisa, ícone Análise de concordância *Kappa*, acesso em 10/8/2007.

O LEE foi criado em 1995 junto à Faculdade de Medicina da USP, por meio de financiamento da FAPESP. Em abril de 1996 foi transferido para o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, recebendo o apoio da Fundação Adib Jatene. O laboratório tem duas funções básicas, uma delas é oferecer consultoria tanto em estatística quanto em métodos de pesquisa, orientando pesquisadores em ciências da saúde em relação ao delineamento de seus projetos de pesquisa. Isto vai desde a criação de um banco de dados até a análise estatística dos resultados. A outra, é criar e divulgar novas metodologias aplicadas às pesquisas médicas que muitas vezes são utilizadas em outras áreas que não a medicina. Isto inclui também a divulgação de métodos que já existem, mas que os investigadores tem pouca familiaridade.

Na presente investigação a concordância foi medida com uso da estatística *Kappa* com intervalo de confiança de 95% e testada a partir da hipótese nula  $H_0 : k = 0$ . O valor de *P* foi considerado significativo quando  $\leq 0,05$ .

LANDIS e KOCH (1977) sugerem a interpretação dos dados conforme o quadro 2, a seguir:

<b>VALORES DE <i>Kappa</i></b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
<0	Sem concordância
0-0,19	Concordância pobre
0,20-0,39	Concordância leve
0,40-0,59	Concordância moderada
0,60-0,79	Concordância substancial
0,80-1,00	Concordância quase perfeita

QUADRO 2 - INTERPRETAÇÃO DA CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADORES A PARTIR DOS VALORES DE *Kappa*

### 3.3.2 Teste ANOVA

Utilizou-se o teste ANOVA para avaliar a concordância entre as aferições do Escore Cardio-Vertebral (ECV) obtido por cada observador.

Empregou-se o Programa StatView®<sup>1</sup> para realização do teste ANOVA, em seguida foi realizado o teste de *post hoc* de TUKEY KRAMMER. O valor de *P* foi considerado significativo quando  $\leq 0,05$ .

### 3.3.3 Teste de esfericidade de Bartlett

O teste de esfericidade de Bartlett é um indicador de força da correlação entre variáveis. É empregado para testar a  $H_0$  que indica que a correlação entre as variáveis na população não existe. Quando rejeita-se  $H_0$  conclui-se que a força da relação entre as variáveis é alta.

O teste de Bartlett foi utilizado para avaliar a correlação entre anos de experiência em radiologia do observador e os resultados da avaliação do ECV.

Empregou-se o Programa StatView®<sup>1</sup> para realização do teste de esfericidade de Bartlett, em seguida foi realizado o teste de *post hoc* de TUKEY KRAMMER. O valor de *P* foi considerado significativo quando  $\leq 0,05$ .

---

<sup>1</sup> SAS Institute, Cary, NC, USA, 1998.



## 4 RESULTADOS

### 4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA

O total de cadelas com neoplasias mamárias avaliadas no presente estudo foi de 46. As raças mais acometidas foram: Poodle (7 animais), Cocker Spainel Inglês (6 animais), Dachshund (4 animais), além de 19 cadelas sem raça definida, as outras 5 cadelas eram das raças Boxer, Dálmata, American Staffordshire Terrier e Rottweiler. A figura 7 representa o percentual das raças das cadelas pertencentes a este trabalho.

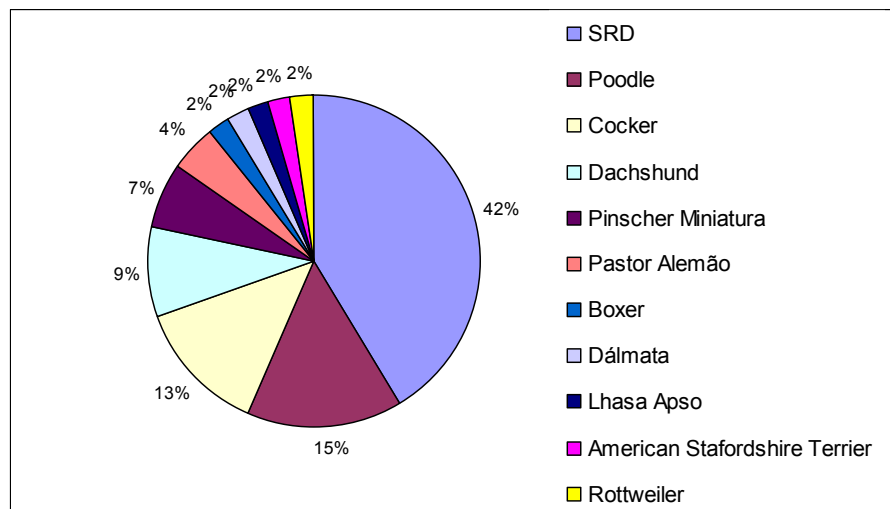


FIGURA 7 - GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DAS RAÇAS DAS CADELAS APRESENTANDO NEOPLASIAS MAMÁRIAS, ACOMPANHADAS NO ESTUDO

A média de idade destes animais foi de 9,5 anos, variando entre 4 e 17 anos, a mediana e a moda foram de 7 anos de idade. A figura 8, representa a distribuição da idade (em anos) das cadelas estudadas.

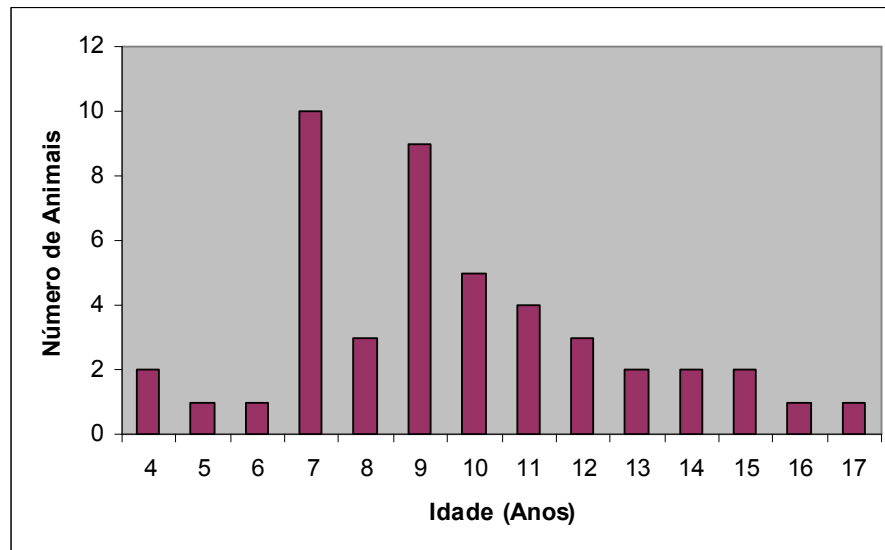


FIGURA 8 - GRÁFICO (HISTOGRAMA) DEMONSTRANDO A DISTRIBUIÇÃO DA IDADE EM ANOS, DAS CADELAS APRESENTANDO NEOPLASIAS MAMÁRIAS ESTUDADAS NA PRESENTE INVESTIGAÇÃO. NOTAR O GRANDE NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS A PARTIR DOS 7 ANOS DE IDADE

Em relação à realização de cirurgia para o diagnóstico e tratamento das neoplasias mamárias, 14 pacientes não realizaram exames citopatológicos e/ou histopatológicos, 18 cadelas não foram operadas e, 28 sofreram intervenção cirúrgica. Do total de casos analisados, 5 (16%) dos pacientes receberam laudo citopatológico compatível com neoplasia maligna de origem epitelial, 16 (50%) receberam laudo histopatológico compatível com adenocarcinoma mamário, sendo que ocorreu em uma mesma paciente a associação a um tumor mamário misto maligno, 1 (3%) tumor mamário misto maligno, 6 (19%) adenomas mamários, 1 (3%) hiperplasia mamária multifocal leve, 1 (3%) pólipio fibroepitelial associado à hiperplasia mamária cística, 1 (3%) fibrossarcoma e 1 (3%) mastocitoma grau II. Na seqüência, a figura 9 representa o percentual de animais que realizaram ou não os exames citológicos ou histopatológicos. A figura 10 ilustra o percentual das afecções observadas neste trabalho.

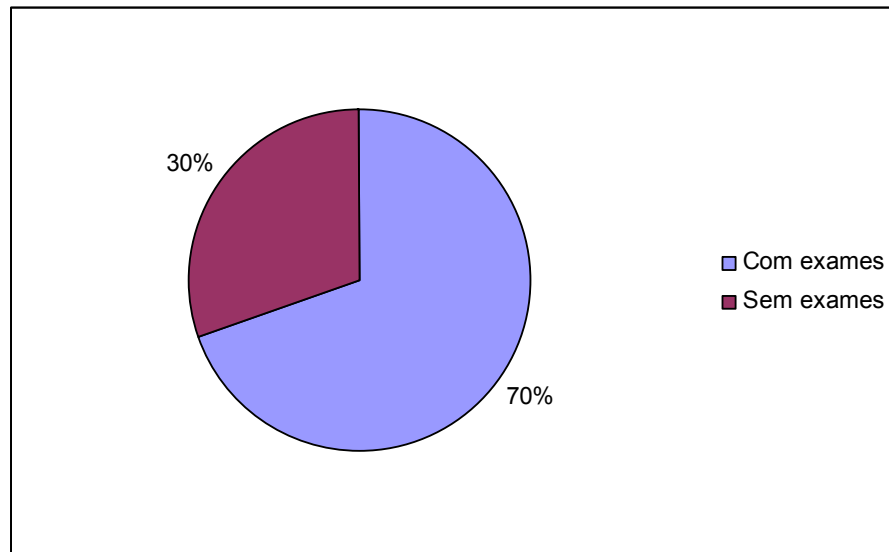


FIGURA 9 - GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DE ANIMAIS QUE PARTICIPARAM DO ESTUDO, QUE REALIZARAM OU NÃO EXAMES CITOLÓGICOS OU HISTOPATOLÓGICOS

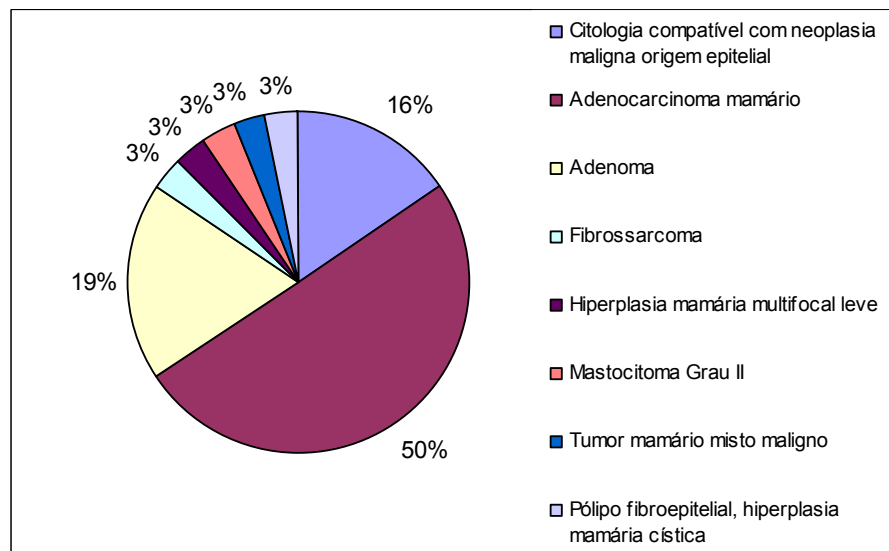


FIGURA 10 - GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DAS AFECÇÕES MAMÁRIAS NEOPLÁSICAS OBSERVADAS NO ESTUDO

A figura 11, expõe o percentual de afecções neoplásicas mamárias benignas e malignas encontradas neste estudo.

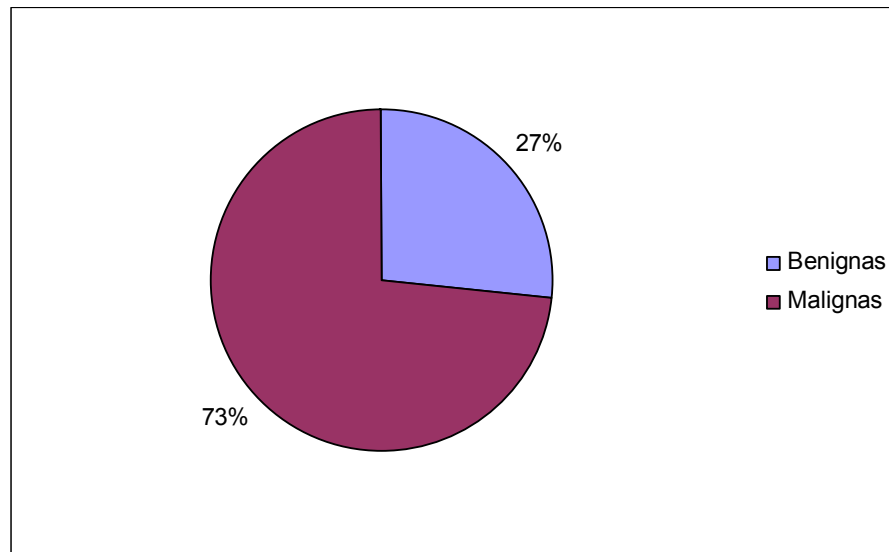


FIGURA 11 - GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO O PERCENTUAL DE AFECÇÕES NEOPLÁSICAS MAMÁRIAS BENIGNAS E MALIGNAS OBSERVADAS NO ESTUDO

Quanto aos tempos radiográficos, foram avaliados 46 exames realizados no período pré-operatório, 7 exames do tempo 1 (T1), 6 exames do tempo 2 (T2), 4 exames do tempo 3 (T3), e 3 exames do tempo 4 (T4), totalizando 66 exames radiográficos analisados pelos 3 observadores. A figura 12 ilustra esses dados.

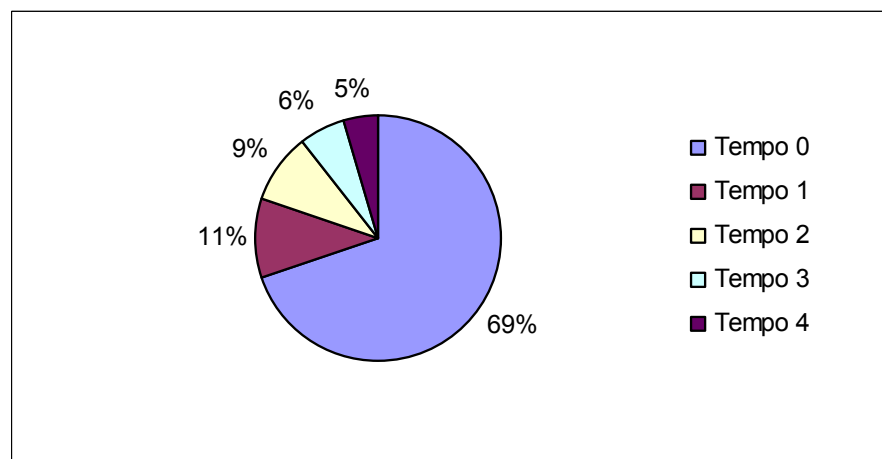


FIGURA 12 - GRÁFICO (PIZZA) DEMONSTRANDO A DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE EXAMES PERTENCENTES AO ESTUDO, DE ACORDO COM OS RESPECTIVOS TEMPOS RADIOGRÁFICOS

A figura 13 é uma fotografia representativa da fotomicrografia de uma paciente do estudo, cujo laudo de exame citológico foi compatível com neoplasia maligna de origem epitelial.

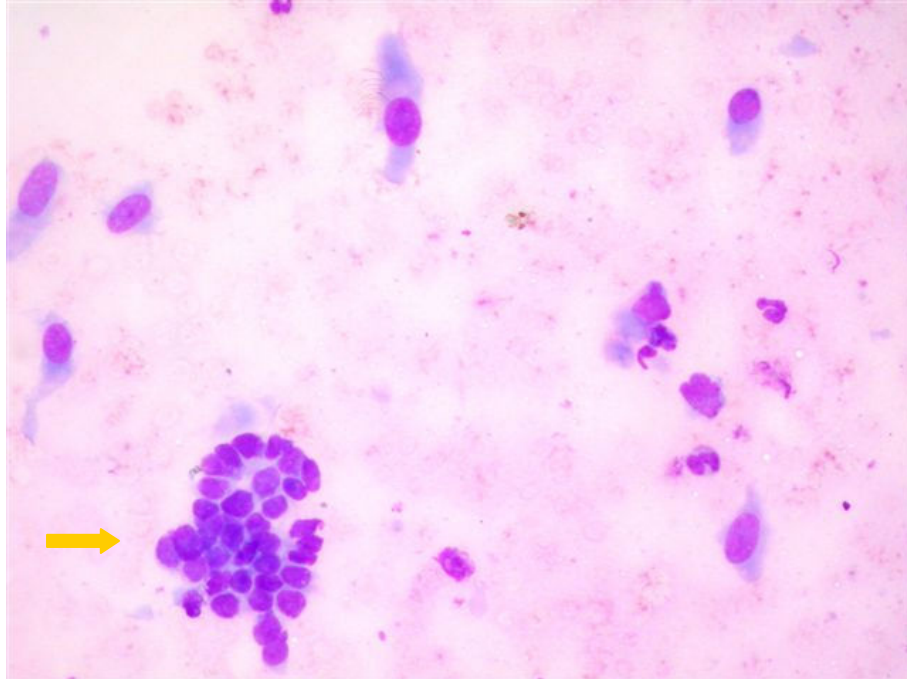


FIGURA 13 - EXEMPLO DEMONSTRATIVO DE FOTOMICROGRAFIA REFERENTE A UMA PACIENTE DO ESTUDO. LAUDO COMPATÍVEL COM NEOPLASIA MALIGNA DE ORIGEM EPITELIAL. COLORAÇÃO DE WRIGHT. AUMENTO DE 400X, IMERSÃO. OBSERVAM-SE GRUMOS DE CÉLULAS EPITELIAIS NEOPLÁSICAS (SETA)

Estes exames apresentaram esta distribuição pois, 10 das 46 pacientes não sofreram intervenção cirúrgica, por motivos variados e 2 cadelas não foram operadas pois já apresentavam metástases pulmonares facilmente evidentes ao exame radiográfico. Um total de 11 proprietários não colaboraram com o projeto, por não comparecerem nos dias marcados dos exames; por não se interessarem em acompanhar o período pós-operatório de seus animais, ou por não conseguirem se ausentar de seus afazeres para realizar a avaliação radiográfica do animal. Também, ocorreu 1 caso no qual o proprietário trouxe seu animal para a realização de 3 exames pós-operatórios, mas não foi possível o contato telefônico com esse indivíduo para agendar a data do último exame, provavelmente por mudança de endereço ou de telefone.

Ocorreu o óbito de 6 pacientes e 4 cadelas sofreram eutanásia. Apenas o proprietário de uma cadela autorizou a necropsia do animal. Os 9 casos de exames com laudo histopatológico benigno, e mastocitoma não entraram no projeto para o acompanhamento pós-operatório. Apenas 1 paciente completou o acompanhamento de 1 ano de pós-operatório.

Devido ao fato do observador 2 ser o mais experiente e graduado na área de diagnóstico por imagem. Para efeito demonstrativo, optou-se pela expressão dos resultados deste profissional nesta dissertação. As tabelas 1 e 2 representam os dados do presente estudo, como os tipos de padrões pulmonares encontrados pelo observador 2, nos exames radiográficos (tabela 1), assim como suas constatações a respeito do aumento dos linfonodos mediastínicos (tabela 2).

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DOS RESPECTIVOS PADRÕES RADIOGRÁFICOS PULMONARES ENCONTRADOS PELO OBSERVADOR 2 EM TODOS OS FILMES ANALISADOS

<b>TIPO</b>	<b>NÚMERO DE EXAMES</b>	<b>PERCENTUAL</b>
Normal	20	30%
Alveolar focal	0	0%
Alveolar difuso	0	0%
Intersticial focal	10	15%
Intersticial difuso	11	17%
Bronquico focal	2	3%
Bronquico difuso	4	6%
Vascular focal	1	2%
Misto focal	4	6%
Misto difuso	14	21%
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>100%</b>

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO AUMENTO DE TAMANHO DE LINFONODOS MEDIASTÍNICOS, DETECTADAS PELO OBSERVADOR 2

<b>TIPO</b>	<b>NÚMERO DE EXAMES</b>	<b>PERCENTUAL</b>
Presença de aumento	8	12%
Ausência de aumento	58	88%
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>100%</b>

Na tabela 3 observa-se a descrição dos padrões pulmonares envolvidos no padrão misto focal, encontrados pelo observador 2. E, na tabela 4, encontra-se a descrição dos padrões pulmonares envolvidos no padrão misto difuso, constatados pelo mesmo observador.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DAS DESCRIÇÕES DOS PADRÕES PULMONARES ENVOLVIDOS NO PADRÃO MISTO DIFUSO, ENCONTRADOS PELO OBSERVADOR 2

<b>TIPO</b>	<b>NÚMERO DE EXAMES</b>	<b>PERCENTUAL</b>
Interstício-bronquial	3	22%
Interstício-alveolar	10	71%
Interstício-vascular	1	7%
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>

Na tabela 4 encontram-se os padrões pulmonares observados nos exames considerados positivos para metástases.

TABELA 4 - DESCRIÇÃO DOS PADRÕES RADIOGRÁFICOS PULMONARES DOS EXAMES CONSIDERADOS POSITIVOS PARA PRESENÇA DE METÁSTASES PELO OBSERVADOR 2

<b>TIPO</b>	<b>NÚMERO DE EXAMES</b>	<b>PERCENTUAL</b>
Alveolar focal	0	0%
Alveolar difuso	0	0%
Intersticial focal	2	16 %
Intersticial difuso	6	45%
Brônquico focal	0	0%
Brônquico difuso	0	0%
Vascular focal	0	0%
Misto focal	2	16%
Misto difuso	3	23%
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>

Na tabela 5 observam-se os padrões pulmonares dos exames considerados suspeitos para metástases, pelo observador 2.

TABELA 5 - DESCRIÇÃO DOS PADRÕES RADIOGRÁFICOS PULMONARES DOS EXAMES CONSIDERADOS SUSPEITOS PARA PRESENÇA DE METÁSTASES PELO OBSERVADOR 2

<b>TIPO</b>	<b>NÚMERO DE EXAMES</b>	<b>PERCENTUAL</b>
Alveolar focal	0	0%
Alveolar difuso	0	0%
Intersticial focal	4	29%
Intersticial difuso	3	21%
Brônquico focal	0	0%
Brônquico difuso	1	7%
Vascular focal	0	0%
Misto focal	1	7%
Misto difuso	5	36%
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>

Na seqüência, estão dispostas algumas fotografias dos exames radiográficos interpretados neste trabalho. As figuras 14, 15 e 16 são as fotografias do exame número 16, realizados no tempo 1 (pré-operatório) de uma paciente, raça Boxer, 8 anos, ficha clínica 902/06. Estes filmes foram considerados negativos para a presença de metástases, pelo observador 2. A figura 14 representa a projeção látero-lateral direita, enquanto a figura 15 representa a projeção látero-lateral esquerda e, a figura 16, a projeção ventro-dorsal.



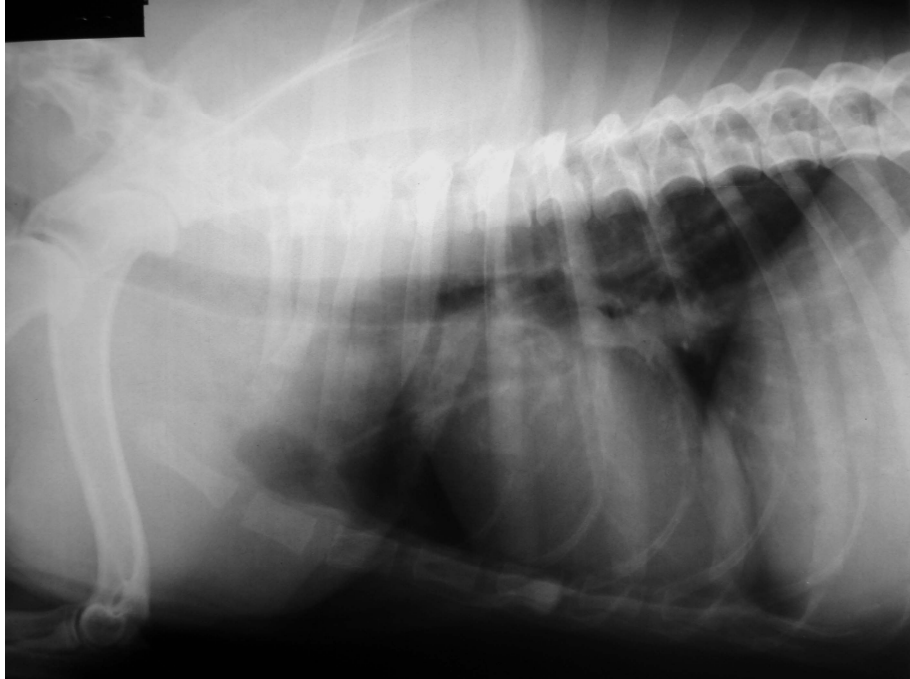


FIGURA 14 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 16 REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. SEM EVIDÊNCIAS DE ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS NA CAVIDADE, PRESENÇA DE NÓDULO DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES, OBSERVADO SOBREPOSTO À 5ª ESTERNEBRA – SOBREPOSIÇÃO MAMÁRIA



FIGURA 15 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 16, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 14. POSICIONAMENTO LATERO-LATERAL ESQUERDO. PADRÃO RADIOGRÁFICO TORÁCICO DENTRO DA NORMALIDADE

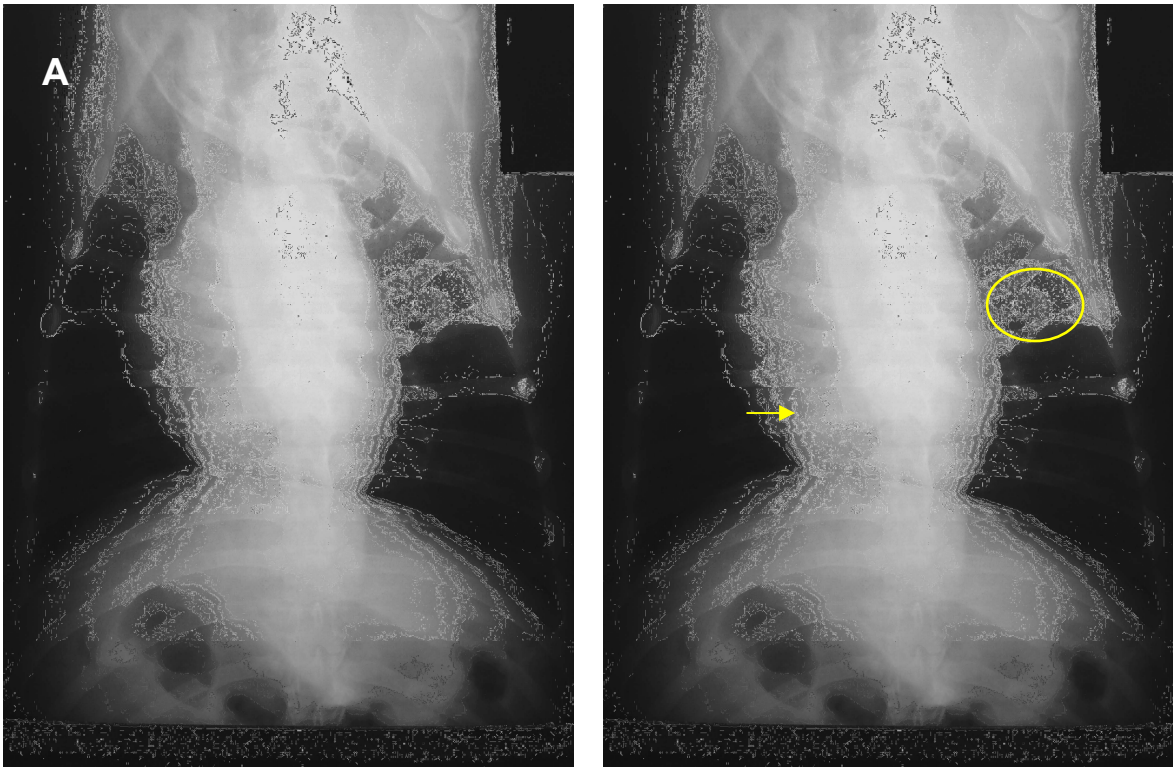


FIGURA 16 - FOTOGRAFIAS DAS RADIOGRAFIAS RELATIVAS AO EXAME 16, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 14. POSICIONAMENTO VENTRO-DORSAL. A) FOTOGRAFIA SEM O MARCADOR DA LESÃO OBSERVADA; B) FOTOGRAFIA COM O MARCADOR DA LESÃO OBSERVADA. PRESENÇA DE NÓDULO DE APROXIMADAMENTE 2,0 CM DE DIÂMETRO, DE MODERADA RADIOPACIDADE ENTRE 5º E 6º ESPAÇO INTERCOSTAL – SOBREPOSIÇÃO MAMÁRIA (CÍRCULO AMARELO). PRESENÇA DE AUMENTO DO DIÂMETRO DE VASO PULMONAR (SETA) – POSSÍVEL FATOR DE CONFUSÃO COM NÓDULOS PULMONARES

As figuras 17 a 22 representam as imagens do exame número 4, obtidas no tempo 2 (3 meses de pós-operatório), de uma paciente, raça Boxer, 8 anos, ficha clínica 902/06. Este exame foi considerado positivo para a presença de metástases, pois se observa quadro pulmonar intersticial nodular (aspecto de massa) e retículo-nodular associado, em lobos pulmonares caudais, nas projeções látero-laterais esquerda (figura 17) e direita (figura 18). As figuras 19, 20 e 21 são fotografias aproximadas das lesões encontradas nas projeções laterais, para evidenciá-las. A figura 22 representa a projeção ventro-dorsal deste exame.



FIGURA 17 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL ESQUERDO. VERIFICA-SE AUMENTO DE VOLUME DE APROXIMADAMENTE 9,0 CM DE DIÂMETRO, COM PADRÃO INTERSTÍCIO-NODULAR, LOCALIZADO EM PORÇÃO DORSO-CAUDAL (MEDIASTINO CAUDAL), ASSOCIADO AO PADRÃO INTERSTICIAL RETICULO-NODULAR DIFUSO

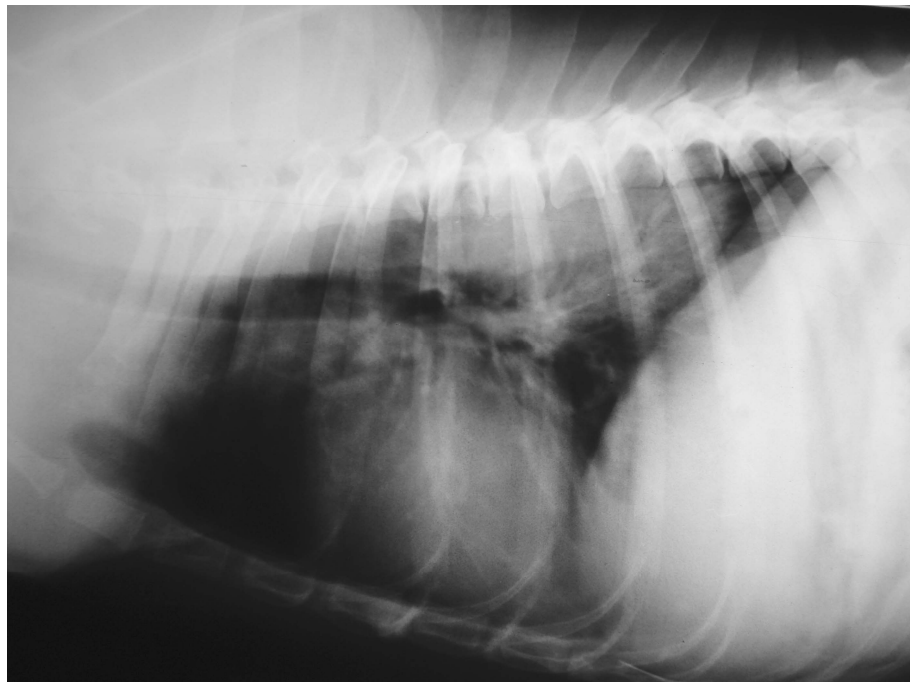


FIGURA 18 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. VERIFICA-SE AUMENTO DE VOLUME DE APROXIMADAMENTE 9,0 CM DE DIÂMETRO, COM PADRÃO INTERSTÍCIO-NODULAR, LOCALIZADO EM PORÇÃO DORSO-CAUDAL (MEDIASTINO CAUDAL), ASSOCIADO AO PADRÃO INTERSTICIAL RETICULO-NODULAR DIFUSO

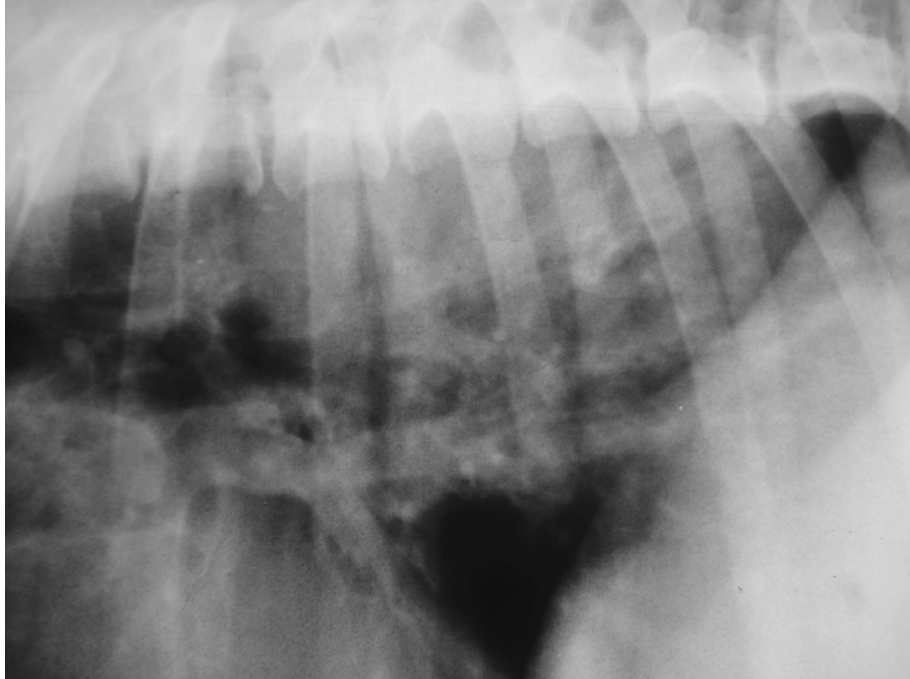


FIGURA 19 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. DETALHE DAS ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM LOBO PULMONAR CAUDAL ESQUERDO, EVIDENCIANDO OPACIFICAÇÃO INTERSTICIAL RETICULO-NODULAR E, MASSA EM PORÇÃO CAUDO-DORSAL

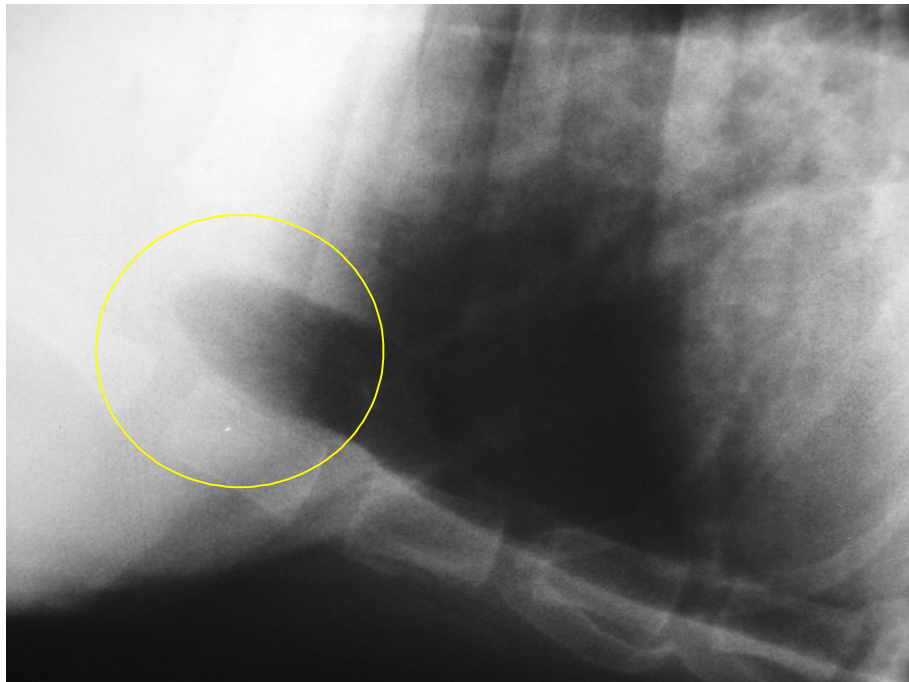


FIGURA 20 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. DETALHE DAS ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM LOBO PULMONAR CRANIAL ESQUERDO, EVIDENCIANDO ALTERAÇÃO EM LINFONODO ESTERNAL (CÍRCULO)

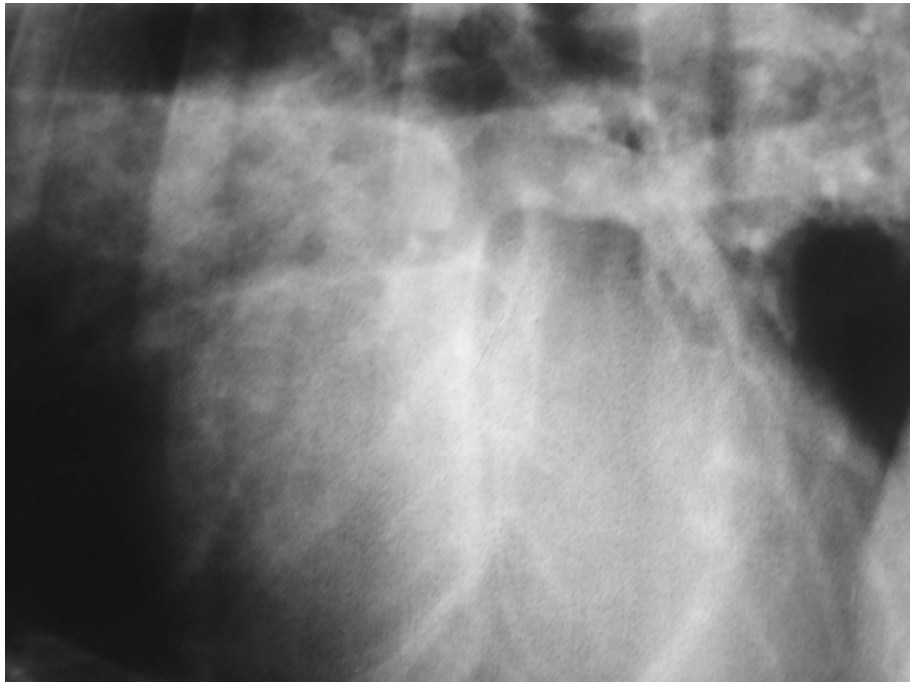


FIGURA 21 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. DETALHE DAS ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM REGIÃO PERI-HILAR. PADRÃO INTERSTICIAL RETÍCULO-NODULAR



FIGURA 22 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 4, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS- OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 17. POSICIONAMENTO VENTRO-DORSAL. VERIFICA-SE A PRESENÇA DE OPACIFICAÇÃO NODULAR EM PULMÃO ESQUERDO (SOBREPOSIÇÃO MAMÁRIA EXTERNA), ENTRE T4 E T5. OBSERVA-SE MASSA DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES DE APROXIMADAMENTE 9,0 CM DE EXTENSÃO, LOCALIZADA EM MEDIASTINO CAUDAL

As figuras 23 a 25 são fotografias do exame número 56, realizados no tempo 3 (6 meses de pós-operatório), de uma paciente, raça Boxer, 8 anos, ficha clínica 902/06. O observador 2 considerou este exame positivo para metástase. Observa-se alteração da estrutura anatômica radiográfica considerável, em que os órgãos estão totalmente deslocados de sua posição anatômica normal: o coração está deslocado cranialmente à direita, enquanto os pulmões preservados estão deslocados dorsalmente, ocupando espaço mínimo da cavidade torácica. O quadro clínico desta cadela, neste exame, era de dispnéia acentuada, cianose e dificuldade para locomoção. A cadela não se alimentava há 3 dias e apresentava emagrecimento progressivo. Considerando o quadro clínico e o prognóstico da doença, o proprietário optou pela eutanásia do animal, e autorizou o exame de necropsia.

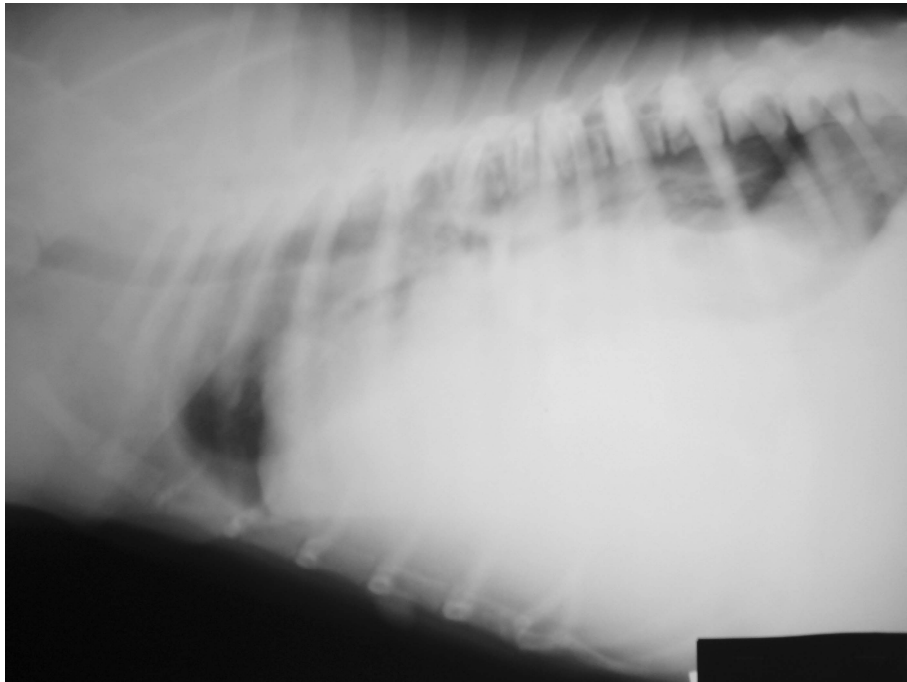


FIGURA 23 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE EXAME PÓS-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL ESQUERDO. OBSERVA-SE GRANDE MASSA DE RADIOPAVIDADE DE TECIDOS MOLES, SOBREPONDO-SE À SILHUETA CARDÍACA, ASSOCIADA AO DESLOCAMENTO DA SILHUETA CARDÍACA E DESLOCAMENTO CAUDAL DO PARÊNQUIMA PULMONAR – TUMOR EM MEDIASTINO CAUDAL

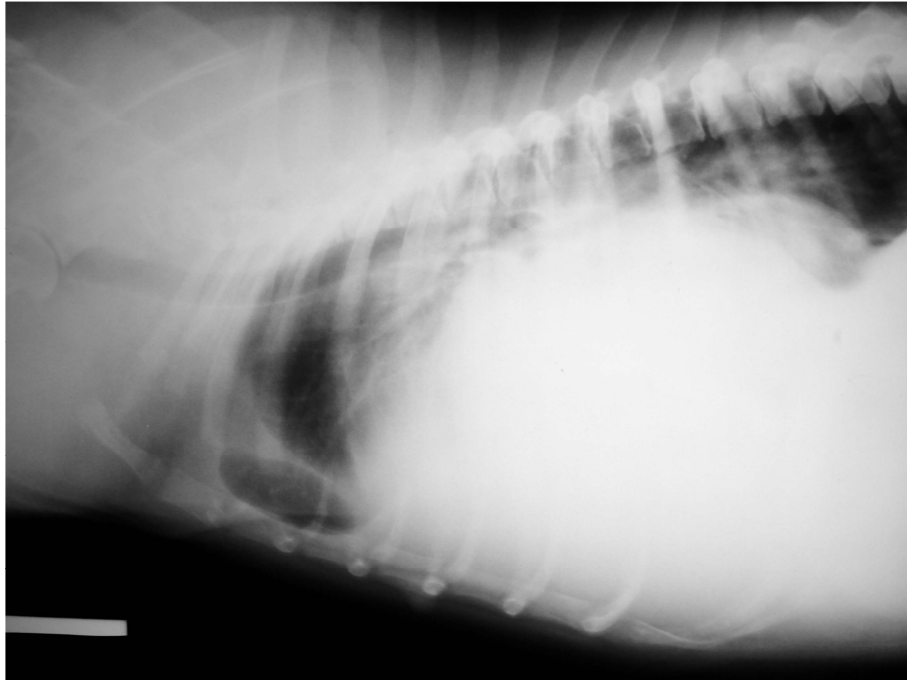


FIGURA 24 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE EXAME PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 23. POSICIONAMENTO LÁTERO-LATERAL DIREITO. OBSERVA-SE GRANDE MASSA DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES, SOBREPONDO-SE À SILHUETA CARDÍACA, ASSOCIADA AO DESLOCAMENTO DA SILHUETA CARDÍACA E DESLOCAMENTO CAUDAL DO PARÊNQUIMA PULMONAR - TUMOR EM MEDIASTINO CAUDAL



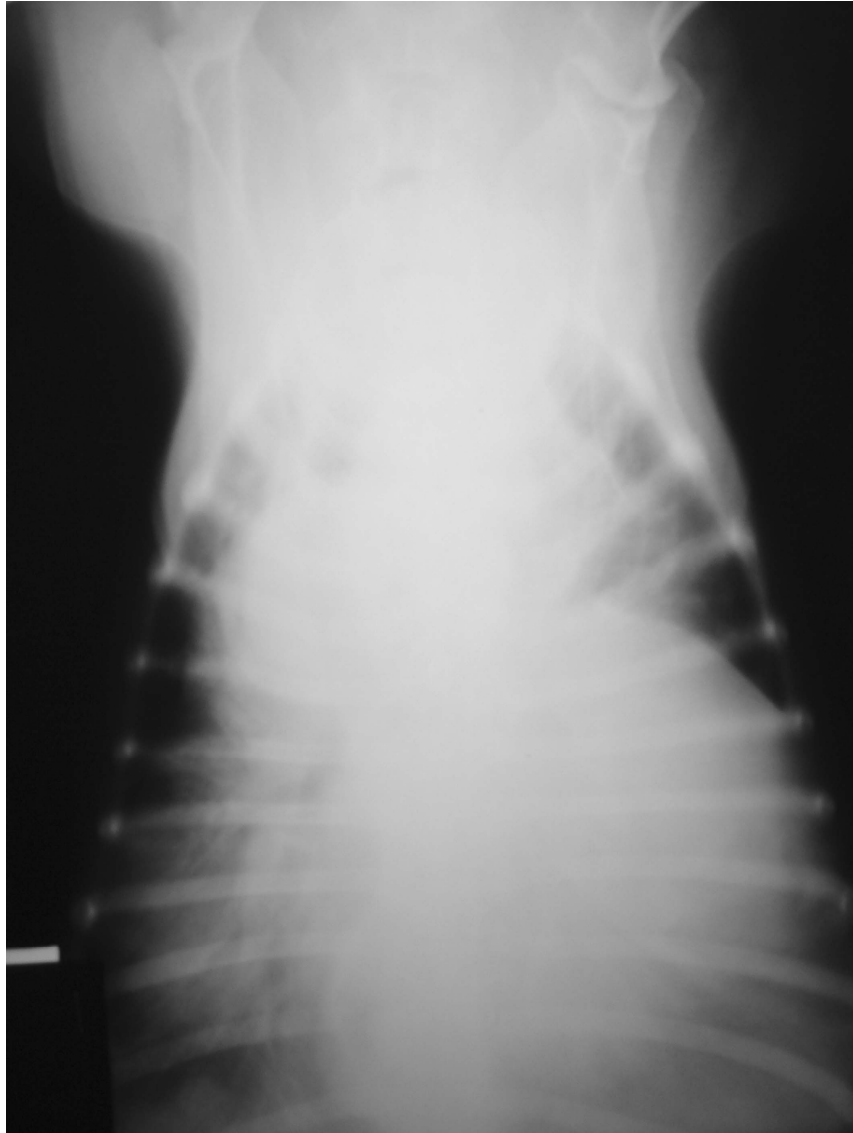


FIGURA 25 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE EXAME PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 23. POSICIONAMENTO VENTRO-DORSAL. NESTA PROJEÇÃO PODE-SE VISUALIZAR MELHOR O DESLOCAMENTO CARDÍACO À DIREITA, PROVOCADO PELO TUMOR. VERIFICA-SE TAMBÉM A PRESENÇA DE NODULOS PULMONARES ENTREMEADOS

Observa-se nas figuras 26 a 31 as imagens obtidas durante o exame necroscópico de uma paciente, raça Boxer, 8 anos, ficha clínica 902/06.



FIGURA 26 - FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA EM UMA PACIENTE, RAÇA BOXER, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 902/06, EVIDENCIANDO AS LESÕES NEOPLÁSICAS OBSERVADAS NO EXAME RADIOGRÁFICO 56, REALIZADO NO TEMPO 3 (6 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO), REPRESENTADO NAS FIGURAS 23, 24 E 25



FIGURA 27 - FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. VISTA VENTRO-DORSAL, EM EVIDÊNCIA AS PORÇÕES CRANIAL E MÉDIA DA CAVIDADE TORÁCICA. OBSERVA-SE GRANDE ALTERAÇÃO EM SUPERFÍCIE PULMONAR (PRESENÇA DE NÓDULOS) E TAMBÉM, DEGENERAÇÃO DO ASPECTO MACROSCÓPICO DO PULMÃO. PODE-SE NOTAR O GRAVE DESVIO DO CORAÇÃO CRANIALMENTE À DIREITA, DEVIDO À PRESENÇA DE UM GRANDE TUMOR EM MEDIASTINO CAUDAL

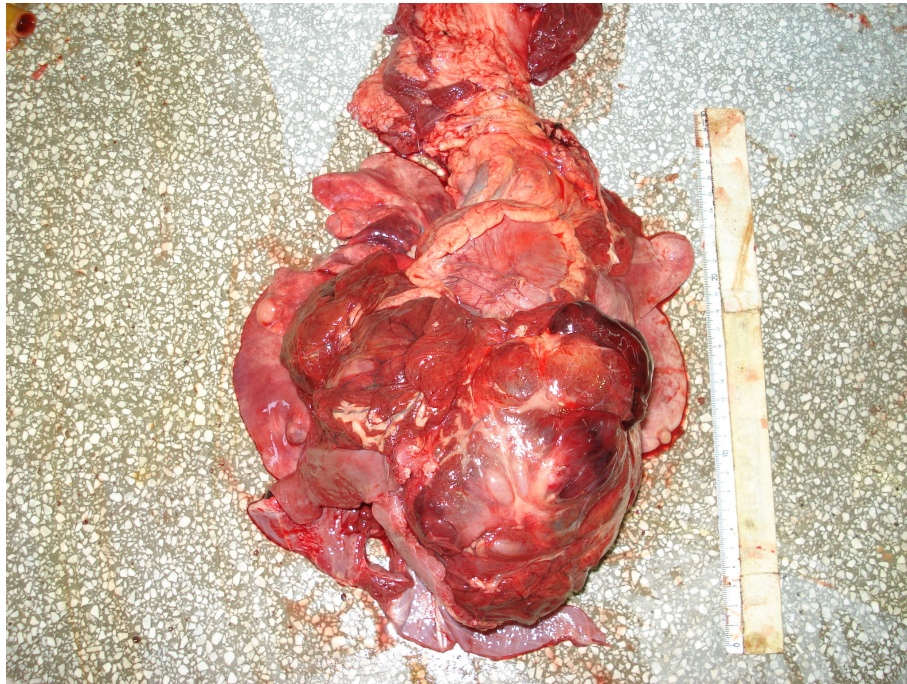


FIGURA 28 - FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. BLOCO PULMONAR E CARDÍACO, APÓS A RETIRADA DA CAVIDADE TORÁCICA. OBSERVA-SE, CRANIALMENTE, A TRAQUÉIA E ESÔFAGO CERVICAL E, MEDIALMENTE, O CORAÇÃO. OS PULMÕES ESTÃO EM CONTATO COM A SUPERFÍCIE DA MESA DE NECRÓPSIA (PRESENÇA DE NÓDULOS ENTREMEADOS) E, NA PORÇÃO CAUDAL DA FOTOGRAFIA, OBSERVA-SE A GRANDE MASSA MEDIÁSTÍNICA, QUE CONFIRMOU SE TRATAR DE UM HEMANGIOSSARCOMA. OS NÓDULOS ENTREMEADOS FORAM DIAGNOSTICADOS COMO METÁSTASES DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO

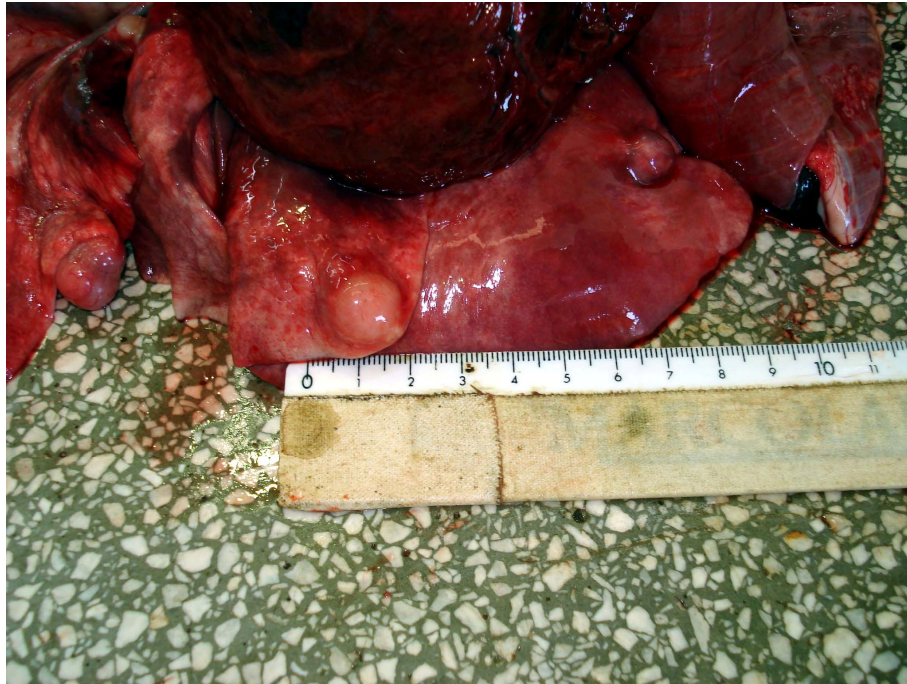


FIGURA 29 - FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. DETALHE DE LESÃO NODULAR DE APROXIMADAMENTE 2 CM DE DIÂMETRO, EM PERIFERIA DE LOBO MÉDIO DE PULMÃO DIREITO. OBSERVAM-SE, TAMBÉM, OUTRAS LESÕES NODULARES NOS PULMÕES

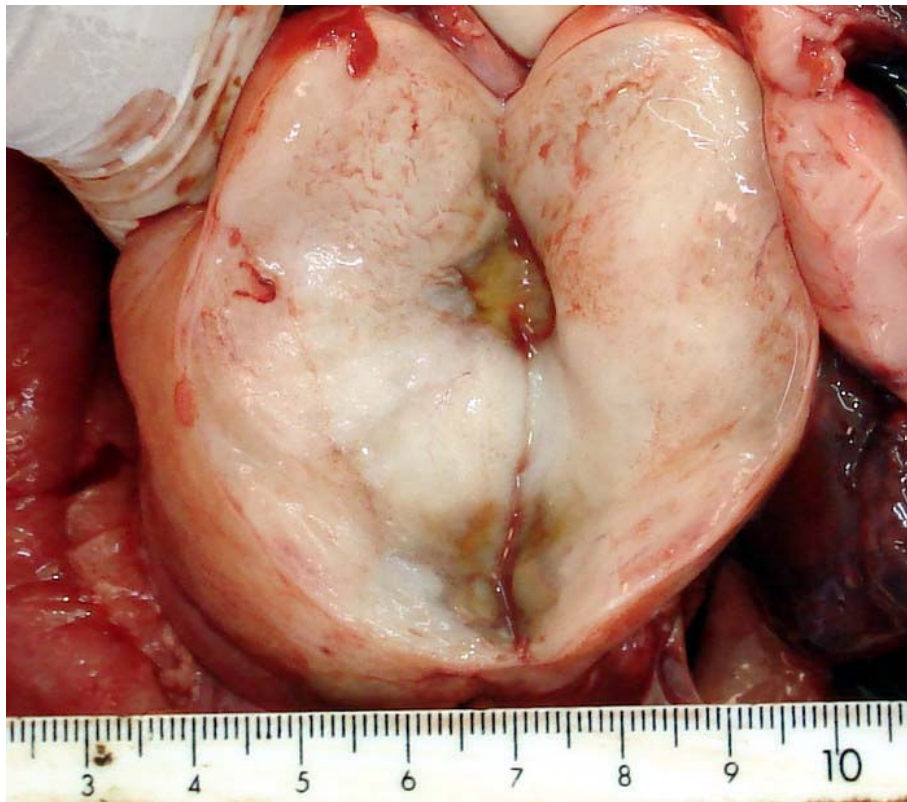


FIGURA 30 - FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. DETALHE MACROSCÓPICO DE UM CORTE TRANSVERSAL DE LESÃO NODULAR ESBRANQUIÇADA, DE APROXIMADAMENTE 3,5 CM DE DIÂMETRO. POSTERIORMENTE, CONSTATOU-SE QUE SE TRATAVA DE METÁSTASE DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO

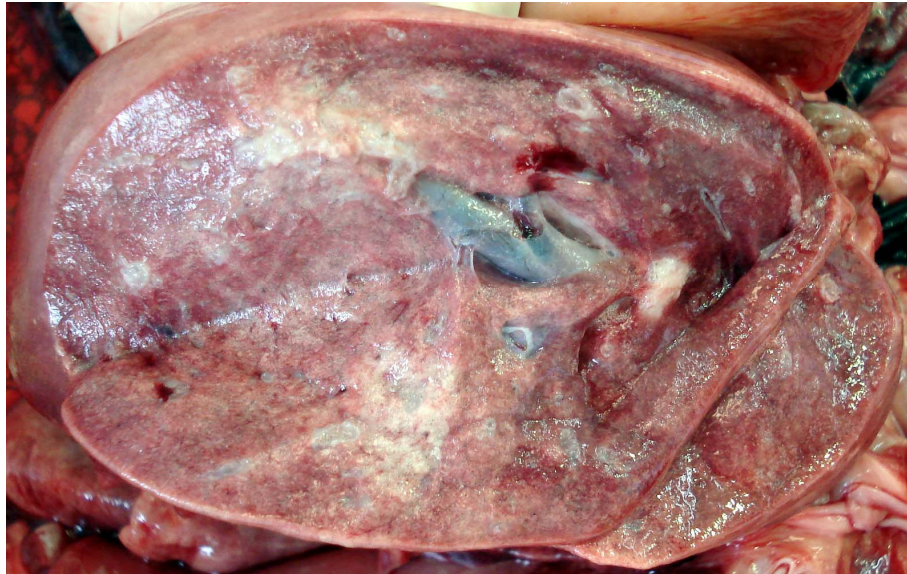


FIGURA 31 - FOTOGRAFIA DA NECROPSIA REALIZADA NA MESMA PACIENTE DA FIGURA 26. DETALHE MACROSCÓPICO DE UM CORTE TRANSVERSAL DE LOBO PULMONAR DORSAL, EVIDENCIANDO-SE A PRESENÇA DE INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DIFUSA, COM PERDA DAS CARACTERÍSTICAS TECIDUAIS DO PULMÃO. POSTERIORMENTE, CONSTATOU-SE QUE SE TRATAVA DE METÁSTASE DE ADENOCARCINOMA MAMÁRIO

Nas figuras 32 a 34 estão ilustradas as imagens obtidas no exame 9, tempo 1 (pré-operatório) de uma paciente, raça Dachshund, 15 anos, ficha clínica 193/06. Este exame foi considerado suspeito para metástases pelo observador 2.

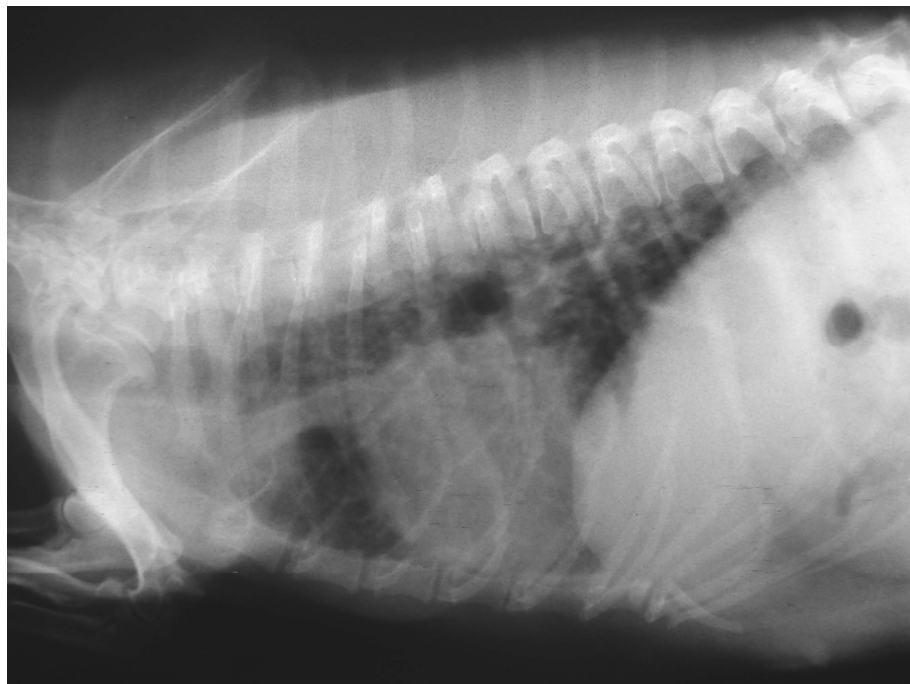


FIGURA 32 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 9, REALIZADO NO TEMPO 1(PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA DACHSHUND, 15 ANOS, FICHA CLÍNICA 193/06. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. OBSERVA-SE PADRÃO INTERSTÍCIO-BRONQUIAL DIFUSO, COM PROVÁVEL DOENÇA PULMONAR CRÔNICA ASSOCIADA, DIFICULTANDO A PESQUISA DE METÁSTASES



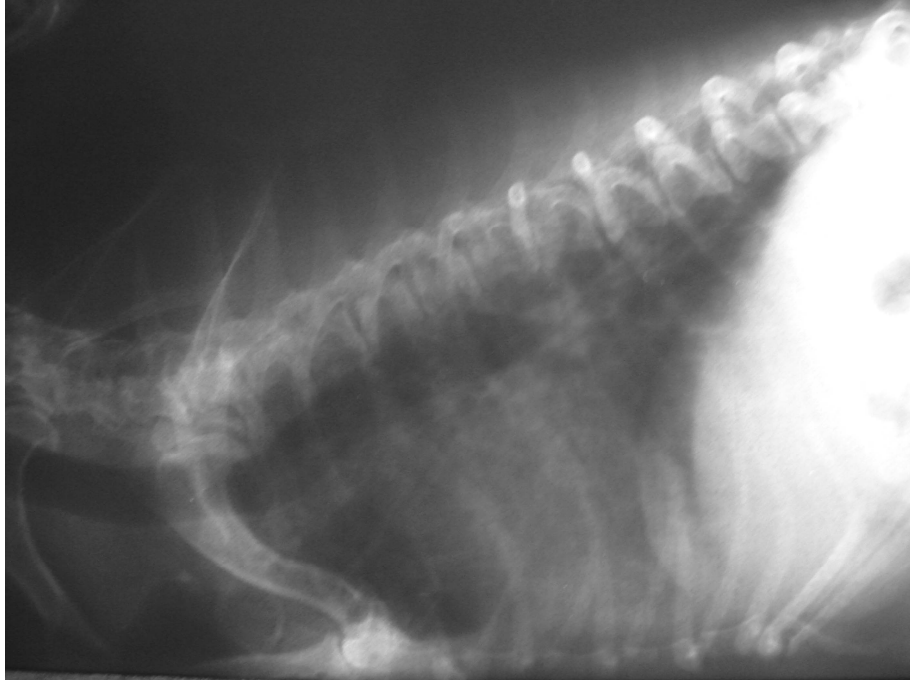


FIGURA 33 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 9, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 32. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. OBSERVA-SE PADRÃO INTERSTÍCIO-BRONQUIAL DIFUSO, COM PROVÁVEL DOENÇA PULMONAR CRÔNICA ASSOCIADA, DIFICULTANDO A PESQUISA DE METÁSTASES



FIGURA 34 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 9, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 32. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. OBSERVA-SE PADRÃO INTERSTÍCIO-BRÔNQUIAL DIFUSO, COM PROVÁVEL DOENÇA PULMONAR CRÔNICA ASSOCIADA, DIFICULTANDO A PESQUISA DE METÁSTASES

Nas figuras 35 a 37 estão ilustradas as imagens obtidas no exame radiográfico 18, realizado no tempo 1 (pré-operatório) de uma paciente, sem raça definida, 17 anos, ficha clínica 484/06. Este filme foi considerado de difícil interpretação pelo observador 2, que o considerou positivo para a presença de metástases. A dificuldade da interpretação deste exame está em diferenciar as opacificações nodulares decorrentes de sobreposição mamária de nódulos em si. Observa-se padrão radiográfico pulmonar interstício-bronquial difuso e ainda, em lobo pulmonar esquerdo e em lobo intermédio, a presença de nódulos intersticiais focais, que não são sobreposições de tecido mamário, mas nódulos verdadeiros, evidentes em projeções laterais, principalmente na região peri-hilar, sobrepostos à silhueta cardíaca. Esta localização dificulta ainda mais a interpretação radiográfica destes filmes. Nota-se, também, a presença de um nódulo com aproximadamente 3 cm de diâmetro, em projeção lateral direita, em região periférica dorsal. Provavelmente este nódulo se encontra em lobo pulmonar caudal esquerdo, em sua periferia. Também se pode constatar presença de degeneração da junção costochondral, em todas as projeções.

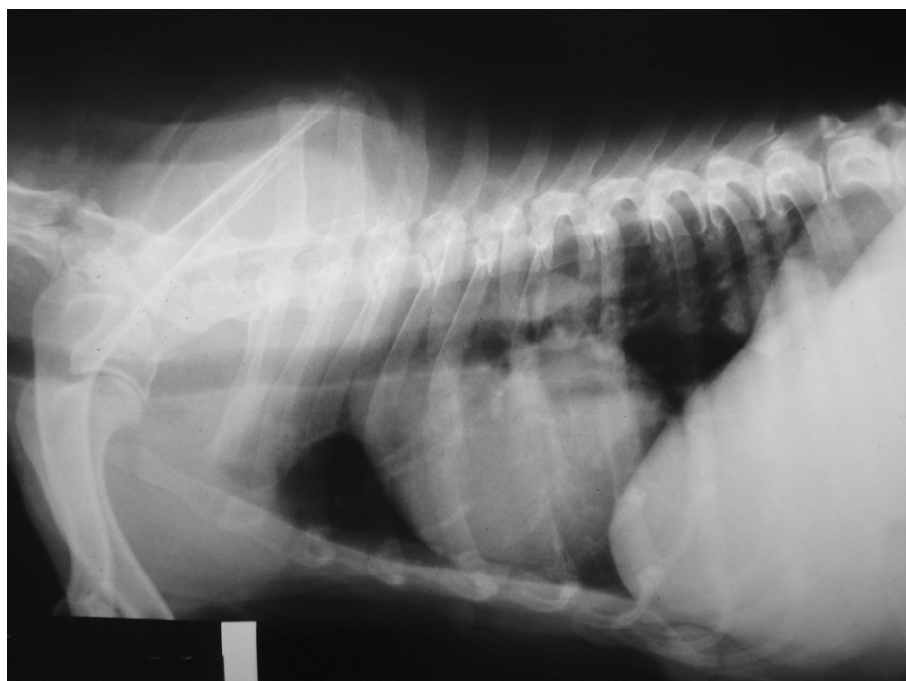


FIGURA 35 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 18, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, SEM RAÇA DEFINIDA, 17 ANOS, FICHA CLÍNICA 484/06. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. FILME DE DIFÍCIL INTERPRETAÇÃO, NO QUAL SE VERIFICA NÓDULO INTERSTICIAL, SOBREPOSTO À REGIÃO DA CARINA, NO 6º ESPAÇO INTERCOSTAL

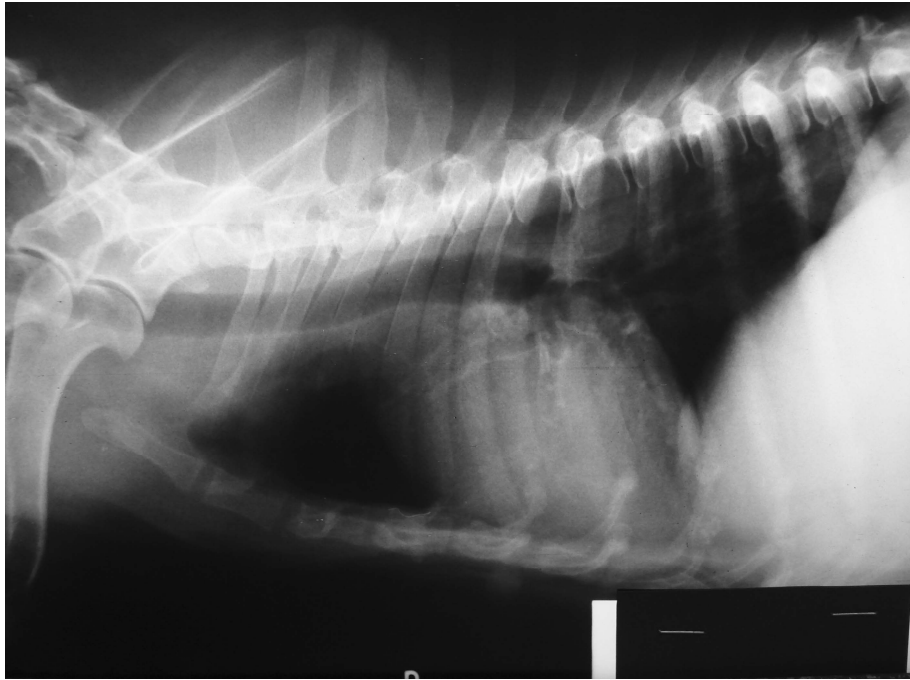


FIGURA 36 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 18, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 35. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. FILME DE DIFÍCIL INTERPRETAÇÃO. NÓDULO NÃO OBSERVADO NESTA PROJEÇÃO



FIGURA 37 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 18, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 35. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. FILME DE DIFÍCIL INTERPRETAÇÃO. PRESENÇA DE TRÊS NÓDULOS DE TAMANHOS VARIADOS, EM 9º ESPAÇO INTERCOSTAL ESQUERDO, ENTRE 9º E 11º ESPAÇO INTERCOSTAL DIREITO E, 14º ESPAÇO INTERCOSTAL DIREITO, ESTE ÚLTIMO FOI PINTADO COM MEIO DE CONTRASTE, PARA CONFIRMAÇÃO COMO NEOPLASIA MAMÁRIA EXTERNA

Nas figuras 38 e 39 estão ilustradas as imagens obtidas no exame radiográfico 30, realizado no tempo 1 (pré-operatório), de uma paciente, da raça Poodle, 10 anos, ficha clínica 2107/05. Este exame foi considerado negativo para a presença de metástases pelo observador 2. A imagem da radiografia torácica foi considerada dentro dos padrões da normalidade.

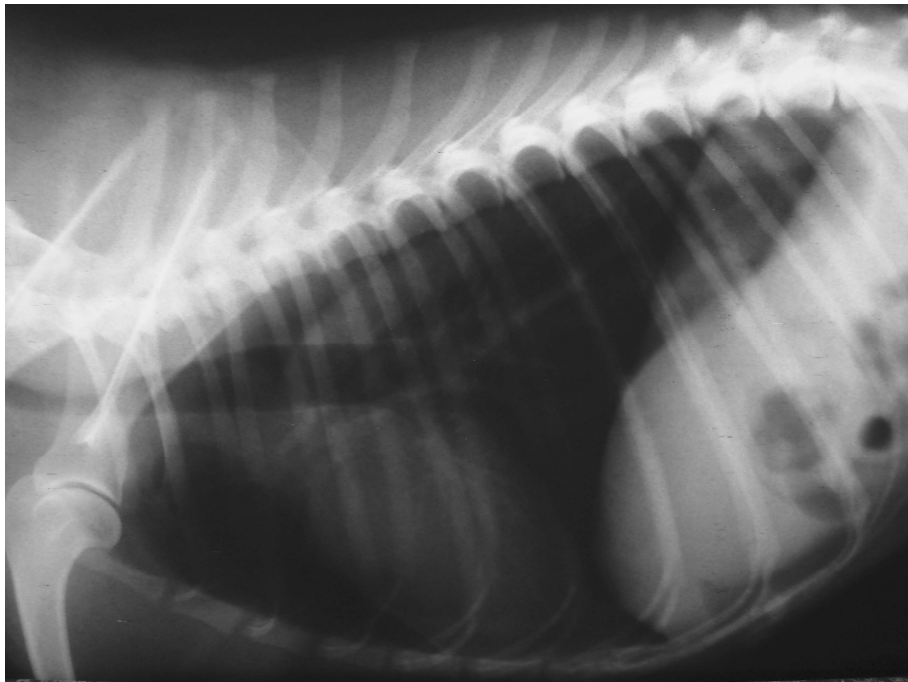


FIGURA 38 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 30, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, RAÇA POODLE, 10 ANOS, FICHA CLÍNICA 2107/05. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. A IMAGEM RADIOGRÁFICA TORÁCICA ESTÁ DENTRO DOS PADRÕES DA NORMALIDADE. NÃO HÁ EVIDÊNCIAS DE METÁSTASES PULMONARES



FIGURA 39 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 30, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 38. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. A IMAGEM RADIOGRÁFICA TORÁCICA ESTÁ DENTRO DOS PADRÕES DA NORMALIDADE. NÃO HÁ EVIDÊNCIAS DE METÁSTASES PULMONARES

Nas figuras 40 a 42 estão ilustradas as imagens obtidas do exame 44 realizado no tempo 2 (3 meses de pós-operatório) de uma paciente, sem raça definida, 11 anos, ficha clínica 1430/06. Este filme é representativo do quadro de efusão pleural.

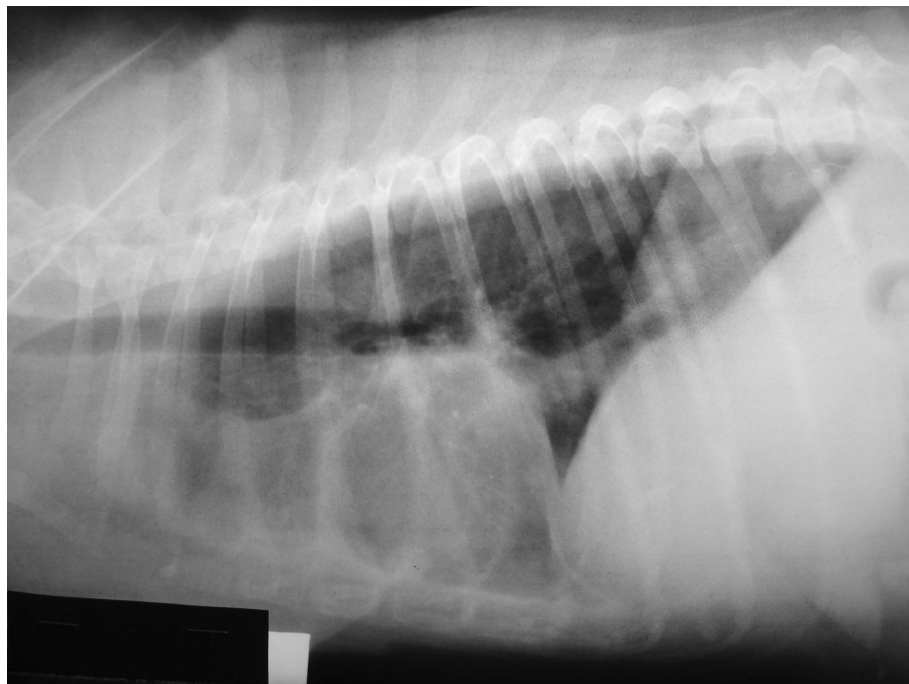


FIGURA 40 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 44, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DE UMA PACIENTE, SEM RAÇA DEFINIDA, 11 ANOS, FICHA CLÍNICA 1430/06. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL ESQUERDA. É POSSÍVEL A IDENTIFICAÇÃO DAS FISSURAS INTERLOBARES, OCORRE A PERDA DE DEFINIÇÃO DA BORDA CARDÍACA CRANIAL, CARACTERIZANDO QUADRO DE EFUSÃO PLEURAL, ASSOCIADO À PRESENÇA DE NÓDULOS DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES, NA PERIFERIA PULMONAR, EM LOBOS CAUDO-DORSAIS. FILME REPRESENTATIVO DE EFUSÃO PLEURAL ASSOCIADO A NÓDULOS DE METÁSTASES



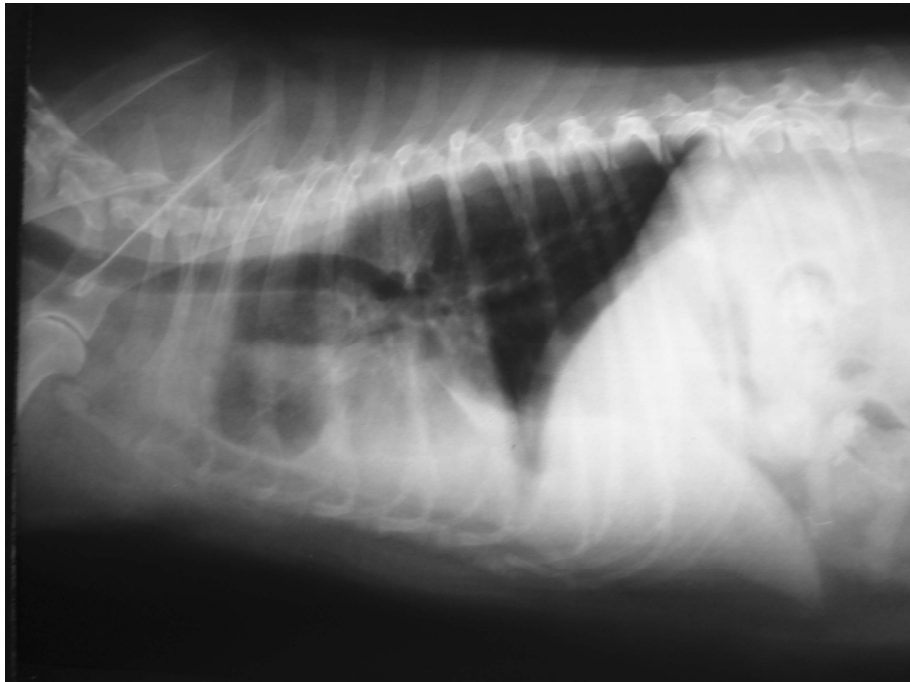


FIGURA 41 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 44, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 40. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. OBSERVA-SE A IDENTIFICAÇÃO DAS FISSURAS INTERLOBARES, PERDA DE DEFINIÇÃO DA BORDA CARDÍACA CRANIAL CARACTERIZANDO QUADRO DE EFUSÃO PLEURAL, ASSOCIADO À PRESENÇA DE NÓDULOS DE RADIOPACIDADE DE TECIDOS MOLES, NA PERIFERIA PULMONAR, EM LOBOS CAUDO-DORSAIS. FILME REPRESENTATIVO DE EFUSÃO PLEURAL ASSOCIADO A NÓDULOS DE METÁSTASES

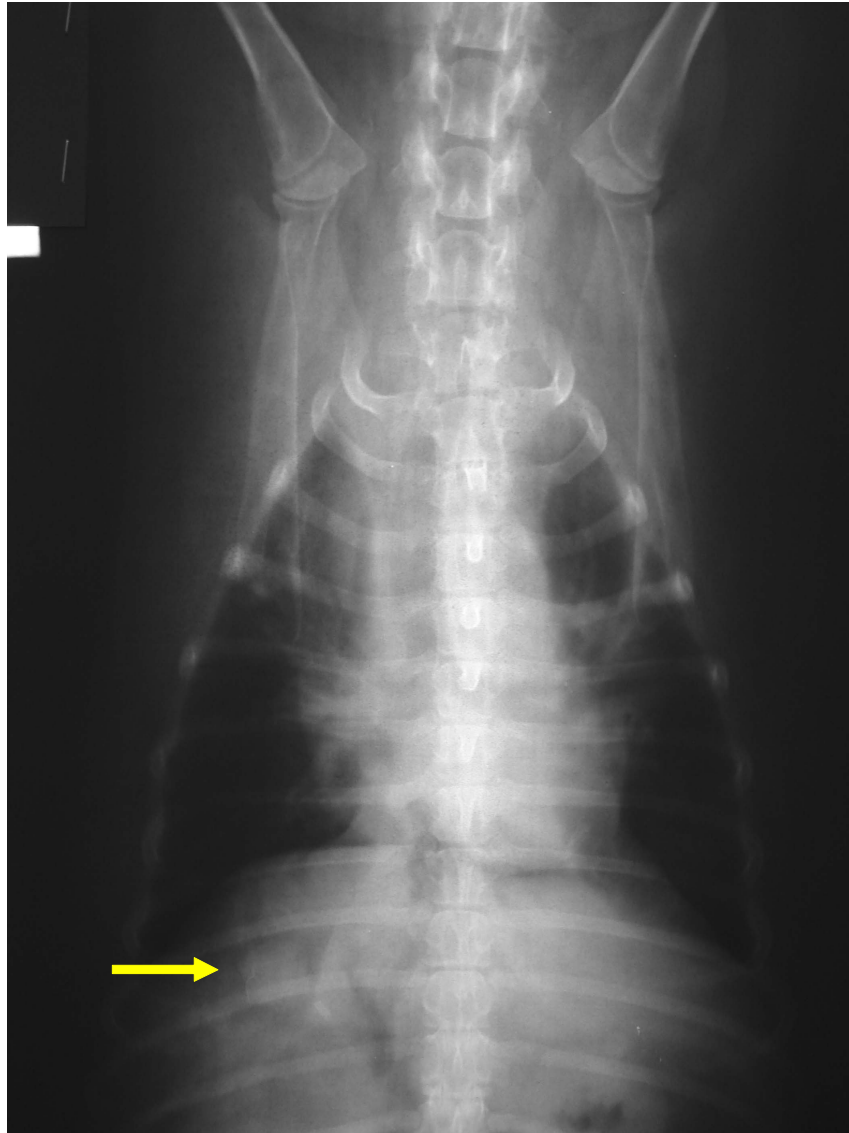


FIGURA 42 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 44, REALIZADO NO TEMPO 2 (3 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 40. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. VERIFICA-SE O AUMENTO DA RADIOPACIDADE ADJACENTE À SILHUETA CARDÍACA, CAUSANDO DIFICULDADE DE DEFINIÇÃO DE SUAS BORDAS, PRESENÇA DE NÓDULO DE APROXIMADAMENTE 2,0 CM DE DIÂMETRO EM PERIFERIA DE CAMPO PULMONAR CAUDAL DIREITO (SETA)

Nas figuras 43 a 45 estão ilustradas as imagens obtidas do exame 50, realizado no tempo 1 (pré-operatório) de uma paciente, sem raça definida, 8 anos, ficha clínica 645/06. Neste exame, observa-se maior dificuldade na diferenciação dos nódulos verdadeiros de mamas, visto que o animal possui tórax profundo, e que este nódulo mamário não foi pintado com contraste para diferenciá-lo de nódulos pulmonares. Esta cadela apresentava, no momento do exame, um grande tumor em mama torácica caudal direita. No exame radiográfico látero-lateral esquerdo (figura 43) observa-se nódulo de 3,0 cm de diâmetro, sobreposto à silhueta cardíaca, entre 5º e 6º espaço intercostal, que também é observado no exame ventro-dorsal (figura 45), na mesma localização. Para a perfeita análise foi necessário pintar o tumor de mama com meio de contraste radiográfico a base de sulfato de bário, confirmado-se então presença de metástase pulmonar. Identifica-se na projeção ventro-dorsal (figura 45) a massa externa, em porção caudal do filme radiográfico. O observador 2 considerou este filme radiográfico positivo para a presença de metástases.

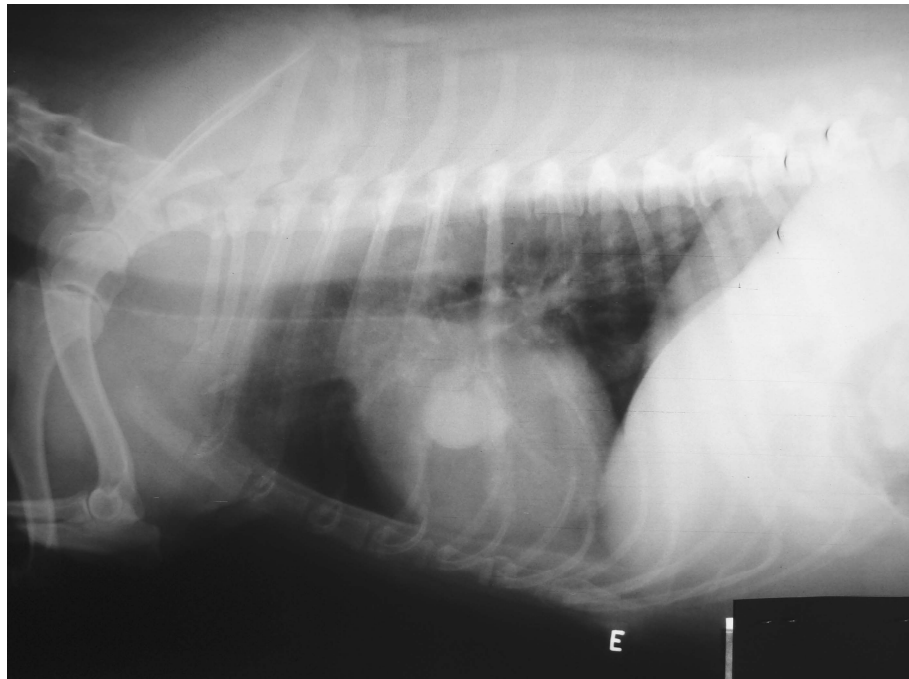


FIGURA 43 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 50, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA PACIENTE PRETA, SEM RAÇA DEFINIDA, 8 ANOS, FICHA CLÍNICA 645/06. OBSERVA-SE NÓDULO DE RADIOPAVIDADE DE TECIDOS MOLES COM APROXIMADAMENTE 3,0 CM DE DIÂMETRO, SOBREPOSTO À SILHUETA CARDÍACA, ENTRE 5º E 6º ESPAÇO INTERCOSTAL. A IMAGEM É COMPATÍVEL COM METÁSTASE PULMONAR



FIGURA 44 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 50, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 43. PROJEÇÃO LÁTERO-LATERAL DIREITA. NESTA PROJEÇÃO NÃO SE IDENTIFICA O NÓDULO PREVIAMENTE OBSERVADO NA PROJEÇÃO CONTRA-LATERAL (FIGURA 43)



FIGURA 45 - FOTOGRAFIA DA RADIOGRAFIA RELATIVA AO EXAME 50, REALIZADO NO TEMPO 1 (PRÉ-OPERATÓRIO) DA MESMA PACIENTE DA FIGURA 43. PROJEÇÃO VENTRO-DORSAL. CONFIRMA-SE A PRESENÇA DO NÓDULO PULMONAR ENTRE 5º E 6º ESPAÇO INTERCOSTAL DIREITO E, EXCLUÍ-SE A DÚVIDA RELACIONADA À PRESENÇA DA MASSA EXTERNA, OBSERVANDO-SE O AUMENTO DA RADIOPACIDADE DISFORME E LINEAR, PROVOCADO PELA APLICAÇÃO DO MEIO DE CONTRASTE RADIOGRÁFICO, NA MASSA MAMÁRIA, QUE ESTÁ LOCALIZADA NO LADO DIREITO, ENTRE 11º E 12º ESPAÇO INTERCOSTAL

Nos quadros 3, 4 e 5, estão descritas as características radiográficas observadas nos filmes considerados positivos para metástase pelo observador 2 (quadro 3); as características radiográficas observadas nos filmes considerados suspeitos para metástase pelo observador 2 (quadro 4) e ainda, a descrição dos exames com efusão pleural, de acordo com o observador 2 e os respectivos diagnósticos (quadro 5).

QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS OBSERVADAS NOS FILMES CONSIDERADOS POSITIVOS PARA METÁSTASE PELO OBSERVADOR 2, NO PRESENTE ESTUDO, DESENVOLVIDO NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007

<b>EXAME</b>	<b>FICHA CLÍNICA</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>PADRÃO PULMONAR</b>
4	902/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Intersticial focal
8	198/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado	Intersticial difuso
18	484/06	Sem exame	Interstício-bronquial difuso
25	634/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado, tumor mamário misto maligno	Interstício-bronquial focal
27	2009/05	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Interstício-bronquial difuso
28	247/06	Sem exame	Intersticial difuso
32	1179/06	Histopatológico: Pólipo fibroepitelial, hiperplasia mamária cística	Interstício-bronquial focal
40	585/06	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Intersticial difuso
44	1430/06	Sem exame	Intersticial focal
50	645/06	Sem exame	Intersticial difuso
54	631/06	Sem exame	Interstício-bronquial difuso
56	902/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Intersticial difuso
60	821/06	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Intersticial difuso

QUADRO 4 - CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS OBSERVADAS NOS FILMES CONSIDERADOS SUSPEITOS PARA METÁSTASE PELO OBSERVADOR 2, NO PRESENTE ESTUDO, DESENVOLVIDO NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007

EXAME	FICHA CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	PADRÃO PULMONAR
9	193/06	Sem exame	Bronquico-intersticial difuso
13	2018/05	Histopatológico: Adenoma	Interstício-bronquial focal
14	1030/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Intersticial difuso
15	860/05	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Interstício-bronquial difuso
21	860/05	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Interstício-bronquial difuso
23	716/06	Histopatológico: Fibrossarcoma	Intersticial difuso
38	280/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Interstício-vascular difuso
39	889/06	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Intersticial focal
42	634/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado, tumor mamário misto maligno	Intersticial focal
48	1511/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário complexo	Interstício-bronquial difuso
49	1466/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Bronquico-intersticial difuso
58	198/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado	Intersticial focal
61	1165/06	Sem exame	Intersticial difuso
66	634/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado, tumor mamário misto maligno	Intersticial difuso

QUADRO 5 - DESCRIÇÃO DOS EXAMES COM EFUSÃO PLEURAL E OS RESPECTIVOS DIAGNÓSTICOS, DE ACORDO COM O OBSERVADOR 2, OBSERVADOS NO PRESENTE ESTUDO, DESENVOLVIDO NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007

<b>EXAME</b>	<b>FICHA CLÍNICA</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>PRESENÇA DE METÁSTASE</b>
14	1030/06	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Suspeito
27	2009/05	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Sim
44	1430/06	Citologia líquido cavitário: : Neoplasia maligna origem epitelial	Sim
60	821/06	Citologia líquido cavitário: : Neoplasia maligna origem epitelial	Sim



## 4.2 ESTATÍSTICA ANALÍTICA

A análise estatística foi realizada comparando-se os resultados obtidos pelos diferentes observadores. O observador 1 (M.F.R.) é o observador com menor experiência na área de radiologia (1 ano) e foi treinado para a realização deste trabalho. O observador 2 (T.R.F.) é aquele com o maior tempo de experiência (11 anos) na área e, o observador 3 (U. T. I.) possui 5 anos de experiência em radiologia.

### 4.2.1 Teste *Kappa*

Os resultados obtidos pela análise estatística do teste *Kappa* estão descritos a seguir. Primeiramente serão descritos os valores obtidos sobre a concordância entre os três observadores e, então serão relatados os dados referentes à concordância entre o observador 1 e o observador 2, entre os observadores 1 e 3, e então entre os observadores 2 e 3.

#### 4.2.1.1 Presença de metástase

A presença de metástase foi avaliada de acordo com os dados presentes nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1), presença (categoria 2) e suspeita de metástase (categoria 3).

Quanto aos dados obtidos pelo teste *Kappa* neste estudo de concordância entre os observadores, pode-se concluir que, na categoria presença de metástases, os pesquisadores obtiveram maior concordância geral ( $k = 0,204$ ) no quesito ausência de metástases ( $k = 0,318$ ) do que em presença de metástases ( $k = 0,262$ ). Contudo, a concordância entre os observadores 2 e 3 foi leve ( $k = 0,335$ ) e melhor que a concordância entre os observadores 1 e 2 ( $k = 0,215$ ). A concordância entre os

observadores 1 e 3 foi pobre ( $k = 0,141$ ). Na tabela 6 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 6 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA PRESENÇA DE METÁSTASE

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Presença de Metástase</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,204	0,097-0,311	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,318	0,179-0,457	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,262	0,123-0,401	Concordância Leve
Categoria 3 (Suspeito)	0,020	-0,12-0,159	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	0,215	0,039-0,391	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,275	0,034-0,516	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,339	0,12-0,058	Concordância Leve
Categoria 3 (Suspeito)	0,059	-0,175-0,294	Sem concordância
Observadores 1 e 3			
Geral	0,141	-0,033-0,315	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,229	0,089-0,51	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,172	-0,054-0,398	Sem concordância
Categoria 3 (Suspeito)	-0,062	-0,275-0,152	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,335	0,176-0,494	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,486	0,279-0,693	Concordância Moderada
Categoria 2 (Sim)	0,325	0,147-0,503	Concordância Leve
Categoria 3 (Suspeito)	0,114	-0,119-0,347	Sem concordância

#### 4.2.1.2 Campos pulmonares

A avaliação dos campos pulmonares foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações em campos pulmonares (categoria 2).

A concordância geral para a categoria campos pulmonares foi leve ( $k = 0,336$ ) assim como para os observadores 1 e 3 ( $k = 0,29$ ) e 2 e 3 ( $k = 0,306$ ). Já para os observadores 1 e 2 a concordância foi moderada ( $k = 0,44$ ). Na tabela 7 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 7 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA CAMPOS PULMONARES

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( $k$ ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de $k$
<b>Campos Pulmonares</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,336	0,197-0,475	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,336	0,197-0,475	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,336	0,197-0,475	Concordância Leve
Observadores 1 e 2			
Geral	0,440	0,217-0,663	Concordância Moderada
Categoria 1 (Não)	0,440	0,217-0,663	Concordância Moderada
Categoria 2 (Sim)	0,440	0,217-0,663	Concordância Moderada
Observadores 1 e 3			
Geral	0,290	0,065-0,516	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,290	0,065-0,516	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,290	0,065-0,516	Concordância Leve
Observadores 2 e 3			
Geral	0,306	0,065-0,547	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,306	0,065-0,547	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,306	0,065-0,547	Concordância Leve

## 4.2.1.3 Quadro pulmonar

A avaliação do quadro pulmonar foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de padrões pulmonares, ou quadro pulmonar (categoria 2).

Para a categoria quadro pulmonar, a concordância geral ( $k = 0,336$ ), entre os observadores 1 e 3 ( $k = 0,29$ ) e entre 2 e 3 ( $k = 0,306$ ), foi leve. Já entre os observadores 1 e 2 a concordância foi moderada ( $k = 0,44$ ). Na tabela 8 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 8 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA QUADRO PULMONAR

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( $k$ ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de $k$
<b>Quadro Pulmonar</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,336	0,197-0,475	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,336	0,197-0,475	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,336	0,197-0,475	Concordância Leve
Observadores 1 e 2			
Geral	0,440	0,217-0,663	Concordância Moderada
Categoria 1 (Não)	0,440	0,217-0,663	Concordância Moderada
Categoria 2 (Sim)	0,440	0,217-0,663	Concordância Moderada
Observadores 1 e 3			
Geral	0,290	0,065-0,516	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,290	0,065-0,516	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,290	0,065-0,516	Concordância Leve
Observadores 2 e 3			
Geral	0,306	0,065-0,547	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,306	0,065-0,547	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,306	0,065-0,547	Concordância Leve

#### 4.2.1.4 Nódulos suspeitos

A avaliação da presença de nódulos suspeitos foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de nódulos suspeitos (categoria 2).

Neste trabalho, a análise estatística Kappa na categoria nódulos suspeitos, resultou em concordância leve entre os três observadores ( $k = 0,275$ ), entre os observadores 1 e 2 ( $k = 0,313$ ) e 2 e 3 ( $k = 0,397$ ). Não ocorreu concordância entre os observadores 1 e 3. Na tabela 9 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 9 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA NÓDULOS SUSPEITOS

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( $k$ ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de $k$
<b>Nódulos Suspeitos</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,275	0,135-0,414	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,275	0,135-0,414	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,275	0,135-0,414	Concordância Leve
Observadores 1 e 2			
Geral	0,313	0,073-0,554	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,313	0,073-0,554	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,313	0,073-0,554	Concordância Leve
Observadores 1 e 3			
Geral	0,146	-0,055-0,347	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,146	-0,055-0,347	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,146	-0,055-0,347	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,397	0,204-0,589	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,397	0,204-0,589	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,397	0,204-0,589	Concordância Leve

#### 4.2.1.5 Região lobar

A concordância geral para a presença de nódulos suspeitos em região lobar direita foi leve ( $k = 0,308$ ) e não ocorreu concordância entre os três observadores nas demais regiões lobares. Os observadores 1 e 2 concordaram de maneira leve quanto à presença de nódulos suspeitos em região lobar direita ( $k = 0,357$ ), região lobar dorsal ( $k = 0,253$ ), região lobar caudal ( $k = 0,267$ ) e não concordaram entre si quanto às demais regiões lobares. Já os observadores 1 e 3 discordaram entre si em todas as regiões, com exceção da região lobar direita, onde concordaram levemente ( $k = 0,285$ ). Agora, os observadores 2 e 3 concordaram levemente quanto à presença de nódulos suspeitos nas regiões lobares direita ( $k = 0,285$ ), esquerda ( $k = 0,298$ ), ventral ( $k = 0,377$ ), caudal ( $k = 0,214$ ) e intermédia ( $k = 0,298$ ). Apenas não concordaram nas regiões cranial e dorsal.

##### 4.2.1.5.1 Região lobar direita

A avaliação da presença de nódulos suspeitos na região lobar direita foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações nessa região (categoria 2). Na tabela 10, encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 10 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR DIREITA

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Nódulos Suspeitos Região Lobar Direita</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,308	0,168-0,447	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,308	0,168-0,447	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,308	0,168-0,447	Concordância Leve
Observadores 1 e 2			
Geral	0,357	0,115-0,598	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,357	0,115-0,598	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,357	0,115-0,598	Concordância Leve
Observadores 1 e 3			
Geral	0,285	0,081-0,488	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,285	0,081-0,488	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,285	0,081-0,488	Concordância Leve
Observadores 2 e 3			
Geral	0,285	0,081-0,488	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,285	0,081-0,488	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,285	0,081-0,488	Concordância Leve

## 4.2.1.5.2 Região lobar esquerda

A avaliação da presença de nódulos suspeitos na região lobar esquerda foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações nessa região (categoria 2). Na tabela 11, encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 11 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR ESQUERDA

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Nódulos Suspeitos Região Lobar Esquerda</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,127	-0,013-0,266	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,127	-0,013-0,266	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,127	-0,013-0,266	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	0,126	-0,11-0,363	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,126	-0,11-0,363	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,126	-0,11-0,363	Sem concordância
Observadores 1 e 3			
Geral	0,126	-0,245-0,147	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,126	-0,245-0,147	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,126	-0,245-0,147	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,298	0,126-0,47	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,298	0,126-0,47	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,298	0,126-0,47	Concordância Leve



## 4.2.1.5.3 Região lobar ventral

A avaliação da presença de nódulos suspeitos na região lobar ventral foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações nessa região (categoria 2). Na tabela 12 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 12 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR VENTRAL

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Nódulos Suspeitos Região Lobar Ventral</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,088	-0,051-0,227	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,088	-0,051-0,227	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,088	-0,051-0,227	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	-0,048	-0,289-0,194	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,048	-0,289-0,194	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,048	-0,289-0,194	Sem concordância
Observadores 1 e 3			
Geral	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,377	0,141-0,613	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,377	0,141-0,613	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,377	0,141-0,613	Concordância Leve

## 4.2.1.5.4 Região lobar dorsal

A avaliação da presença de nódulos suspeitos na região lobar dorsal foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações nessa região (categoria 2). Na tabela 13 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 13 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR DORSAL

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Nódulos Suspeitos Região Lobar Dorsal</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,069	-0,071-0,208	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,069	-0,071-0,208	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,069	-0,071-0,208	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	0,253	0,038-0,469	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,253	0,038-0,469	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,253	0,038-0,469	Concordância Leve
Observadores 1 e 3			
Geral	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	-0,042	-0,268-0,184	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,042	-0,268-0,184	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,042	-0,268-0,184	Sem concordância

## 4.2.1.5.5 Região lobar cranial

A avaliação da presença de nódulos suspeitos na região lobar cranial foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações nessa região (categoria 2). Na tabela 14 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 14 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR CRANIAL

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Nódulos Suspeitos Região Lobar Cranial</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	-0,037	-0,176-0,103	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,037	-0,176-0,103	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,037	-0,176-0,103	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Observadores 1 e 3			
Geral	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,038	-0,274-0,198	Sem concordância

## 4.2.1.5.6 Região lobar caudal

A avaliação da presença de nódulos suspeitos na região lobar caudal foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações nessa região (categoria 2). Na tabela 15 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 15 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR CAUDAL

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Nódulos Suspeitos Região Lobar Caudal</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,127	-0,013-0,266	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,127	-0,013-0,266	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,127	-0,013-0,266	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	0,267	0,039-0,494	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,267	0,039-0,494	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,267	0,039-0,494	Concordância Leve
Observadores 1 e 3			
Geral	-0,028	-0,165-0,109	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,028	-0,165-0,109	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,028	-0,165-0,109	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,214	0,009-0,42	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,214	0,009-0,42	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,214	0,009-0,42	Concordância Leve

## 4.2.1.5.7 Região lobar intermédia

A avaliação da presença de nódulos suspeitos na região lobar intermédia foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de alterações nessa região (categoria 2). Na tabela 16 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 16 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA REGIÃO LOBAR INTERMÉDIA

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Nódulos Suspeitos Região Lobar Intermédia</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,078	-0,062-0,217	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,078	-0,062-0,217	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,078	-0,062-0,217	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	-0,053	-0,225-0,119	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,053	-0,225-0,119	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,053	-0,225-0,119	Sem concordância
Observadores 1 e 3			
Geral	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,031	-0,273-0,21	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,298	0,126-0,47	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,298	0,126-0,47	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,298	0,126-0,47	Concordância Leve

#### 4.2.1.6 Mediastino

Na avaliação do mediastino quanto à presença de linfonodomegalia em suas porções cranial, média e caudal, pode-se dizer que a concordância geral em relação à porção cranial foi leve ( $k = 0,326$ ), não houve concordância na porção medial e ocorreu total concordância na porção caudal ( $k = 1,0$ ). Os observadores 1 e 2 concordaram moderadamente na região cranial ( $k = 0,569$ ), não concordaram na porção média do mediastino e concordaram totalmente na porção caudal ( $k = 1,0$ ). Os observadores 1 e 3 apenas concordaram totalmente na porção caudal ( $k = 1,0$ ) e discordaram entre si nas porções cranial e média do mediastino. Os observadores 2 e 3 concordaram levemente quanto aos achados no mediastino cranial ( $k = 0,247$ ), não concordaram entre si na avaliação do mediastino médio, e também concordaram totalmente quanto ao mediastino caudal ( $k = 1,0$ ).

##### 4.2.1.6.1 Linfonodomegalia cranial

A avaliação do mediastino quanto à presença de aumento de linfonodos craniais foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de linfonodomegalia (categoria 2). Na tabela 17, encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 17 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA LINFONODOMEGALIA CRANIAL

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Mediastino Linfonodomegalia Cranial</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,326	0,187-0,465	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,326	0,187-0,465	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,326	0,187-0,465	Concordância Leve
Observadores 1 e 2			
Geral	0,569	0,333-0,804	Concordância Moderada
Categoria 1 (Não)	0,569	0,333-0,804	Concordância Moderada
Categoria 2 (Sim)	0,569	0,333-0,804	Concordância Moderada
Observadores 1 e 3			
Geral	0,172	-0,054-0,398	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,172	-0,054-0,398	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,172	-0,054-0,398	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,247	0,008-0,485	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,247	0,008-0,485	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,247	0,008-0,485	Concordância Leve

## 4.2.1.6.2 Linfonodomegalia médio

A avaliação do mediastino quanto à presença de aumento de linfonodos na região média foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de linfonodomegalia (categoria 2). Na tabela 18 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 18 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA LINFONODOMEGALIA MÉDIO

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Mediastino Linfonodomegalia Médio</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	-0,021	-0,16-0,119	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,021	-0,16-0,119	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,021	-0,16-0,119	Sem concordância
Observadores 1 e 2			
Geral	-0,023	.	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,023	.	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,023	.	Sem concordância
Observadores 1 e 3			
Geral	-0,015	.	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,015	.	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,015	.	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	-0,023	-0,231-0,184	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,023	-0,231-0,184	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,023	-0,231-0,184	Sem concordância



## 4.2.1.6.3 Linfonodomegalia caudal

A avaliação do mediastino quanto à presença de aumento de linfonodos na região caudal foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de linfonodomegalia (categoria 2). Na tabela 19, encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 19 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA LINFONODOMEGALIA CAUDAL

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Mediastino Linfonodomegalia Caudal</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Observadores 1 e 2			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Observadores 1 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Observadores 2 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total

#### 4.2.1.7 Espaço pleural

No estudo do espaço pleural, em relação à avaliação da presença de efusão pleural, a concordância geral ( $k = 0,895$ ), entre os observadores 1 e 2 ( $k = 0,849$ ) e entre 2 e 3 ( $k = 0,849$ ) foi quase perfeita. Já a concordância entre os observadores 1 e 3 foi total ( $k = 1,0$ ).

Na visualização de incisuras lobares, houve total concordância ( $k = 1,0$ ) entre os três observadores e entre cada um deles. O mesmo ocorreu para a categoria presença de pneumotórax.

##### 4.2.1.7.1 Efusão pleural

A avaliação do espaço pleural quanto à presença de efusão pleural foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de acúmulo de líquido em cavidade torácica (categoria 2). Na tabela 20, encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 20 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA EFUSÃO PLEURAL

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Espaço Pleural Efusão</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,895	0,755-1,0	Concordância Quase Perfeita
Categoria 1 (Não)	0,895	0,755-1,0	Concordância Quase Perfeita
Categoria 2 (Sim)	0,895	0,755-1,0	Concordância Quase Perfeita
Observadores 1 e 2			
Geral	0,849	0,611-1,0	Concordância Quase Perfeita
Categoria 1 (Não)	0,849	0,611-1,0	Concordância Quase Perfeita
Categoria 2 (Sim)	0,849	0,611-1,0	Concordância Quase Perfeita
Observadores 1 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,0	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,0	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,0	Concordância Total
Observadores 2 e 3			
Geral	0,849	0,611-1,0	Concordância Quase Perfeita
Categoria 1 (Não)	0,849	0,611-1,0	Concordância Quase Perfeita
Categoria 2 (Sim)	0,849	0,611-1,0	Concordância Quase Perfeita

## 4.2.1.6.2 Observação de incisuras lobares

A avaliação do espaço pleural quanto à observação de incisuras lobares foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença da observação (categoria 2). Na tabela 21 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 21 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA OBSERVAÇÃO DE INCISURAS LOBARES

Categoria	Valor de <i>Kappa</i> ( <i>k</i> ) 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Espaço Pleural Observação de Incisuras Lobares</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Observadores 1 e 2			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Observadores 1 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Observadores 2 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total

## 4.2.1.7.3 Pneumotórax

A avaliação do espaço pleural quanto à presença de pneumotórax foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença da visualização (categoria 2). Na tabela 22 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 22 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA PNEUMOTÓRAX

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Espaço Pleural Pneumotórax</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,861-1,00	Concordância Total
Observadores 1 e 2			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Observadores 1 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Observadores 2 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total

#### 4.2.1.8 Vértex torácicas, costelas e esterno

No estudo de vértebras torácicas, costelas e esterno, a avaliação da presença de osteólise resultou em concordância geral moderada ( $k = 0,408$ ), concordância leve entre os observadores 1 e 2 ( $k = 0,316$ ) e 2 e 3 ( $k = 0,316$ ), e para os observadores 1 e 3 houve concordância total ( $k = 1,0$ ). A concordância geral para presença de proliferação óssea foi substancial ( $k = 0,734$ ) assim como para os observadores 1 e 2 ( $k = 0,743$ ), para 1 e 3 ( $k = 0,663$ ), e para 2 e 3 ( $k = 0,798$ ).

##### 4.2.1.8.1 Osteólise

A avaliação das vértebras torácicas, costelas e esterno quanto à presença de osteólise foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de lise óssea (categoria 2). Na tabela 23, encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 23 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA OSTEÓLISE

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Vértebras Torácicas/Costelas/Esterno Osteólise</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,408	0,268-0,547	Concordância Moderada
Categoria 1 (Não)	0,408	0,268-0,547	Concordância Moderada
Categoria 2 (Sim)	0,408	0,268-0,547	Concordância Moderada
Observadores 1 e 2			
Geral	0,316	0,14-0,492	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,316	0,14-0,492	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,316	0,14-0,492	Concordância Leve
Observadores 1 e 3			
Geral	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 1 (Não)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Categoria 2 (Sim)	1,000	0,759-1,00	Concordância Total
Observadores 2 e 3			
Geral	0,316	0,14-0,492	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,316	0,14-0,492	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,316	0,14-0,492	Concordância Leve

## 4.2.1.8.2 Proliferação

A avaliação das vértebras torácicas, costelas e esterno quanto à presença de proliferação óssea foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de lise óssea (categoria 2). Na tabela 24 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 24 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA PROLIFERAÇÃO

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Vértebras Torácicas/Costelas/Esterno Proliferação</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,734	0,595-0,874	Concordância Substancial
Categoria 1 (Não)	0,734	0,595-0,874	Concordância Substancial
Categoria 2 (Sim)	0,734	0,595-0,874	Concordância Substancial
Observadores 1 e 2			
Geral	0,743	0,501-0,984	Concordância Substancial
Categoria 1 (Não)	0,743	0,501-0,984	Concordância Substancial
Categoria 2 (Sim)	0,743	0,501-0,984	Concordância Substancial
Observadores 1 e 3			
Geral	0,663	0,422-0,903	Concordância Substancial
Categoria 1 (Não)	0,663	0,422-0,903	Concordância Substancial
Categoria 2 (Sim)	0,663	0,422-0,903	Concordância Substancial
Observadores 2 e 3			
Geral	0,798	0,557-1,0	Concordância Substancial
Categoria 1 (Não)	0,798	0,557-1,0	Concordância Substancial
Categoria 2 (Sim)	0,798	0,557-1,0	Concordância Substancial



## 4.2.1.9 Aumento cardíaco

A avaliação do coração quanto à presença de aumento de volume foi realizada de acordo com os dados obtidos nas fichas de avaliação, preenchidas por cada observador, conforme a ausência (categoria 1) e presença de cardiomegalia (categoria 2).

Na avaliação do aumento cardíaco a concordância foi pobre entre os três observadores ( $k = 0,146$ ) e leve entre os observadores 2 e 3 ( $k = 0,387$ ). Não houve concordância entre os observadores 1 e 2 e, 1 e 3. Na tabela 25 encontram-se os dados representativos da análise de concordância *Kappa* para esta categoria.

TABELA 25 - TABELA DOS DADOS REPRESENTATIVOS DA ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA *Kappa* PARA A CATEGORIA AUMENTO CARDÍACO

Categoria	Valor de <i>Kappa(k)</i> 95%	Intervalo de Confiança	Interpretação do Valor de <i>k</i>
<b>Aumento Cardíaco</b>			
Observadores 1, 2 e 3			
Geral	0,146	0,007-0,285	Concordância Pobre
Categoria 1 (Não)	0,146	0,007-0,285	Concordância Pobre
Categoria 2 (Sim)	0,146	0,007-0,285	Concordância Pobre
Observadores 1 e 2			
Geral	0,111	-0,116-0,339	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	0,111	-0,116-0,339	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	0,111	-0,116-0,339	Sem concordância
Observadores 1 e 3			
Geral	-0,009	-0,241-0,223	Sem concordância
Categoria 1 (Não)	-0,009	-0,241-0,223	Sem concordância
Categoria 2 (Sim)	-0,009	-0,241-0,223	Sem concordância
Observadores 2 e 3			
Geral	0,387	0,146-0,628	Concordância Leve
Categoria 1 (Não)	0,387	0,146-0,628	Concordância Leve
Categoria 2 (Sim)	0,387	0,146-0,628	Concordância Leve

#### 4.2.2 Teste ANOVA

O teste estatístico ANOVA foi utilizado para avaliar a concordância interobservadores em relação à categoria Escore Cardiovertebral, cujos dados foram obtidos a partir das fichas de avaliação preenchidas por cada observador.

A média de ECV do observador 1 foi 10,549 vértebras, com desvio padrão de 1,888. A média de ECV do observador 2 foi 9,729 vértebras, com desvio padrão de 0,76. A média de ECV do observador 3 foi 9,958 vértebras, com desvio padrão de 1,241.

A comparação entre as médias de ECV dos observadores 1 e 2 foi significativamente diferente ( $P=0,0011$ ). Igualmente, a comparação entre as médias dos observadores 1 e 3 também foi estatisticamente significativa ( $P=0,0166$ ). Já a comparação entre os observadores 2 e 3 não demonstrou diferença significativa.

#### 4.2.3 Teste de esfericidade de Bartlett

O teste de esfericidade de Bartlett foi utilizado para avaliar a força de relação entre a experiência dos observadores e os resultados de escore cardiovertebral. O teste demonstrou forte correlação entre o valor do escore cardiovertebral atribuído e a quantidade de anos de exercício profissional dos observadores ( $P=0,0064$ ).

## 5 DISCUSSÃO

Neste trabalho observamos a incidência de 73% de neoplasias de mama malignas e 27% de neoplasias benignas, dentre as quais 50% eram adenocarcinomas mamários, 19% adenomas mamários, 16% citologias compatíveis com neoplasias mamárias malignas, 3% tumores mamários mistos malignos, 3% hiperplasia mamária multifocal leve, 3% pólipos fibroepiteliais, 3% fibrossarcomas e 3% mastocitomas grau II. Os dados obtidos neste estudo foram diferentes, quando comparados com os autores citados abaixo, que descrevem uma ocorrência de, aproximadamente, 50% dos tumores mamários caninos como benignos, 4% como sarcomas, 4% como carcinomas inflamatórios e 42% como adenocarcinomas (MORRISON, 1998; JONES *et al.*, 2000; RUTTEMAN *et al.*, 2001).

Esta diferença ocorreu, provavelmente, devido a um ou mais dos seguintes fatores: 1) Número restrito de animais estudados, uma vez que este estudo foi prospectivo e ocorreu em apenas um ano de acompanhamento destes pacientes junto à rotina clínica médica do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná; 2) Diferenças reais presentes na população de cães estudados.

Trinta por cento das cadelas estudadas não sofreram intervenção cirúrgica. Alguns destes animais não foram operados por que já possuíam sinais de metástases no exame radiográfico pré-operatório, situação em que optou-se pela não-intervenção. Outras possíveis causas de não-intervenção nestes animais, poderiam ser: à falta de conscientização do proprietário a respeito da afecção mamária e ainda, não entendimento da progressão da doença e dos benefícios do tratamento.

A idade média dos animais estudados foi 9,7 anos, variando de 4 a 17 anos, dados que são condizentes com os resultados de outros autores, que relataram que a idade média para o diagnóstico de neoplasia mamária em cães é de 10 a 12 anos de idade, variando desde 2 até 17 anos (KITCHELL e LOAR, 1997; SORENMO, 2003). Constatou-se o valor da moda e da mediana em 7 anos. Essas medidas são, talvez, mais confiáveis que a média de idade, devido ao fato de não serem afetadas por valores extremos de idade, ou seja, a idade crítica real para o diagnóstico de neoplasias mamárias é de 7 anos de idade, visto que essa idade ocorre com maior

freqüência na população estudada. Vale lembrar que é consenso que os cães atingem a senilidade ao redor dos 7 anos de idade.

Quanto aos dados obtidos pelo teste *Kappa* neste estudo de concordância entre os observadores, pode-se concluir que, na categoria presença de metástases, os pesquisadores obtiveram maior concordância no quesito ausência de metástases. Isto ocorreu, provavelmente, porque nestes exames radiográficos, os filmes não apresentam nenhum tipo de alteração radiográfica, não confundindo o radiologista quanto a possíveis doenças que possam levar o aumento da opacificação e, desta forma, suspeitar de metástases.

A variação de concordância geral para a categoria campos pulmonares e quadro pulmonar pode ser decorrente de diversos fatores, como o treinamento dos observadores, e anos de experiência na área, como já demonstrado na presente pesquisa pelo teste de esfericidade de Bartlett. O treinamento do observador 1 foi realizado pelo observador 2, fato que leva à maior concordância entre estes indivíduos. Já o treinamento do observador 3 difere dos outros observadores, levando a menor concordância entre eles. Agora, o fator anos de experiência favorece a concordância entre os observadores 2 e 3, que são mais experientes, mas em contrapartida os observadores 1 e 3 possuem menos que o dobro da experiência do observador 2. Ou seja, pode-se dizer, neste estudo, que a forma e o tipo de treinamento, sem dúvida, interferem na análise dos filmes radiográficos.

Como citado por SUTER (1977), a decisão mais importante na fase analítica da interpretação radiográfica é julgar se a radiografia é normal ou anormal. Para determinar se os achados estão entre os limites da normalidade, o observador deve ser familiarizado com a anatomia radiográfica do tórax e com o órgão ou estruturas sob estudo. Este conhecimento inclui o entendimento completo das muitas variações anatômicas e artefatos técnicos, observados entre as espécies, entre as raças e entre os indivíduos. Certamente, este conhecimento é apenas adquirido pela experiência e estudo sistemático da anatomia normal. Acreditamos assim como outros pesquisadores que tal efeito se dá com a qualidade e quantidade de treinamento, método de ensino e sistematização do ensino da radiologia.

Os dados desta pesquisa confirmam o descrito por POTCHEN *et al.* (2000) e BERRY *et al.* (2007) que relatam que o reconhecimento de alterações radiográficas é baseado em entendimento consolidado da aparência radiográfica normal. A avaliação radiográfica pulmonar pode ser frustrante devido à baixa confiança na

distinção do normal e do anormal e ainda na discriminação entre os vários padrões pulmonares. Estes desafios podem ser superados com a experiência e com abordagem organizada à interpretação radiográfica (BERRY *et al.*, 2007).

O treinamento também otimiza o tempo necessário para a interpretação radiográfica. Os exames radiográficos nos quais se esperam encontrar lesões simples como nódulos pulmonares podem ser avaliados com acurácia e velocidades marcantes. CARMODY *et al.* (1980) relatam que 0,3 segundos de avaliação foram suficientes para detecção de 85% dos nódulos quando estes eram diretamente visíveis. Exames radiográficos de anormalidades complexas, entretanto, pedem consideravelmente maior tempo de observação e, devem ser analisados sem determinação de tempo máximo para avaliação. Entretanto, a análise de tempo de leitura dos filmes radiográficos não foi estudada no presente trabalho.

Concorda-se com CARMODY *et al.*, (1980) que o treinamento e a experiência podem aumentar o conhecimento do observador a respeito dos critérios que aumentam a diferenciação dos alvos de pesquisa, por exemplo, lesões, de aspectos combinados que lembram alvos, mas são de fato, artefatos. Além disso, os observadores são mais inclinados a reconhecer e interpretar propriamente anormalidades quando estão familiarizados com aspectos distintos do objetivo do estudo (por exemplo, nódulo), as estruturas adjacentes, artefatos estruturais (costelas e vasos sanguíneos) e artefatos não estruturais (opacificações retículo-intersticiais como sub ou superexposição, e processamento).

Também é importante o bom treinamento em estratégias de pesquisa, como análise sistemática de todas as estruturas torácicas e, estruturação das áreas e características da radiografia que merecem atenção especial devido a diferentes circunstâncias. Estas medidas reduzem o número de erros devido à falha em pesquisar as áreas de maior incidência de lesões, ou seja, com uma maior incidência de lesão, sendo que o conhecimento prévio destas regiões se dá pelas perfeitas bases do treinamento radiológico. SWENSSON *et al.* (1977) demonstraram que o número de erros por omissão pode ser reduzido ao forçar a atenção do radiologista a áreas específicas do filme radiográfico. Entretanto, uma pesquisa focada desta forma pode aumentar a tendência do observador em relatar aspectos duvidosos como achados positivos. Cabe salientar, que a pesquisa de metástases deve ser implementada de forma sistemática em rotina clínica, principalmente levando se em consideração observadores novatos.

Pode-se notar, neste trabalho, que o grau e o tipo de treinamento interferem na leitura de um filme radiográfico torácico, quando na suspeita de metástases. Essa interferência de treinamento foi recentemente mencionada por LAMB *et al.* (2007), que realizaram estudo com o objetivo de identificar as dificuldades que os estudantes de medicina veterinária apresentavam na interpretação radiográfica, visando a melhoria do ensino da radiologia. Ao analisarem os erros cometidos pelos estudantes na interpretação radiográfica, concluíram que os estudantes tinham mais facilidade em identificar os exames anormais, ou seja, os padrões de normalidade são mentalmente formados, com estudo, e com tempo e tipo de treinamento.

Concorda-se então com, LAMB *et al.* (2007), que citam que os erros cometidos pelos estudantes na interpretação radiográfica poderiam ser influenciados por experiências vividas no início do curso, em que anormalidades sutis e fáceis seriam discutidas e relacionadas no início do treinamento radiológico.

Neste estudo, a análise estatística Kappa na categoria nódulos suspeitos, resultou em concordância leve entre os três observadores ( $k = 0,275$ ), entre os observadores 1 e 2 ( $k = 0,313$ ) e 2 e 3 ( $k = 0,397$ ). Não ocorreu concordância entre os observadores 1 e 3. A região acometida pelo nódulo não teve influência nessa baixa concordância, apesar da literatura mencionar que nódulos periféricos são mais fáceis de serem detectados, do que aqueles sobrepostos à áreas peri-hilares (mediastinais). A concordância geral para a presença de nódulos suspeitos em região lobar direita foi leve e não ocorreu concordância entre os três observadores nas demais regiões lobares. Nota-se com estes resultados que, em algumas regiões torácicas, ocorre uma maior discordância entre os leitores. Provavelmente isto se deve a pressa na leitura ou ao esquecimento da observação de regiões mais periféricas, como as porções mais craniais e dorsais. Existe tendência dos radiologistas em observar as áreas mais centrais do pulmão, o que leva a necessidade de policiamento do indivíduo e, sistematização da leitura radiográfica, na tentativa de evitar a ocorrência destas falhas. Percebe-se este erro com maior frequência em radiologistas em treinamento, ou realmente pela intensidade de trabalho dentro de uma rotina de interpretações radiográficas. Ou seja, provavelmente, quanto maior o número de exames a serem realizados, e dependendo do horário (final de tarde), acredita-se que ocorra aumento na incidência de falhas de observação.

Quando se trata de reconhecimento dos padrões pulmonares, existem vários aspectos a serem considerados. Inicialmente, certas doenças geralmente afetam múltiplas regiões do pulmão, e assim, não necessariamente ocorrerá apenas um tipo de padrão pulmonar. Além disso, a presença de padrão pulmonar não implica em doença. Por exemplo, todos os padrões alveolares não são desencadeados por pneumonias. Os observadores iniciantes estão tão ansiosos em diagnosticar os padrões pulmonares que podem esquecer de considerar a radiografia como normal. Apesar de todos os paradigmas a respeito do reconhecimento de padrões pulmonares, a primeira decisão a ser tomada deve ser avaliar se o pulmão é normal. Geralmente é mais difícil considerar um pulmão normal que identificar o padrão pulmonar presente, devido aos múltiplos fatores não relacionados à doença que afetam a aparência radiográfica pulmonar. Alguns destes fatores são: técnica radiográfica, sedação do animal, posicionamento do paciente e direcionamento do diagnóstico (BERRY *et al.*, 2007), sendo que, estas dificuldades foram também percebidas por esta pesquisa.

A caracterização dos padrões pulmonares foi descrita por SUTER (1984) na tentativa de auxiliar a identificação das doenças pulmonares e estreitar a lista de diagnósticos diferenciais. Todavia, esta caracterização é de difícil descrição e definição até mesmo por radiologistas mais experientes, principalmente quando no mesmo paciente encontram-se mais de um quadro pulmonar, como por exemplo: interstício-bronquial. Talvez, este fator também explica que, em parte, a baixa concordância na definição dos padrões radiográficos pulmonares pelos diferentes observadores deste trabalho.

Estas dificuldades, mencionadas anteriormente, também foram observadas neste estudo, influenciando sem dúvida a análise, nos diferentes graus e na baixa concordância entre os observadores, em relação à identificação dos padrões pulmonares. Entretanto, no presente trabalho, verificou-se moderada concordância entre os observadores 1 e 2 na detecção da presença de padrões pulmonares. Houve correlação de treinamento entre dois radiologistas, (o de menor e o de maior experiência). Desta forma, acredita-se que, realmente, a forma de treinamento pode influenciar na categorização dos padrões radiográficos anormais dentro dos campos pulmonares.

O padrão pulmonar intersticial pode ser estruturado ou nodular e, não-estruturado. O padrão estruturado é produzido por nódulos, ou massas pulmonares.

Concorda-se com BERRY *et al.* (2007) que os nódulos ou massas são relativamente fáceis de identificar devido às discretas margens criadas pela interface com o pulmão aerado. Os locais mais fáceis para pesquisar nódulos pulmonares são, na periferia pulmonar, ou acima do coração e diafragma. Neste estudo, não houve diferenciação entre os baixos graus de concordância a respeito dos nódulos em relação aos locais pulmonares acometidos. Todavia, sabe-se que lesões peri-hilares são mais difíceis de serem detectadas, devido à complexidade das estruturas anatômicas presentes nesta região.

BERRY *et al.* (2007) comentam também que os vasos pulmonares em cortes transversais podem mimetizar nódulos pulmonares. Essa distinção é importante por motivos óbvios. Os vasos pulmonares, normalmente, estão situados adjacentes aos brônquios, podendo, também, apresentar uma “cauda” conectada, pois parte do vaso está projetado lateralmente. Realmente, observa-se na rotina clínica da leitura do exame radiográfico grande dificuldade nesta distinção entre vasos e nódulos, principalmente se o radiologista tem treinamento restrito.

As massas superficiais da parede torácica, como ectoparasitas ou mamilos, também podem ser interpretadas erroneamente como nódulos pulmonares. Verificou-se neste estudo que há grande dificuldade desta distinção, quando na observação subsequente dos filmes radiográficos (em diferentes tempos), pois, quando o paciente se encontra no serviço de radiologia, reexaminá-lo, pintar os mamilos ou áreas duvidosas, com meios de contraste, pode ser uma forma de diferenciação da lesão e, auxílio ao diagnóstico radiológico, exatamente como já descrito por outros autores que salientam esta dificuldade (BERRY *et al.*, 2007).

Esta pesquisa corrobora o que já fora relatado, já que, a presença de um nódulo mamário externo, influenciou na análise e na determinação da presença ou ausência da metástases, principalmente quando o radiologista não está acompanhando o paciente durante o exame. Por estes dados, verifica-se que é importantíssimo o acompanhamento do paciente pelo radiologista durante o exame. Sendo que, quando há dúvidas, o radiologista pode pintar o massa externa com meio de contraste, alterando a sua radiopacidade e, então, definindo se o nódulo é externo (mamário) ou metastático (BERRY *et al.*, 2007).

Os osteomas pulmonares são pequenos nódulos, bem definidos, que algumas vezes também são confundidos com metástases. Estas áreas de metaplasia encontram-se abaixo da pleura visceral, entre o interstício, em cães idosos. São



reconhecidos por serem de tamanho pequeno, geralmente menores que nódulos, sendo necessário o tamanho mínimo de 5 a 10 mm para a detecção de nódulos de tecido mole isolados. Tais osteomas são visíveis a este tamanho devido à mineralização. Os nódulos pulmonares patológicos raramente sofrem mineralização (BERRY *et al.*, 2007), sendo esta a característica que se avalia na diferenciação entre os nódulos e os osteomas propriamente ditos. Em consonância com BERRY *et al.* (2007), verifica-se que os osteomas dificultam a análise quanto à determinação de positividade e negatividade para metástases pulmonares. Sugere-se controles radiográficos para melhor definição dessa determinação.

De acordo com POTCHEN *et al.* (2000), QUEKEL *et al.* (2001) e BERRY *et al.*, (2007), apesar dos métodos para avaliação radiográfica pulmonar utilizados, o interpretador iniciante terá dificuldades em assimilar o conceito de padrões pulmonares e apenas com abordagem consistente e com a experiência de avaliar grande número de imagens, a proficiência na interpretação pulmonar irá melhorar. Esta conclusão é bem estabelecida neste estudo, no qual se observou baixa correlação (leve concordância) entre os radiologistas na identificação exata dos diferentes padrões radiográficos.

Diferentes autores já mencionaram que um fator determinante na identificação de um nódulo é a diferença de radiodensidade do nódulo, em relação à densidade adjacente. As lesões nodulares são melhor visualizadas contra um fundo luscente, como um pulmão bem inflado, que quando estão contra o fundo acinzentado do pulmão na expiração. Tanto a subexposição como a superexposição do filme diminuem a visualização dos nódulos. Nas radiografias laterais, o tecido pulmonar colapsado do hemitórax adjacente à mesa de exame radiográfico, ou a densidade alveolar obscurecem o nódulo e, impedem sua detecção, salientando que a técnica radiográfica é imprescindível na pesquisa de metástases.

Concorda-se com BERRY *et al.* (2007), que a presença de densidade nodular indistinta (padrões pulmonares infiltrativos), pode reduzir a distinção e o delineamento do nódulo pela redução do contraste radiográfico natural.

Outra dificuldade, é que os nódulos mal definidos podem ser encontrados em lesões de origem alveolar ou intersticial. Estes nódulos se infiltram no tecido pulmonar normal, dificultando a distinção do padrão normal. Estes aspectos foram descritos em casos de metástases com invasão linfática e, sem dúvida, também podem confundir o radiologista. Acredita-se que em tais casos clínicos, o mais

indicado seria a realização de técnicas imaginológicas mais avançadas, como a tomografia computadorizada.

Outro fator que pode influenciar na detecção de um nódulo pulmonar é o posicionamento do animal. Há diferença na observação da lesão pulmonar (massa ou infiltrado) dependendo se a lesão está no pulmão dependente ou independente. O pulmão dependente rapidamente se torna menos aerado, dessa maneira sua radiopacidade aumenta. O aumento da radiopacidade do pulmão dependente faz com que o pulmão forme silhueta com qualquer lesão pulmonar que possua radiopacidade de tecido mole. Lesões grandes, de 4 a 6 cm, no pulmão dependente podem ser invisíveis radiograficamente. Quando o decúbito lateral oposto é radiografado, o pulmão que era dependente rapidamente se torna aerado, fornecendo contraste à lesão e permitindo sua visualização (BERRY *et al.*, 2007). Desta forma, a acurácia para detecção de sombras diferentes dos nódulos pode ser maior ou menor, dependendo da extensão e natureza dessas sombras radiográficas. Todos estes fatores devem ser levados em conta quando na pesquisa de metástases, até porque, neste estudo, obteve-se exemplos clássicos de não visualização de um nódulo em determinada projeção, sendo este previamente identificado em outra projeção. Com base nesses fatores e na literatura consultada, verificou-se a real necessidade de exposição em três projeções radiográficas quando na pesquisa de metástases e, provavelmente, ao adotar estas medidas técnicas, reduz-se os erros falsos negativos.

Na avaliação do mediastino quanto à presença de aumento de volume de linfonodos em suas porções cranial, média e caudal, pode-se dizer que a concordância geral em relação à porção cranial foi leve ( $k = 0,326$ ), não houve concordância na porção medial e ocorreu total concordância na porção caudal ( $k = 1,0$ ). Os observadores 1 e 2 concordaram moderadamente na região cranial ( $k = 0,569$ ), não concordaram na porção média do mediastino e concordaram totalmente na porção caudal ( $k = 1,0$ ). Os observadores 1 e 3 apenas concordaram totalmente na porção caudal ( $k = 1,0$ ) e discordaram entre si nas porções cranial e média do mediastino. Os observadores 2 e 3 concordaram levemente quanto aos achados no mediastino cranial ( $k = 0,247$ ), não concordaram entre si na avaliação do mediastino médio, e também concordaram totalmente quanto ao mediastino caudal ( $k = 1,0$ ). Estes resultados devem ser em decorrência da dificuldade de avaliação do mediastino radiograficamente, principalmente em sua porção média, região em que

ocorre sobreposição de diversas estruturas anatômicas, de radiopacidades diferentes, como o coração e seus grandes vasos, traquéia em sua porção terminal, e esôfago torácico. Sem dúvida, outras técnicas de diagnóstico por imagem devem ser sugeridas na pesquisa de metástase nas regiões mediastinais, independentemente das correlações de concordância baixas, dentre estas técnicas incluem-se a tomografia computadorizada, que promove cortes seqüenciais, transversais, evitando o efeito de somação, e provavelmente aumentado a acurácia diagnóstica das metástases.

No estudo do espaço pleural, em relação à avaliação da presença de efusão pleural, a concordância geral ( $k = 0,895$ ), entre os observadores 1 e 2 ( $k = 0,849$ ) e entre 2 e 3 ( $k = 0,849$ ) foi quase perfeita. Já a concordância entre os observadores 1 e 3 foi total ( $k = 1,0$ ). Apesar da dificuldade em se determinar pequenas quantidades de fluido, quando presente, este é identificado devido ao seu aspecto característico. A imagem radiográfica de efusão pleural é bastante distinta, clássica e característica e, provavelmente, está muito bem definida na mente dos observadores, facilitando sua identificação mesmo para radiologistas em treinamento.

Na observação de incisuras lobares, houve total concordância ( $k = 1,0$ ) entre os três observadores e entre cada um deles. O mesmo ocorreu para a categoria presença de pneumotórax. Salienta-se que o exame radiográfico para análise da cavidade pleural é fácil, e extremamente importante, afinal uma das características de provável presença de metástases, devido à carcinomatose é a efusão pleural. A detecção desta lesão radiográfica é determinante no que tange a provável presença de metástases pulmonares, interferindo na conduta clínica do paciente.

No estudo de vértebras torácicas, costelas e esterno, avaliação da presença de osteólise resultou em concordância geral moderada ( $k = 0,408$ ), concordância leve entre os observadores 1 e 2 ( $k = 0,316$ ) e 2 e 3 ( $k = 0,316$ ), já para os observadores 1 e 3 houve concordância total ( $k = 1,0$ ). A concordância geral para presença de proliferação óssea foi substancial ( $k = 0,734$ ) assim como para os observadores 1 e 2 ( $k = 0,743$ ), para 1 e 3 ( $k = 0,663$ ), e para 2 e 3 ( $k = 0,798$ ). Assim como nas alterações da cavidade pleural, as identificações de alterações no arcabouço são menos complicadas de serem detectadas e interpretadas, pois possuem padrões clássicos. Apesar desta informação, nota-se, neste estudo, que pode ocorrer influência da variabilidade interpessoal, fator que altera a acurácia diagnóstica.

Na avaliação do aumento cardíaco a concordância foi pobre entre os três observadores ( $k = 0,146$ ) e leve entre os observadores 2 e 3 ( $k = 0,387$ ). Não houve concordância entre os observadores 1 e 2, e 1 e 3. Quanto à comparação entre as médias de ECV dos observadores, houve diferença significativa entre as médias de 1 e 2, e 1 e 3. Não houve diferença significativa entre as médias de 2 e 3. O teste de esfericidade de Bartlett demonstrou forte correlação entre o valor do ECV atribuído por cada um dos observadores e a quantidade de anos de exercício profissional. Talvez isto explique a variação observada nesta investigação.

Está técnica de mensuração cardíaca denominada Escore Cardiovertebral foi descrita por BUCHANAN e BÜCHELER (1995) e por LITSTER e BUCHANAN, (2000), na qual a largura e comprimento cardíacos na radiografia lateral é relacionado à largura do corpo vertebral. Acredita-se que a técnica pode fornecer critérios mais objetivos para a avaliação cardíaca. Entretanto, o escore cardiovertebral não deve substituir outras formas de avaliação do tamanho e forma cardíacos. De qualquer forma, outros autores discutem e relatam a não comprovação de maior acurácia do escore cardiovertebral em relação a outras formas subjetivas de avaliação de alterações cardíacas (LAMB *et al.*, 2000). Pode-se verificar que, apesar de se tratar de uma modalidade de mensuração, e tentativa de se obter maiores critérios de avaliação do tamanho cardíaco pelo exame radiográfico, houve baixa correlação de concordância entre os observadores. Fato que leva a uma reflexão sobre o verdadeiro valor desta mensuração. Acredita-se que a inexperiência do observador resulte em escolha equivocada do ponto de mensuração e da projeção utilizada na avaliação do ECV, sendo estes equívocos as prováveis causas das discrepâncias encontradas neste trabalho.

O presente estudo corrobora o que relataram FEIGIN *et al.* (2002) e LAMB *et al.* (2007) que a complexidade das estruturas anatômicas observadas no exame radiográfico influencia a acurácia do diagnóstico. A margem de erro é menor, ou a acurácia diagnóstica é substancialmente maior, na interpretação de radiografias de extremidades do que na interpretação de áreas corporais complexas como o tórax, em que muitas estruturas de radiodensidades, tamanhos, formas e funções amplamente diferentes estão sobrepostas entre si.

Problemas adicionais em relação à acurácia ocorrem devido aos movimentos contínuos do coração, com suas alterações em tamanho e forma à medida que o coração bate, ou também, por mudanças da radiodensidade pulmonar devido aos

movimentos respiratórios, sendo estes previamente mencionados e descritos por diversos pesquisadores, estes fatores sempre devem ser ressaltados quando na radiologia torácica, principalmente no que tange a exploração de metástases.

FEIGIN *et al.* (2002) e LAMB *et al.* (2007) relatam que pode ocorrer pouca retenção do conhecimento anatômico devido à distância entre o período de aprendizado da anatomia, no início do curso de medicina e, sua aplicabilidade prática, nas disciplinas de clínica médica. Estes fatores em conjunto com a forma de treinamento podem interferir na conduta clínica dos pacientes, sendo que devem ser mencionados e ressaltados. Deve-se explorar um re-treinamento do indivíduo na radiologia, quando nas disciplinas clínicas e dessa maneira, talvez, seja possível a redução da baixa concordância entre radiologistas veterinários, principalmente em relação àqueles que querem seguir na especialidade.

A relação entre a qualidade técnica de uma imagem, a qualidade da imagem necessária para uma boa capacidade diagnóstica e a acurácia da radiografia é complicada. As imagens devem ser checadas diariamente e então aceitas ou repetidas. A avaliação da qualidade técnica requer a consideração de 3 fatores, (como previamente citado por outros autores): relacionados ao animal, relacionados à técnica (posicionamento do animal, seleção dos fatores de exposição) e os relacionados ao equipamento (contraste radiográfico, fatores artefatuais). A melhoria da qualidade de uma imagem aumenta a visibilidade dos detalhes e o contraste de pequenas anormalidades, que então aumenta o conteúdo de informação diagnóstica da radiografia, estas normas foram seguidas dentro do estudo, na tentativa de se reduzir a dificuldade de interpretação.

A importância da análise de radiografias anteriores com o propósito de diminuir os erros do observador não pode ser superenfaticada. Isto é muito importante em uma disciplina que depende fortemente da avaliação subjetiva ou empírica da alteração. Anormalidades sutis freqüentemente apenas são visualizadas adequadamente ao se analisar uma série de exames, que podem demonstrar a progressão ou remissão de certo processo patológico. Esta pesquisa enfatiza estes fatores, afinal a discordância entre os observadores na detecção de lesões pulmonares, incluindo as metástases, nos faz pensar em indicar sempre um segundo leitor, ou uma releitura em dois tempos dos filmes radiográficos, na tentativa de se reduzir os prováveis erros, principalmente no que tange a falsos negativos.

KELSEY *et al.* (1997), mencionam que é a média de acurácia na detecção de lesões no tórax chega a no máximo, 82%, mesmo após a exclusão de todos os imprevistos técnicos possíveis e com um consenso de um grupo de radiologistas, ressaltando a valor da releitura dos filmes como o proposto por esta pesquisa. Ou seja, estes resultados devem alertar o clínico a ter cautela ao incorporar exames diagnósticos de acurácia duvidosa em decisões importantes. As limitações impostas pelo limiar de visualização das lesões assim como os limites humanos de interpretação radiográfica devem permanecer no pensamento do clínico. Sendo que, algumas das limitações diagnósticas podem ser reconhecidas facilmente, e compreendidas, enquanto outras, como os fatores humanos, freqüentemente desafiam as explicações. Dentre as limitações que são reconhecidas, salientamos a qualidade técnica do filme radiográfico.

Verificou-se no presente estudo que os problemas relacionados à acurácia diagnóstica, incluindo erros na detecção de uma anormalidade ou na interpretação da anormalidade, são de importância muito maior do que geralmente se pensa. Os erros não são apenas importantes em relação à não observação ou interpretação errônea das anormalidades, mas também em relação à determinação equivocada quanto à normalidade ou não de um exame radiográfico.

GUISS e KUENSLER (1960) encontraram, em estudos clínicos médicos, que ao menos 30% de todos os nódulos metastáticos presentes nos exames radiográficos de tórax não foram observados por indivíduos competentes, durante a avaliação inicial. Taxas de erro similares foram relatadas para a detecção de tuberculose humana em pesquisas radiográficas, sendo que em mais que 30% das lesões pulmonares suspeitas não foram observadas (YERUSHALMY, 1955).

Não foram realizados estudos similares sobre as taxas de erro, na radiologia veterinária. Todavia, pode-se dizer que existe pouca dúvida que problema semelhante, se não maior, exista atualmente na veterinária, principalmente devido à grande variabilidade de raças, tamanhos, e idades dos pacientes, assim como mencionado por SUTER (1973). Esta pesquisa não teve como objetivo a verificação da sensibilidade para detecção das metástases pulmonares de tumor de mama, afinal alguns dos pacientes selecionados não terminaram o estudo e, não foi feita a comparação com a necrópsia em todos os casos, contudo, tentou-se determinar e confrontar com a antiga literatura o que pode influenciar positivamente ou negativamente na porcentagem desta acurácia diagnóstica, verificando-se que o tipo

de padrão pulmonar, as interferências da técnica e, principalmente, o grau de treinamento, bem como, o tipo de treinamento, podem interferir na análise da pesquisa de metástases em cães.

Os erros na interpretação de radiografias torácicas e em métodos clínicos foram estudados amplamente e a partir de diferentes perspectivas. Um grande número de artigos sobre erros de observadores e, variabilidade do processo de decisão estão disponíveis (GARLAND, 1950; GARLAND, 1959; NEWELL e GARNEAU, 1951; YERUSHALMY, 1955; YERUSHALMY, 1969; SMITH, 1967; HEBB e FAVREAU, 1969; MORGAN *et al.*, 1973; SWENSSON *et al.*, 1977; KUNDEL, 1979; CARMODY *et al.*, 1980).

Assim como cita NEWELL e GARNEAU (1951), acredita-se que os problemas da acurácia diagnóstica em exames radiográficos torácicos podem, então, ser visto de duas maneiras: como erros passíveis de correção ou como limitações inevitáveis da interpretação e tomadas de decisões. Os erros, potencialmente, corrigíveis incluem: 1) Limitações de técnica radiográfica que reduzem a qualidade da radiografia; 2) Exames muito claros ou muito escuros levam à inabilidade de observação de anormalidades. Entretanto, uma leve subexposição ou superexposição não é tão importante para a acurácia da interpretação, de qualquer forma é indispensável uma boa qualidade técnica para a avaliação de filmes radiográficos torácicos.

Por fim, acredita-se que os erros potencialmente corrigíveis que resultam de erro do observador, ou manias do observador, são consideravelmente mais importantes e mais complexos que os imprevistos evitáveis da técnica radiográfica. As explicações para os erros do observador são: 1) Lapsos ocasionais de atenção; 2) Estratégia de pesquisa incompleta ou defeituosa, como, terminar a pesquisa ao encontrar certa lesão e deixar de avaliar o restante do exame; e 3) Métodos de revisão não sistemáticos.

Com os resultados aqui obtidos, chega-se a uma consonância com os demais pesquisadores, na sugestão de que algumas medidas corretivas para redução dos erros observacionais poderiam ser adotadas, tais como: 1) Realização de dupla leitura dos exames pela mesma pessoa, ou leitura dos exames em duplas; 2) Possibilidade de disposição das informações clínicas sobre o paciente; 3) Experiência e treinamento do observador, pois estes fatores aumentam a prontidão para diagnóstico de anormalidades. O presente trabalho confirmou estes detalhes

previamente citados, afinal, determinou-se o pouco grau de concordância entre os observadores, no que diz respeito à positividade, suspeição e negatividade na pesquisa de metástases. Desta forma acredita-se que a leitura dupla para a pesquisa de metástases deve ser implantada nos serviços de radiologia, principalmente, quando nas enfermidades pulmonares.

A disposição adequada de tempo para interpretação dos filmes radiográficos e ainda, interpretar os exames de maneira sistemática; evitar a interrupção prematura da avaliação radiográfica após o reconhecimento de uma alteração; estar atento para outras lesões além daquelas pelas quais o exame foi solicitado; valer-se da realização de novos exames, ou exames contrastados, para investigar melhor uma possível lesão; reavaliar exames prévios; valer-se de padrões radiográficos para enquadrar lesões complexas e, utilizar listas de diagnósticos diferenciais, são medidas que devem ser ensinada e salientadas, na tentativa de se evitar os erros de diagnóstico.

Salienta-se que os médicos veterinários, assim como os médicos, também, devem estar conscientes da fragilidade humana, como emoções, estados motivacionais, fadiga e complacência, quando na interpretação de um filme radiográfico.

Assim como previamente mencionado por GARLAND (1959) percebe-se, então, que a leitura dupla pode, nem sempre reduzir a taxa de erro, porque existem as denominadas limitações inevitáveis na interpretação radiográfica ou tomada de decisão. De qualquer forma e apesar destes entraves, a leitura dupla é provavelmente ainda é uma das maneiras mais efetivas e, o método disponível de interpretação na prática veterinária, na tentativa de se diminuir erros, devendo ser instituído no que tange a radiologistas em início de exercício.

Com treinamento adequado, até mesmo para-profissionais, como técnicos em radiologia, ou técnicos em saúde animal, podem ajudar quando questionados. Estes indivíduos podem obter sucesso no isolamento de alvos simples de suas adjacências, como um nódulo que não foi observado pelo revisor (KELSEY *et al.* 1977).

Ainda, acredita-se que outros estudos sobre concordância interobservadores devam ser desenvolvidos, envolvendo maior número de exames, maior número de observadores, com diferentes níveis de treinamento e experiência como: estudantes da graduação, residentes em radiologia veterinária, residentes em outras áreas e,



médicos veterinários em exercício da profissão e especialistas. Desta forma, o estudo será mais abrangente, com a possibilidade de avaliação da evolução dos observadores ao longo do tempo e, identificação dos principais erros cometidos, possibilitando o estabelecimento de medidas corretivas para aumentar a acurácia na interpretação radiográfica.

## 6 CONCLUSÃO

A interpretação dos resultados obtidos neste trabalho, nas circunstâncias metodológicas em que o experimento foi delineado, permite concluir que:

1) Com a interpretação da análise do teste *Kappa* realizada neste trabalho, conclui-se que existe, na maioria das vezes, maior concordância entre os observadores com maior experiência e treinamento em radiologia. Entretanto, em certos casos, ocorre maior concordância entre o observador menos experiente e o mais experiente e, maior discordância entre o observador de experiência intermediária. Isto ocorre porque o observador menos experiente foi treinado pelo mais experiente. Não obstante, devido a algumas situações observadas neste trabalho, pode-se concluir que o fator interpessoal (estados motivacionais, emocionais, fadiga e complacência) influencia, de maneira considerável, a acurácia diagnóstica da interpretação radiográfica.

2) Estudantes ou pessoas com pouca experiência em radiologia possuem maior dificuldade em diagnosticar exames sem alterações, ou seja, cometem mais erros do tipo falso-positivos. É necessário o treinamento adequado (em quantidade e qualidade) dos iniciantes em Diagnóstico por Imagem para que ocorra aumento na acurácia diagnóstica, principalmente quando se trata da radiologia torácica para pesquisa de metástases.

3) A dupla leitura dos filmes, seja pelo mesmo observador, quanto por dois observadores concomitantemente, feita de maneira metódica e em ambiente tranquilo, contribuem para a melhoria do diagnóstico de lesões metastáticas na cavidade torácica.

## REFERÊNCIAS

ACHEN, M. G.; McCOLL, B. K.; STACKER, S. A. Focus on lymphangiogenesis in tumor metastasis. **Cancer Cell**, v.7, p.121-7, 2005.

ALBAUM, M. N.; HILL, L. C.; MURPHY, M.; LI, Y. H.; FUHRMAN, C. R.; BRITTON, C. A.; KAPOOR, W. N.; FINE, M. J. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT investigators. **Chest**, v.110, p.343-350, 1996.

ALITALO, K.; MOHLA, S.; RUOSLAHTI, E. Lymphangiogenesis and cancer: meeting report. **Cancer Research**, v.64, p.9225-9, 2004.

AMANDUS, H. E.; PENDERGRASS, E. P.; DENNIS, J. M.; MORGAN, W. K. Pneumoconiosis: interreader variability in the classification of the type of small opacities in the chest roentgenogram. **American Journal of Radiology**, v.122, p.740-743, 1974.

ARVAN, D. A. Tumor cell heterogeneity: an overview. **Clinica Chimica Acta**, v.206, p.3-7, 1992.

AUERBACH, W.; AUERBACH, R. Angiogenesis inhibition: a review. **Pharmacology & Therapeutics**, v.63, p.265-311, 1994.

AUKERMAN, S. L.; PRICE, J. E.; FIDLER, I. J. Different deficiencies in the prevention of tumorigenic low metastatic murine k-1735 melanoma cells from producing metastasis. **Journal of the National Cancer Institute**, v.77, p.915-24, 1986.

AUSTIN, J. H.; ROMMEY, B. M.; GOLDMITH, L. S. Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident on retrospect. **Radiology**, v.182, p.115-122, 1992.

BALKWILL, F.; MANTOVANI, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **The Lancet**, v.357, p. 539-45, 2001.

BAKER, R. ; LUMSDEN, J.H. **Color Atlas of cytology of the dog and cat**. London: Mosby, p.288, 2000.

BASERGA, R. Oncogenes and the strategy of growth factors. **Cell**, v.79, p.927-30, 1994.

BEAVON, I. R. G. Regulation of E-cadherin: Does hipoxia initiate the metastatic cascade? **Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology**, v.52, p.179-188, 1999.

BERLIN, L. Malpractice and radiologists, update: a 11,5 year perspective. **American Journal of Radiology**, v.147, p.1291-1298, 1986.

BERNARDS, R.; WEINBERG, R. A. A progression puzzle. **Nature**, v.418, p.823, 2002.

BERNSTEIN, L. R.; LIOTTA, L. A. Molecular mediators of interactions with extracellular matrix components in metastasis and angiogenesis. **Current Opinion on Oncology**, v.6, p.106-13, 1994.

BERRY, C. R.; GRAHAM, J. P.; THRALL, D. E. Interpretation Paradigms for the Small Animal Thorax. Em: THRALL, D. E. **Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology**, 5. ed., cap. 25, p. 462-485, 2007.

BIRCHMEIER, M.; BEHERENS, J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1198, p.11-26, 1994.

BUCHANAN, J. W.; BÜCHELER, H. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.206, p.194-199, 1995.

BUSSEMAKERS, M. J. G. SCHALKEN, J. A. The role of cell adhesion molecules and proteases in tumor invasion and metastasis. **World Journal of Urology**, v.14, p.151-6, 1996.

CANTLEY, L. C.; AUGER, K. R.; CARPENTER, C. Oncogenes and signal transduction. **Cell**, v.64, p.281-302, 1991.

CARMODY, D. P.; NODINE, C. F.; KUNDEL, H. L. An analysis of perceptual and cognitive factors in radiographic interpretation. **Perception**, v.9, p.339-344, 1980.

CAO, Y. PDGF-BB induces intratumoral lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. **Cancer Cell**, v.6, p.333-45, 2004.

CAO, Y. Emerging mechanisms of tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. **Nature Reviews Cancer**, v.5, p.735-43, 2005.

CHANG, L. Dose-dependent response of FGF-2 for lymphangiogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.101, p.11658-63, 2004.

CHANG, L.; KAIPAINEN, A.; FOLKMAN, J. Lymphangiogenesis new mechanisms. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.979, p.111-9, 2002.

CHUN, R.; GARRETT, L. Urogenital and Mammary Gland Tumors Em: ETTINGER, S. J.; FELDMAN E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat**. Missouri: Elsevier Saunders, 6. ed., v.1, p. 788-789, 2005.

COCHRANE, A. L.; GARLAND, L. H. Observer error in the interpretation of chest films: an international investigation. **The Lancet**, v.2, p.505-509, 1952.

COHEN, J. A. Coefficient of agreement for nominal scales. **Educational and Psychological Measurement**, v.20, p. 37-46, 1960.

CONDEELIS, J.; POLLAND, J. W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion and metastasis. **Cell**, v.124, p.263-266, 2006.

CROSS, M.; DEXTER, T. M. Growth factors in development, transformation and tumorigenesis. **Cell**, v.64, p.271-80, 1991.

CULLEN, J. M.; PAGE, R.; MISDORP, W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. Em: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animal**. Iowa:Iowa State Press, 4. ed., p. 03-44, 2002.

DE NARDI, A. B. **Expressão da ciclooxigenase-2 nas neoplasias de mama em cadelas (*Canis familiaris*, LINNEUS, 1758)** Jaboticabal, 2004. 54f. 1. ed. Dissertação (mestrado) Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2004.

DE NARDI A. B.; DALECK C. R.; SOUZA C. H. M.; AMORIN R. L.; RODASKI S.; CALDERON C.; TORRES R. Cyclooxygenase -2 Expression in Mammary Tumors in Dogs and its Correlation to Histologic and Biologic Behavior. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.3, n.1, p.56-57(2), March 2005.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHERI, S.M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C.H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v.7, n.2, p.15-26, 2002.

DRELL, T. L.; JOSEPH, J.; LANG, K. Effects of neurotransmitters on the chemokinesis and chemotaxis of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.80, p.63-70, 2003.

EDELMAN, A. M.; BLUMENTHAL, D. K.; KREBS, E. G. Protein/serin/threonine kinases. **Annual Review of Biochemistry**, v.56, p. 567-613, 1987.

ELLIS, V.; PIKE, C.; ERIKSON, J. The urokinase receptor: involvement in cell surface proteolysis and cancer invasion. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.667, p.13-31, 1992.

ENTSCHLADEN, F.; DRELL, T. L.; LANG, K.; JOSEPH, J.; ZAENKER, K. S. Tumor-cell migration, invasion and metastasis: navigation by neurotransmitters. **The Lancet Oncology**, v.5, p.254-58, 2004.

ENTSCHLADEN, F.; LANG, K.; DRELL, T. L. Neurotransmitters are regulators for the migration of tumor cells and leucocytes. **Cancer Immunology and Immunotherapy**, v.51, p.467-82, 2002.

ETZIONI, R. The case for early detection. **Nature Reviews Cancer**, v.3, p.243-52, 2003.

FARBER, E. The multistep nature of cancer development. **Cancer Research**, v.44, p.4217-23, 1984.

FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**, v.61, p. 759-67, 1990.

FEIGIN, D. S.; SMIRNIOTOPOULOS, J. G.; NEHER, T. J. Retention of radiographic anatomy of the chest by 4th-year medical students. **Academic Radiology**, v. 9, p. 82-88, 2002.

FIDLER, I. J. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with <sup>125</sup>I-iodo-2'-deoxyuridine. **Journal of the National Cancer Institute**, v.45, p.773-82, 1970.

FIDLER, I. J. Selection of successive tumor lines for metastasis. **Nature (New Biology)**, v.242, p.148-49., 1973.

FIDLER, I. J. Critical factors in the biology of human cancer metastasis. Twenty-eighth G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture. **Cancer Research**, v.50, p.6130-38, 1990.

FIDLER, I. J. Orthotopic implantation of human colon carcinomas into nude mice provides a valuable model for the biology and therapy of cancer metastasis. **Cancer Metastasis Reviews**, v.10, p.229-43, 1991.

FIDLER, I. J. Experimental orthotopic models of organ-specific metastasis by human neoplasms. **Advances in Molecular Cell Biology**, v.9, p.191-215, 1994.

FIDLER, I. J. Modulation of the organ microenvironment for the treatment of cancer metastasis. **Journal of the National Cancer Institute**, v.84, p. 1588-92, 1995.

FIDLER, I. J. Molecular biology of cancer: invasion and metastasis. Em: DEVITA, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. (eds) **Cancer Principles and Practice of Oncology**. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 135-52, 1997.

FIDLER, I. J. Critical determinants of cancer metastasis: rationale for therapy. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 43, p. s3-s10, 1999.

FIDLER, I. J. Critical determinants of metastasis. **Seminars in Cancer Biology**, v.12, p.89-96, 2002.

FIDLER, I. J.; ELLIS, L. M. Implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. **Cell**, v.79, p.185-8, 1994.

FIDLER, I. J., KRIPKE, M. L. Metastasis results from pre-existing variant cells within a malignant tumor. **Science**, v.197, p.893-95, 1977.

FIDLER, I. J.; TALMADGE, J. E. Evidence that intravenously derived murine pulmonary melanoma metastasis can originate from the expansion of a single tumor cell. **Cancer Research**, v.46, p.5167-71, 1986.

FIDLER, I. J.; YANO, S.; ZHANG, R. D.; FUJIMAKI, T.; BUCANA, C. D. The seed and soil hypothesis: vascularization and brain metastasis. **The Lancet Oncology**, v.3, p.53-7, 2002.

FOLKMAN, J. How is blood vessels growth regulated in normal and neoplastic tissue? Twenty-sixth G. H. A. Clowes Memorial Award Lecture. **Cancer Research**, v.46, p.467-473, 1986.

FOLKMAN, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. **Nature Medicine**, v.1, p.27-31, 1995.

FONSECA PINTO, A. C. B. C. **Radiologia convencional e tomografia computadorizada na avaliação do tórax de cadelas com neoplasias mamárias malignas**. 2003. 103f. Tese (Doutorado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2003.

FORREST, J. V.; FRIEDMAN, P. J. Radiologic errors in patients with lung cancer. **The Western Journal of Medicine**, v.134, p.485-490, 1981.

FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; HULSE, D. A.; JOHNSON, A. L.; SEIM III, H. B.; WILLARD, M. D. *et al.* Mammary Neoplasia. Em: FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; HULSE, D. A.; JOHNSON, A. L.; SEIM III, H. B.; WILLARD, M. D. *et al.* **Small Animal Surgery**, St. Louis: Mosby; p. 539-544, 1997.

FROES, T. R. **Utilização da ultra-sonografia em cães com suspeitas de neoplasias do sistema digestório (fígado, intestinos e pâncreas)**. 2004. 155f. (Doutorado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

FUJISAWA, T.; YAMAGUSHI, Y.; SAITOH, Y.; HIROSHIMA, K.; OHWADA, H. Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung with intrapulmonary metastasis. **Cancer**, v.76, p.2464-2470, 1995.



GALE, N. W. Angiopoietin-2 is required for post natal angiogenesis and lymphatic patterning and only the latter role is rescued by angiopoietin-1. **Developmental Cell**, v.3, p.411-23, 2002.

GARLAND, L. H. On the reliability of roentgen survey procedures. **American Journal of Roentgenology and Radiation Therapy**, v.64, p.32-41, 1950.

GARLAND, L. H. Studies on the accuracy of diagnostic procedures. **American Journal of Radiology**, v.82, p.25-38, 1959.

GIMBRONE M.; COTRAN, R.; FOLKMAN, J. Tumor growth and neovascularization: an experimental model using rabbit cornea. **Journal of the National Cancer Institute**, v.52, p.413-427, 1974.

GORMAN, N. T. The Mammary Glands. Em: WHITE, R. A. S. **Manual of Small Animal Oncology**. B.S.A.V.A. United Kingdom: Worthing West Sussex, 1. ed., p.201-205, 1995.

GUISS, L. W.; KUENSTLER, P. A retrospective view of survey photofluorograms of persons with lung cancer. **Cancer**, v.13, p.91-95, 1960.

GÜNTHER, U.; BIRCHMEIER, W.; SCHLAG, P. M. (eds) Attempts to understand metastasis formation. Regulatory Factors. Introduction. **Current Topics of Microbiology and Immunology**, v.213, p.5-7, 1996.

HAMMER, M. M.; MORLOCK F.; FOLEY, H. T.; ROS, P. R. Medical malpractice in diagnostic radiology: claims, compensation, and patient injury. **Radiology**, v.164, p. 263-266, 1987.

HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C.; KNAPP, D. W. Canine Malignant Mammary Neoplasia: Biological Behavior, Diagnosis, and Treatment Alternatives Em: **Journal of the American Animal Hospital Association**, May/June, v.28, p.251-256, 1992.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v.100, p.57-70, 2000.

HANNUN, Y. A.; BELL, R. M. Signal transduction in cancer. Em: HOLLAND, J.F.; FREI, E.; BAST, R. C.; KUFER, D. W.; MORTON, D. L.; WEISCHELBAUM, R. R. (eds) **Cancer Medicine**, 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 48-65, 1993.

HART, I. R.; SAINI, A. Biology of tumor metastasis. **The Lancet**, Jun 13, v.339, p.1453-1457, 1992.

HEBB, D. O.; FAVREAU, O. The mechanism of perception. **Radiology Clinics of North America**, v.7, p.393-401, 1969.

HEELAN, R. T.; FLEHINGER, B. J.; MELAMED, M. R.; ZAMAN, M. B.; PERCHICK, W. B.; CAVARELLI, J. F.; MARTINI, N. Non-small-cell lung cancer: results of the New York screening program. **Radiology**, v.151, p.289-293, 1984

HEPPNER, G. H. Cancer cell societies and tumor progression. **Stem Cells**, v.11, p.199-203, 1993.

HERMAN, P. G.; GERSON, D. E.; HESSEL, S. J.; MAYER, B. S.; WATNICK, M.; BLESSER, B.; OZONOFF, D. Disagreements in chest roentgen interpretation. **Chest**, v.68, p.278-282, 1975.

HILL, R. P. Metastasis. Em: TANNOK, I. F.; HILL, R. P. (eds) **The Basic Science of Oncology**. New York: McGraw-Hill, p. 178-195, 1992.

HUNT, N. C. A.; DOUGLAS-JONES, A. G.; JASANI, B. Loss of E-cadherin expression associated with lymph node metastasis in small breast carcinoma. **Virchows Archives**, v.430, p. 285-289, 1997.

HUNTER, T. A thousand and one protein kinases. **Cell**, v.50, p. 823-829, 1987.

ISAKA, N.; PADERA, T. P.; HAGENDOOM, J.; FUKUMURA, D.; JAIN, R. K. Peritumor lymphatics induced by vascular endothelial growth factor-c exhibit abnormal function. **Cancer Research**, v.64, p.4400-4404, 2004.

JOHNSON, S. D. Sistemas Reprodutivos. Em: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Manole, 2. ed., p.2575-2583 e 2590, 1998.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Editora Manole, 6. ed., p.1213-1223, 2000.

JUBB, K. V. F., KENNEDY, P. C.; PALMER, N. C. **Patology of Domestic Animals**. San Diego: California, Academic Press, 4. ed., v.3, p.454-469, 1992.

JULIANO, R. L., VARNER, J. A. Adhesion molecules in cancer: the role of integrins. **Current Opinion in Cell Biology**, v.5, p. 812-18, 1993.

KELSEY, C. A.; MOSELEY, R. D.; BROGDON, B. F.; BHAVE, D. G.; HALBERG, J. Effect of size and position on chest lesion detection. **American Journal of Roentgenology**, v.129, p.205-208, 1977.

KIM, U.; PARK, H. C.; CHOI, K. H. Differential permeability of lymphatic and blood vessels in determining the route of metastasis as demonstrated by indirect lymphography. **Clinical & Experimental Metastasis**, v.6, p.291-299, 1988.

KITCHELL, B. E.; LOAR, A. S. Diseases of the Mammary Gland. Em: MORGAN, R. V. **Handbook of Small Animal Practice**. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 3. ed., p. 618-625, 1997.

KORSMEYER, S. J. Programmed cell death: Bcl-2. Em: DE VITTA, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. (eds) **Important Advances in Oncology**. Philadelphia: J. B. Lippincott Co, p.19-28, 1993.

KUBO, H. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2 induced lymphangiogenesis in mouse cornea. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v.99, p.8868-8873, 2002.

KUMARAGURUPARAN, R.; KARUNAGARAN, D.; BALACHANDRAN C.; MURALI MANOHAR B.; NAGINI, S. V. Of humans and canines: A comparative evaluation of heat shock and apoptosis-associated proteins in mammary tumors. Em: **Clinica Chimica Acta**, v.365, n.1-2, p.168-176, march, 2006.

KUNDEL, H. L. Images, image quality and observer performance. **Radiology**, v.132, p.265-271, 1979.

KURODA, H.; SAKAMOTO, G.; OHSINI, K.; ITOYAMA, S. Clinical and pathologic features of invasive micropapillary carcinoma. **Breast Cancer**, v.11, p.169-74, 2004.

KURZMAN, I. D.; GILBERTSON, S. D. Prognostic factors in canine mammary tumors. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v.1, p.25-32, 1986.

LAMB, C. R.; TYLER, M.; BOSWOOD, A.; SKELLY, B. J.; CAIN, M. Assessment of the value of the vertebral heart scale in the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. **The Veterinary Record**, v.146, p. 687-690, 2000.

LAMB, C. R.; PFEIFFER, D. U.; MANTIS, P. Errors in Radiographic Interpretation Made by Veterinary Students. **Journal of Veterinary Medical Education**, v. 34 (2), p.157-159, 2007.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p. 159-174, 1977.

LANG, J.; WORTMAN, J. A.; GLICKMAN, L. T.; BIERY, D. N.; RHODES, H. Sensitivity of Radiographic Detection of Lung Metastases in the Dog **Veterinary Radiology**, v.27, n.3, p.74-78, 1986.

LE, Q. T.; DENKO, N. C.; GIACCIA, A. J. Hypoxic gene expression and metastasis. **Cancer and Metastasis Reviews**, v.23, p.293-310, 2004.

LEVINE, A. J.; PERRY, M. F.; CHANG, A. The 1993 Walter Hubert lecture: the role of the p53 tumor suppressor gene in tumorigenesis. **British Journal of Cancer**, v.69, p.409-416, 1994.

LEWIN B. Oncogenic conversation by regulatory changes in transcription factors. **Cell**, v.64, p.303-12, 1991.

LINDER, M. E.; GILMAN, A. G. G proteins. **Scientific American**, v.276, p.56-65, 1992.

LIOTTA, L. A. Cancer cell invasion and metastasis. **Scientific American**, v.266(2), p. 54-59, 1992.

LIOTTA, L. A. An attractive force in metastasis. **Nature**, v.410, p.24-25, 2001.

LIOTTA, L. A.; KOHN, E. C. The microenvironment of the tumor-host invasion field. **Nature**, v.41, p. 375-79, 2001.

LIOTTA, L. A.; STEEG, P. S.; STETLER-STEVENSON, W. G. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. **Cell**, v.64, p. 327-36, 1991.

LITSTER, A. L.; BUCHANAN, J. W. Measurement of the normal feline cardiac silhouette on thoracic radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.216, p.210-214, 2000.

LOFFLER, M. Restimulation of cell cycle progression by hypoxic tumor cells with deoxynucleosides requires ppm oxygen tension. **Experimental Cell Research**, v.169, p.255-61, 1987.

LONDON, C. A.; VAIL, D. M. **Tumor Biology**. Ed: WITHROW, E.; MACEWEN, G. Small Animal Clinical Oncology. 2. ed., p.16-31, 1996.

MAREEL, M.; BRACKE, M.; VAN-ROY, F. Invasion promoter versus invasion suppressor molecules: the paradigm of E-cadherin. **Molecular Biology Reports**, v.19, p.45-67, 1994.

MATRISIAN, L. M. The matrix degrading metalloproteinases. **Bioessays**, v.14, p.455-63, 1992.

MELBYE, H.; DALE, K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. **Acta Radiologica**, v.33, p.79-81, 1992.

MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4 ed. Raleigh: Iowa State Press, 788p., 2002.

MILES, K. G.; LATTIMER, J. C.; JERGENS, A. E.; KRAUSE, G. F. A Retrospective Evaluation of the Radiographic Evidence of Pulmonary Metastatic Disease on Initial Presentation in the Dog Ed: **Veterinary Radiology**, v.31, n.2, p.79-82, 1990.

MINDEN, M. D.; PAWSON, A. J. Oncogenes. Ed: TANNOK, I. F.; HILL, R. P. (eds) **The Basic Science of Oncology**. New York: McGraw-Hill, p.61-87, 1992.

MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacology Reviews**, v.43, p.109-42, 1991.

MONNIER-CHOLLEY, L.; CARRAT, F.; CHOLLEY, B. P.; TUBIANA, J. ARRIVÉ, L. Detection of lung cancer on radiographs: receiver operating characteristic analyses of radiologists' pulmonologists', and anesthesiologists' performance. **Radiology**, v.233, p.799-805, 2004.

MORGAN, R. H.; DONNER, M. W.; GAYLER, B. W.; MARGULIS, S. I.; RAO, P. S.; WHEELER, P. S. Decision processes and observer error in the diagnosis of pneumoconiosis by chest roentgenography. **American Journal of Roentgenology**, v.117, p.757-774, 1973.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Oncologia en Pequeños Animales**. Buenos Aires: Inter-Médica Editorial, 1. ed., p.165-171, 2002.

MORRISON, W. B. Gene regulation, signal transduction and cancer. Em: **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management**. 2. ed., p.9-18, 2002.

MORRISON, W. B. Canine and Feline Mammary Tumors. Em: MORRISON, W. B. **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management**. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1. ed., p.591-598, 1998.

MORRISON, W. B.; HAHN, K. A. Tumor de Glândula Mamária em Cães Em: TILLEY, L.P.; SMITH JR., F. W. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos: Espécies Canina e Felina**. São Paulo: Manole, 2. ed., p.934-935, 2003.

MOSCATELLI, D.; GROSS, J. L.; RIFUN, D. B. Angiogenic factors stimulate plasminogen activator and collagenase production by capillary endothelial cells. **Journal of Cell Biology**, v.91, p.201a, 1981.

MOSKOWITZ, M. Breast cancer screening. Preliminary report of 207 biopsies performed in 4.128 volunteer screenees. **Cancer**, v.36, p.2245-50, 1975.

MOUNTAIN, C. F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. **Chest**, v.111, p.1710-1717, 1997.

MUHM, J. R.; MILLER, W. E.; FONTANA, R. S.; SANDERSON, D. R.; UHLENHOPP, M. A. Lung cancer detected during a screening program using 4-month chest radiographs. **Radiology**, v.148, p.609-615, 1983.

MULLER, A.; HOMEY, B.; SOTO, H. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. **Nature**, v.410, p.50-6, 2001.

NAGY, J. A.; BROWN, L. F.; SENGER, D. R. Pathogenesis of tumor stroma generation: a critic role for leaky blood vessels and fibrin deposition. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.948, p.305-26, 1989.

NEWELL, R. R.; GARNEAU, R. Threshold visibility of pulmonary shadows. **Radiology**, v.56, p.409-415, 1951.

NICOLSON, G. L. Molecular mechanisms of cancer metastasis: tumor and host properties and the role of oncogenes and suppressor genes. **Current Opinions in Oncology**, v.3, p.75-92, 1991.

PADERA, T. P. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. **Science**, v.296, p.1883-1886, 2002.

PEPPER, M. S.; SKOBE, M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. **Journal of Cell Biology**, v.163, p. 209-213, 2003.

PERON, C. M. Molecular portraits of human breast tumors. **Nature**, v.406, p.747-752, 2000.

PIEKARZ, C. H. **Expressão da E-caderina no prognóstico de neoplasias mamárias em cadelas**. 1. ed. Curitiba, 2007. 73f. Dissertação (mestrado) Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias.

PITOT, H. C.; DRAGON, Y. P. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. **Fasei**, v.5, p. 2280-2285, 1991.

PORTER, G. J. Partners of metastatic breast carcinoma: influence of tumor histological grade. **Clinical Radiology**, v.59, p.1094-1098, 2004.

POTCHEN, E. J.; COOPER, T. G.; SIERRA, A. E.; ABEN, G. R.; POTCHEN, M. J.; POTTER, M. G.; SIEBERT, J. E. Measuring performance in chest radiography. **Radiology**, v.217, p.456-459, 2000.

QUEKEL, L. G.; KESSELS, A. G.; GOEI, R.; van ENGELSHOVEN, J. M. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. **Chest**, v.115, p.720-724, 1999.

QUEKEL, L. G. B.; KESSELS, A. G. H.; GOEI, R. van ENGELSHOVEN, J. M. A. Detection of lung cancer on the chest radiograph: a study on observer performance. **European Journal of Radiology**, v.39, p.111-116, 2001.

RADINSKY, R.; AUKERMAN, S. L.; FIDLER, I. J. The heterogenous nature of metastatic neoplasms: relevance to biotherapy. Em: OLDHAM, R. K. (ed) **Principles of Cancer Biotherapy**, 3. ed. Kluwer Academic Publ, Boston, p.16-38, 1998.

RICE, G.C., HOY, C., SCHIMKE, R. T. Transient hypoxia enhances the frequency of dihydrofolate reductase gene amplification in chinese hamsters ovary cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v.83, p.5978-82, 1986.

RODASKI, S.; WOUK, A. F. P. de F.; SOUSA, R. S. de; DE NARDI, A. B.; PIEKARS, C. H.; RIOS, A.; CASTRO, J. H. T. Walking Suture Modificada para a Reconstituição de Amplos Defeitos de Pele após Mastectomias em 86 Fêmeas Caninas. Em: **MEDVEP Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, Curitiba, out/dez; v.1, n.4, p.243-248, 2003.

RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Tumors of the Mammary Gland. Em: WITHROW, S. J., MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 3. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, p.455-477, 2001.

SACKETT, D. L.; HAYNES, R. B.; GUYATT, G. H.; TUGWELL, P. The interpretation of diagnostic data Em: SACKETT, D. L.; HAYNES, R. B.; GUYATT, G. H.; TUGWELL, P. **Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine** 2. ed. Boston: Little Brow Company, p.69-152, 2000.

SALISBURY, S. K. Principles of oncologic surgery Em: MORRISON, W. B. **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management**. 1. ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, Cap. 18, 1998.

SHAH, P. K.; AUSTIN, J. H.; WHITE, C. S.; PATEL, P.; HARAMATI, L. B.; PEARSON, G. D.; SHIAU, M. C.; BERKMEN, Y. M. Missed non-small cell lung cancer: radiographic findings of potentially resectable lesions evident only in retrospect. **Radiology**, v.226, p.235-241, 2003.

SHINO, Y.; WATANABE, A.; YAMADA, Y. Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinoma. **Cancer**, v.76, p.2193-2201, 1995.

SHRIEVE, D. C.; BEGG, A. C. Cell cycle kinetics af erated, hypoxic and re-aereted cells in vitro using flow cytometric determination of cellular DNA and incorporated bromodeoxyuridine. **Cell Tissue Kinetics**, v.18, p.641-651, 1985.



SHROUT, P.; SPITZER, R.; FLEISS, J. Quantification of agreement in psychiatric diagnosis revisited. **Archives of General Psychiatry**, v.44, p. 172-177, 1987.

SKOBE, M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGFC promotes breast cancer metastasis. **Nature Medicine**, v.7, p.192-198, 2001.

SLUIJS, F. J. VAN **Atlas de Cirurgia de Pequenos Animais** São Paulo: Manole, p. 101-105, 1992.

SMITH, M, J. **Error and Variation in Diagnostic Radiology**. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, IL, 1967.

SORENMO, K. Canine Mamary Gland Tumors Em: **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Elsevier Inc., v.33, p. 573-596, 2003.

SPACKMAN, C. J. A. Oncologic Surgery Em: LIPOWITZ, A. J.; CAYWOOD, D. D.; NEWTON C. D.; SCHWARTZ A. **Complications in small animal surgery**. Baltimore: Williams & Wilkins, Cap. 24, 1996.

SPRING, D. B.; TENNENHOUSE, D. J. Radiology malpractice lawsuits: California jury verdicts. **Radiology**, v.159, p.811-814, 1986.

STACKER, S. A.; ACHEN, M. G.; JUSSILA, L.; BALDWIN, M. E.; ALITALO, K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. **Nature Reviews Cancer**, v.2, p.573-583, 2002.

STOKER, M.; GHERARDI, E. Regulation of cell movement: the motogenic cytokines. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1072, p. 81-102, 1991.

STONE, E. A. Neoplasias da Glândula mamária. Em: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, p.246-250, 2003.

STITIK, F. P.; TOCKMAN, M. S. Radiographic screening in the early detection of lung cancer. **Radiologic Clinics of North America**, v.16, p.347-366, 1978.

SUGARBAKER, E. V. Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions. **Current Problems in Cancer**, v.3, p. 1-59, 1979.

SUTER, P. F. On the reliability of radiographic diagnosis of upper and lower respiratory tract diseases. **Archives of the American College of Veterinary Surgeons**, v.2, p.11-15, 1973.

SUTER, P. F. **Thoracic Radiography: a text atlas of thoracic diseases of the dog and cat.** Switzerland: Peter F. Suter, cap. 1, p.1-45; cap 11, p.518-682, 1984.

SWENSSON, R. G.; HESSEL, S. J.; HERMAN, P. G.; Omissions in radiology: faulty search or stringent reporting criteria? **Radiology**, v.123, p.563-567, 1977.

TAKEISHI, M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. **Current Opinion in Cell Biology**, v.5, p.806-811, 1993.

TAMURA, S.; SHIOZAK, H.; MIYATA, M. Decreased E-cadherin expression is associated with haematogenous recurrence and poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus. **British Journal of Surgery**, v.63, p. 1608-14, 1996.

TAUBERT, H. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of patients with breast cancer: correlation to nodal status and occurrence of metastasis. **Gynecologic Oncology**, v.92, p.256-61, 2004.

TIEMESSEN, I. Thoracic Metastases of Canine Mammary Gland Tumors: A Radiographic Study. **Veterinary Radiology** 30, n.6, p. 249-252, 1989.

TUDOR, G. R.; FINLAY, D.; TAUB, N. An assessment of inter-observer agreement and accuracy when reporting plain radiographs. **Clinical Radiology**, v.52, p.235-238, 1997.

VAN-ROY, F.; MARELL, M. Tumor invasion effects of cell adhesion and motility. **Trends in Cell Biology**, v.2, p.163-169, 1992.

VAN'T VEER, L. J. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. **Nature**, v.415, p.530-536, 2002.

VEIKKOLA, T. C.; ALITALO, K. Dual role of ang2 in postnatal angiogenesis and lymphangiogenesis. **Developmental Cell**, v.3, p.302-304, 2002.

VERAS, C. M. T.; MARTINS, M. S. A confiabilidade dos dados nos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.10 (3), p.339-355, jul/set, 1994.

VERMA, M.; SRIVASTAVA, S. Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. **The Lancet Oncology**, v.3, p.755-763, 2002.

VINCENT, L.; RAFIT, S. Vascular frontiers without borders: multifaceted roles of platelet derived growth factor (PDGF) in supporting postnatal angiogenesis and lymphangiogenesis. **Cancer Cell**, v.6, p.307-309, 2004.

WEIGELT, B.; PETERSE, J. L.; VAN'T VEER, L. J. Breast cancer metastasis: markers and models. Review. **Nature Reviews. Cancer.**, v.5, n.8, p.591-602, 2005.

WEINBERG, R. A. Oncogenes, antioncogenes and the molecular basis of multistep carcinogenesis. **Cancer Research**, v.49, p. 3713-3721, 1989.

WEINSTEIN, I. B. The origins of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment. **Cancer Research**, v.48, p.4135-4143, 1988.

WEISS, L. **Principles of metastasis**. Academic Press, Orlando, 1985.

WEISS, L.; WARD, P. M. Lymphogenous and hematogenous metastasis of Lewis lung carcinoma in the mouse. **International Journal of Cancer**, v.40, p.570-74, 1987.

WITHROW, S. J., MACEWEN, E. G. Tumors of the Mammary Gland. Em: WITHROW, S. J., MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 3. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, Cap 23 p.455-477, 2001.

WITTE, M. H.; WITTE, C. L. Lymphatics and blood vessels, lymphangiogenesis and hemangiogenesis: from cell biology to clinical medicine. **Lymphology**, v.20, p.257-266, 1987.

YERUSALMY, J. Reliability of chest radiography in the diagnosis of pulmonary lesions. **American Journal of Surgery**, v.89, p.231-240, 1955.

YERUSHALMY, J. The statistical assessment of the variability in observer perception and description of the roentgenographic pulmonary shadows. **Radiologic Clinics of North America**, v.7, p.381-392, 1969.

YOUNG, M.; MARRIE, T. J. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. **Archives of Internal Medicine**, v.154, p.2729-2732, 1994.

YOUNG, S. D.; HILL, R. P. Effects of reoxygenation on cells from hypoxic regions of solid tumors: anticancer drug sensitivity and metastatic potencial. **Journal of the National Cancer Institute**, v.82, p.371-80, 1990.

ZLOTNIK, A. Chemokines in neoplastic progression. **Seminars in Cancer Biology**, v.14, p.181-5, 2004.

ZUCCARI, D. A. P. C.; SANTANA, A. E.; ROCHA, N. S. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas – revisão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 32, p.50-54, mai./jun., 2001.

## APÊNDICE 1 – Protocolo de avaliação dos exames radiográficos

CÓDIGO DO EXAME: \_\_\_\_\_

## Protocolo de Avaliação dos exames Radiográficos

## EXAME RADIOGRÁFICO

**CAMPOS PULMONARES:** NDN QUADRO PULMONAR Alveolar                       Focal Intersticial    Difuso Brônquico Vascular MistoRegião lobar acometida:             Direita             Esquerda Ventral             Dorsal Cranial             Caudal             Intermédio NÓDULO(s) SUSPEITO(s)Região lobar acometida:             Direita             Esquerda Ventral             Dorsal Cranial             Caudal             IntermédioOBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**MEDIASTINO:** NDN LINFONODOMEGALIA             Mediastino cranial (esternal) Mediastino médio Mediastino caudalOBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**ESPAÇO PLEURAL / PLEURAS:**

- NDN
- EFUSÃO PLEURAL
- OBSERVAÇÃO DE INCISURAS INTERLOBARES
- PNEUMOTÓRAX

OBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**VÉRTEBRAS TORÁCICAS / COSTELAS / ESTERNO**

- NDN
- OSTEÓLISE
- PROLIFERAÇÃO

OBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**SILHUETA CARDÍACA**

VHS: \_\_\_\_\_v

- NDN
- AUMENTO DE CÂMARAS CARDÍACAS DIREITAS (átrio, ventrículo)
- AUMENTO DE CÂMARAS CARDÍACAS ESQUERDAS (átrio, ventrículo)
- AUMENTO GLOBAL DA SILHUETA CARDÍACA

OBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**PRESENÇA DE METÁSTASE**

- SIM
- NÃO
- SUSPEITO

QUADRO 6 - DESCRIÇÃO DOS ANIMAIS SEGUNDO A FICHA CLÍNICA, TEMPO RADIOGRÁFICO, RAÇA, IDADE EM ANOS, DIAGNÓSTICO E PRESENÇA DE METÁSTASES, DOS EXAMES PERTENCENTES A ESTE ESTUDO, REALIZADOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, ENTRE FEV. 2006 A JUL. 2007, DE ACORDO COM O OBSERVADOR 2

EXAME	FICHA CLÍNICA	TEMPO RADIOGRÁFICO	RAÇA	IDADE (ANOS)	DIAGNÓSTICO	PRESENÇA DE METÁSTASE
1	347/06	2	Cocker	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
2	1031/06	1	SRD	7	Histopatológico: Adenoma mamário	Não
3	594/06	1	Pastor Alemão	13	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
4	902/06	2	Boxer	8	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Sim
5	1466/06	2	poodle	9	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
6	680/06	1	Dachshund	7	Histopatológico: Adenoma mamário	Não
7	293/06	1	Pinscher	9	Histopatológico: Adenoma mamário	Não
8	198/06	2	Poodle	10	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado	Sim
9	193/06	1	Dachshund	15	Sem exame	Suspeito
10	264/06	1	SRD	12	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
11	1054/06	1	SRD	7	Histopatológico: Adenocarcinoma bem diferenciado	Não
12	1638/06	1	Pitt Bull	4	Histopatológico: Hiperplasia mamária multifocal leve	Não
13	2018/05	1	Dachshund	9	Histopatológico: Adenoma	Suspeito
14	1030/06	2	SRD	15	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Suspeito
15	860/05	2	SRD	9	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Suspeito
16	902/06	1	Boxer	8	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
17	1248/06	1	Pastor Alemão	10	Sem exame	Não
18	484/06	1	SRD	17	Sem exame	Sim
19	347/06	3	Cocker	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
20	264/06	2	SRD	12	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
21	860/05	1	SRD	9	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Suspeito
22	1030/06	1	SRD	15	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
23	716/06	1	Cocker	14	Histopatológico: Fibrossarcoma	Suspeito
24	1054/06	3	SRD	7	Histopatológico: Adenocarcinoma bem diferenciado	Não
25	634/06	1	Dálmata	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado, tumor mamário misto maligno	Sim
26	347/06	1	Cocker	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
27	2009/05	2	Poodle	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Sim

Exame	Ficha Clínica	Tempo Radiográfico	Raça	Idade (anos)	Diagnóstico	Presença de Metástase
28	247/06	1	SRD	7	Sem exame	Sim
29	2009/05	1	Poodle	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
30	2107/05	1	Poodle	10	Histopatológico: Adenoma	Não
31	2009/05	4	Poodle	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
32	1179/06	1	SRD	7	Histopatológico: Pólipo fibroepitelial, hiperplasia mamária cística	Sim
33	585/06	1	SRD	4	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Não
34	211/06	1	Poodle	11	Histopatológico: Tumor mamário misto maligno	Não
35	1054/06	4	SRD	7	Histopatológico: Adenocarcinoma bem diferenciado	Não
36	198/06	4	Poodle	10	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado	Não
37	198/06	1	Poodle	10	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado	Não
38	280/06	2	Cocker	10	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Suspeito
39	889/06	1	Poodle	12	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Suspeito
40	585/06	2	SRD	4	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Sim
41	1064/06	1	Lhasa	5	Sem exame	Não
42	634/06	3	Dálmata	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado, tumor mamário misto maligno	Suspeito
43	1054/06	2	SRD	7	Histopatológico: Adenocarcinoma bem diferenciado	Não
44	1430/06	1	SRD	11	Sem exame	Sim
45	1647/06	1	Cocker	7	Sem exame	Não
46	227/06	1	Pinscher	7	Histopatológico: Adenoma	Não
47	228/06	1	Pinscher	11	Histopatológico: Mastocitoma grau II	Não
48	1511/06	1	SRD	13	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário complexo	Suspeito
49	1466/06	1	poodle	9	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Suspeito
50	645/06	1	SRD	8	Sem exame	Sim
51	280/06	1	Cocker	10	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
52	374/06	1	SRD	9	Sem exame	Não
53	2009/05	3	Poodle	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
54	631/06	1	Rottweiler	9	Sem exame	Sim
55	319/06	1	SRD	11	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Não
56	902/06	3	Boxer	8	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Sim



Exame	Ficha Clínica	Tempo Radiográfico	Raça	Idade (anos)	Diagnóstico	Presença de Metástase
57	523/06	1	SRD	10	Sem exame	Não
58	198/06	3	Poodle	10	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado	Suspeito
59	634/06	2	Dálmata	7	Histopatológico: adenocarcinoma mamário bem diferenciado, tumor mamário misto maligno	Não
60	821/06	1	SRD	9	Citologia: Neoplasia maligna origem epitelial	Sim
61	1165/06	1	Dachshund	16	Sem exame	Suspeito
62	1003/06	1	SRD	6	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
63	571/06	1	Cocker	9	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário	Não
64	1054/06	4	SRD	7	Histopatológico: Adenocarcinoma bem diferenciado	Não
65	198/06	5	Poodle	10	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado	Não
66	634/06	4	Dálmata	7	Histopatológico: Adenocarcinoma mamário bem diferenciado, tumor mamário misto maligno	Suspeito