

FLAVIO HERBERG DE ALONSO

Nova abordagem clínico-laboratorial de efusões cavitárias caninas

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor na área de concentração de Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Orientador: Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes

Coorientadores: Prof^a. Fabiola de Oliveira Paes Leme
Prof. Rubens Antônio Carneiro

Belo Horizonte – MG

2019

A454n Alonso, Flávio Herberg de, 1986-
Nova abordagem clínico-laboratorial de efusões cavitárias caninas /
Flávio Herberg de Alonso. – 2019.

86 p. : il.

Orientador: Paulo Ricardo de Oliveira Paes
Co-orientadores: Fabiola de Oliveira Paes Leme
Rubens Antônio Carneiro

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária

1. Líquido – Diagnósticos – Teses. 2. Cão – Doenças - Tratamento
Cão – Teses. 3. Pleura – Peritoneal – Teses. 4. Pericárdico – teses. 1. Paes, Paulo Ricardo
de Oliveira II Paes Leme, Fabiola de Oliveira. III. Carneiro, Rubens Antônio. IV.
Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária

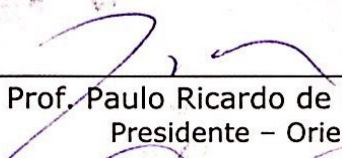
CDD – **636.089**

FOLHA DE APROVAÇÃO

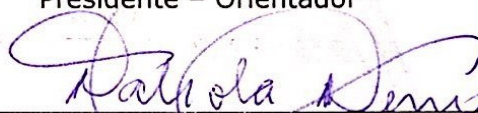
FLAVIO HERBERG DE ALONSO

Tese submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de DOUTOR em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração em MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.


Aprovada em 19 de Junho de 2019, pela banca constituída pelos membros:



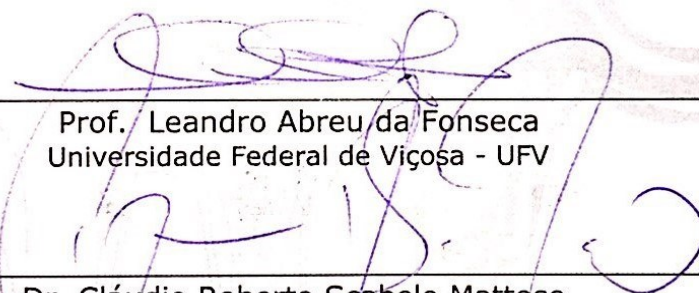
Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes
Presidente - Orientador



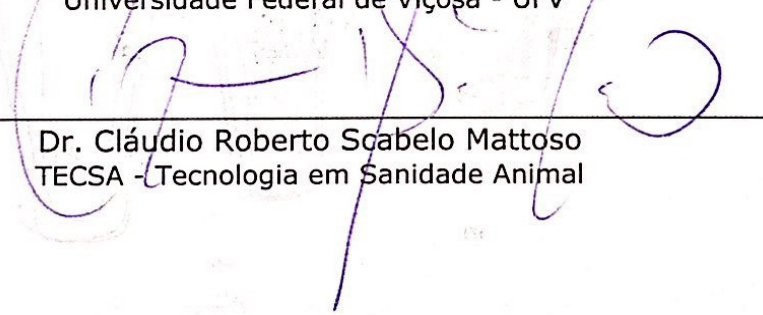
Profª. Fabíola de Oliveira Paes Leme
Escola de Veterinária - UFMG



Prof. Rubens Antônio Carneiro
Escola de Veterinária - UFMG



Prof. Leandro Abreu da Fonseca
Universidade Federal de Viçosa - UFV



Dr. Cláudio Roberto Scabelo Mattoso
TECSA - Tecnologia em Sanidade Animal

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivos gerais	13
2.2	Objetivos específicos.....	13
3.	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1	Análise e classificação bioquímica do líquido cavitário	13
3.1.1	Proteína Total e Albumina	13
3.1.1.1	Proteína Total	13
3.1.1.2	Albumina	14
3.1.2	Colesterol e triglicerídeos.....	14
3.1.3	Bilirrubina	15
3.2	Diagnóstico das efusões neoplásicas caninas	15
3.2.1	Introdução.....	15
3.2.2	Epidemiologia	15
3.2.3	Características laboratoriais das efusões neoplásicas	16
3.2.3.1	Citologia	16
3.2.4	Tipos específicos de efusões neoplásicas	17
3.2.4.1	Carcinomas e adenocarcinomas	17
3.2.4.2	Mesenquimais.....	20
3.2.4.3	Células redondas.....	21
3.2.4.4	Mesotelioma	28
3.2.4.5	Melanoma.....	30
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1	<i>Processamento das amostras</i>	31
4.2	<i>Organização dos dados</i>	31
4.2.1	Grupos etários.....	31
4.2.2	Grupos de porte racial	31
4.2.3	Grupos etiológicos.....	32
4.2.4	<i>Determinação do padrão de referência (Experimento 3)</i>	33
4.2.4.1	Transudatos	34
4.2.4.2	Exsudatos	34
4.3	<i>Análise estatística (Experimento 3).....</i>	34
4.3.1	Objetivo 1	34
4.3.2	Objetivo 2	35
4.3.3	Objetivo 3	36
4.3.4	Objetivos 4 e 5.....	36
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1	Capítulo 1: Perfil epidemiológico das efusões cavitárias caninas.....	37

5.2	Capítulo 2: Acurácia diagnóstica de um novo modelo de regressão múltipla baseado em parâmetros bioquímicos para distinção de exsudatos e transudatos caninos.....	46
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
7.	DADOS BRUTOS.....	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esfregaço de amostra de efusão pleural em cão. Adenocarcinoma (Fonte:Thompson e Rebar, 2016).....	19
Figura 2 – Esfregaço de líquido pleural de um gato com adenocarcinoma (Fonte: Valenciano <i>et al.</i> , 2014)	19
Figura 3 – Líquido pericárdico de um cão com linfoma. Predomínio de grandes linfoblastos (Fonte: Meinkoth, 2014)	23
Figura 4 – Efusão pleural neoplásica em gato. Linfoma granular (Fonte: Raskin, 2016).....	23
Figura 5 - Líquido abdominal de um cão com mastocitoma. Mastócitos de tamanho variado são observados (Romanowski, aumento de 400x). Em decorrência da quantidade intermediária de grânulos citoplasmáticos, é possível avaliar aspectos morfológicos nucleares, incluindo anisocariose e nucléolos proeminentes irregulares (Fonte: Schwendenwein, 2017).....	25
Figura 6 – Preparação citocentrifugada de amostra de líquido abdominal proveniente de cão diagnosticado com mastocitoma visceral (Romanoski, aumento de 1000x, fonte: Schwendenwein, 2017).	25
Figura 7 – Esfregaço de efusão pleural em paciente humano com mieloma múltiplo (Hematoxilina e Eosina, Aumento de 400x, fonte: Wang <i>et al.</i> , 2016)	27
Figura 8 – Líquido pleural de um gato com mieloma múltiplo (Romanowski, aumento de 1000x) (Fonte: Schwendenwein, 2017).....	27
Figura 9 – Líquido peritoneal de um cão Boiadeiro de Berna com histiocitose maligna (Romanowski, aumento de 400x e 1000x, fonte: Schwendenwein, 2017).	29
Figura 10 – Esfregaço de efusão pleural neoplásica felina. Mesotelioma (Romanowski, fonte: Swenson, 2005).	29
Figura 11 – Esfregaço de efusão peritoneal neoplásica canina. Mesotelioma (Romanowski, fonte: Hammond <i>et al.</i> , 2012).....	29
Figura 12 – Esfregaço de efusão pleural felina neoplásica melanocítica. Setas finas: Macronúcleolos proeminentes. Seta grossa: grânulos de melanina (Romanowski, aumento de 1000x, fonte: Morges e Zaks, 2011).	30
Figura 13 – Quatro gráficos entre a probabilidade de a efusão ser um exsudato e a concentração de determinado analito bioquímico. De cima e da esquerda, em sentido horário: Colesterol na cavidade peritoneal, porcentagem de neutrófilos na cavidade pleural, glicose e albumina na cavidade peritoneal e pleural.....	51
Figura 14 – Representação de nove diagramas para o modelo de regressão múltipla baseado em GLI-E, ALB-E e CCNT. Em cada um, é avaliado uma dupla distinta de variáveis (nos eixos x e y) em três valores diferentes da terceira variável (no título do diagrama, definidos como o 1º, 2º e 3º quartis desta terceira variável). Para prever o valor, o pesquisador deve definir qual dos nove quadros possui a terceira variável mais próxima do animal que pretende prever. Definido um dos nove quadros, o pesquisador busca nos eixos x e y os valores mais próximos das outras duas variáveis e encontra o cruzamento. Se no encontro estiver a letra “E”, então a predição é de Exsudato e se for “T” a predição é de Transudato. Se cair na região limítrofe entre “E” e “T”, haverá grande incerteza sobre o resultado e recomenda-se prever como “Não classificado”..	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Concentrações de proteína total (PT), em gramas por decilitro, e de células nucleadas totais (CCNT), por microlitro, definidas por seis diferentes fontes bibliográficas para as três categorias da classificação geral de efusões pleurais, peritoneais e pericárdicas caninas: Transudato simples, transudato modificado e exsudato.	33
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada cavidade corpórea dentre as efusões caninas em cada categoria classificativa geral.	40
Tabela 2 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada grupo etiológico dentre as efusões caninas em cada cavidade corpórea.....	40
Tabela 3 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada grupo etário dentre as efusões caninas em cada grupo etiológico.	41
Tabela 4 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada sexo (Total I) dentre as efusões caninas em cada grupo etiológico.	42
Tabela 5 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada grupo de porte racial dentre as efusões caninas em cada grupo etiológico.	43
Tabela 6 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de neoplasias intracavitárias dentre as efusões caninas neoplásicas, paraneoplásicas e seus subtipos teciduais.	44
Tabela 7 – Índices analíticos para os parâmetros bioquímicos dentre os casos de efusões caninas peritoneais, pleurais e envolvendo as duas cavidades. O espaço amostral (n) respectivo a cada análise e cavidades também é representado.	50
Tabela 8 – Valores limites (<i>cutoffs</i>) dos principais parâmetros bioquímicos para detecção de exsudatos peritoneais e pleurais de cães.....	52
Tabela 9 – Estatísticas de qualidade do modelo preditivo múltiplo selecionado para a classificação geral baseado em GLI-E, ALB-E e CCNT.	55
Tabela 10 – Índices analíticos para cada um dos seis sistemas de classificação geral, baseados em PT e CCNT, selecionados no presente estudo, em relação ao padrão de referência.	56
Tabela 11 - Índices diagnósticos para identificação de exsudatos de cada parâmetro da classificação geral (PT e CCNT) e CRN, considerando todos os casos, apenas os de efusão peritoneal e apenas os de efusão pleural.	57

LISTA DE ABREVIATURAS

[hem] – Concentração efusiva absoluta de hemácias
[neu] – Concentração efusiva absoluta de neutrófilos
ALB-E – Concentração efusiva absoluta de albumina
BIL-E – Concentração efusiva absoluta de bilirrubina
CCNT – Contagem de células nucleadas totais
COL-E – Concentração efusiva absoluta de colesterol
CRE-E – Concentração efusiva absoluta de creatinina
CRN – Concentração relativa de neutrófilos na efusão
EC – Efusão cavitária
EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético
EDTA-K3 – Ácido etilenodiaminotetracético tripotássico
ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme linked immunosorbent assay*)
¶L – Fentolitro
g/dL – Gramas/decilitro
GASE – Gradiente entre as concentrações de albumina no soro e na efusão
GLI-E – Concentração efusiva absoluta de glicose
GPT – Gradiente entre as concentrações de proteína total do soro e da efusão
IC – Insuficiência cardíaca
LC – Líquido cavitário
mg – Miligrama
mL – Mililitro
PCR – Reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)
RAES – Relação entre as concentrações de albumina na efusão e no soro
RBES – Relação entre as concentrações de bilirrubina da efusão e do soro
RCoES – Relação entre as concentrações de colesterol da efusão e do soro
RCrES – Relação entre as concentrações de creatinina da efusão e do soro
RelP_s:P_s – Relação entre as concentrações de proteína total do líquido pleural e do soro
RHCN – Relação entre as concentrações de hemácias e de células nucleadas
RKES – Relação entre as concentrações de potássio da efusão e do soro
RPT – Relação entre as concentrações de proteína total da efusão e do soro
rpm – Rotações por minuto
TRI-E – Concentração efusiva absoluta de triglicerídeos
U/L – Unidades/Litro
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
URE-E – Concentração efusiva absoluta de ureia
VCM – Volume corpuscular médio
% - Porcentagem

RESUMO

Efusão cavitária (EC) é definida como o acúmulo de líquido no interior das cavidades peritoneal, pleural ou pericárdica. Representam uma entidade frequente na rotina clínica de cães com importância prognóstica geralmente significativa e diversas associações etiológicas. Atualmente sua classificação é orientada basicamente pelo teor proteico (PT) e pela contagem de células nucleadas totais (CCNT) na efusão, enquanto na medicina humana é realizada por meio de parâmetros bioquímicos de acurácia analítica solidamente comprovada. Este estudo objetivou definir um novo sistema de classificação geral para EC's caninas baseado em parâmetros bioquímicos, além de construir o perfil epidemiológico destes casos em um contexto sócio-geográfico brasileiro. Um total de 433 casos consecutivos caninos de EC atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais tiveram suas informações clínicas, laboratoriais e imagiológicas coletadas e submetidas a análises estatísticas, incluindo regressão logística múltipla. Levando em consideração a etiologia subjacente, 52,9% das efusões pleurais estavam associadas a processo neoplásico, 60,1% das peritoneais a hipoproteinemia, hipoalbuminemia intensas e/ou hepatopatia e 81,8% das efusões pericárdicas foram classificadas como exsudato. O melhor dos modelos do sistema clássico para identificação de exsudatos (PT \geq 2,0 g/dL e CCNT $>$ 5.000 céls./ μ L) exibiu acurácia (73,6%) inferior a parâmetros bioquímicos, como concentração efusiva absoluta de colesterol (COL-E $>$ 41,2 mg/dL) na cavidade peritoneal (88,7%, n=106) e albumina (ALB-E $>$ 0,8 g/dL) na pleural (100%, n=112). O melhor modelo preditivo múltiplo para qualquer cavidade envolveu as variáveis glicose, albumina e CCNT (n=66) e apresentou valores de acurácia, sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de exsudato iguais a 94%, 96% e 90%, respectivamente. A classificação bioquímica de EC's caninas possui maior valor diagnóstico para distinção entre transudatos e exsudatos comparado ao sistema clássico simples e deve ser implementada na rotina médica diagnóstica de pacientes caninos.

Palavras-chave: Líquidos, diagnóstico, cão, pleural, peritoneal, pericárdico.

ABSTRACT

Cavitary effusion (CE) is defined as the accumulation of fluid within the peritoneal, pleural or pericardial cavities. They represent a frequent entity in the clinical routine of dogs with prognostic importance usually significant and several etiological associations. Currently, its classification is guided basically by the protein content (TP) and by the total nucleated cell count (TNCC) in the effusion, whereas in human medicine it is performed by means of biochemical parameters of analytical accuracy consistently proven. This study aimed to define a new general classification system for canine CE's based on biochemical parameters, as well as to construct the epidemiological profile of these cases in a Brazilian socio-geographical context. A total of 433 (304 + 129) consecutive canine CE cases consulted at the Veterinary Hospital of the Federal University of Minas Gerais had their clinical, laboratory and imaging information retrospectively collected and submitted to statistical analysis, including a multiple logistic regression. 60.2% of the animals were females, 27.5% were large-sized, 10.6% were Poodle and 56% were elderly. Considering the underlying etiology, 52.9% of pleural effusions were associated with neoplastic process, 60.1% of peritoneal effusions with severe hypoproteinemia, hypoalbuminemia and/or hepatopathy and 81.8% of pericardial effusions were classified as exudates. The best classical classification range (TP \geq 2.0 g/dL and TNCC $>$ 5,000 cells/ μ L) showed an accuracy (73.6%) lower than biochemical parameters, such as ascitic cholesterol (COL-E $>$ 41.2 mg/dL, 88.7%, n=106) and pleural albumin (ALB-E $>$ 0.8 g/dL, 100%, n=112) for the identification of exudates. The best predictive model for any cavity involved the variables glucose, albumin and TNCC (n=66) and showed values of accuracy, sensitivity and specificity for the diagnosis of exudates equals to 94%, 96% and 90%, respectively. The general biochemical classification of canine CAs has a higher diagnostic value compared to the simple classic system and should be implemented in the diagnostic medical routine of canine patients.

Keywords: Body fluids, diagnosis, dog, pleural, peritoneal, pericardial.

1. INTRODUÇÃO

A efusão cavitária (EC) caracteriza-se pelo acúmulo de líquido livre no interior das cavidades pleural, peritoneal e pericárdica. Este acúmulo de líquido cavitário (LC) pode ocorrer por uma variedade de processos fisiológicos, metabólicos, degenerativos, inflamatórios e infecciosos em pacientes humanos e animais (Stockham e Scott, 2008; Epstein, 2014; Valenciano *et al.*, 2014). A identificação da etiologia efusiva pode ser consideravelmente desafiadora, especialmente na Medicina Veterinária, entretanto a análise laboratorial representa uma excelente alternativa diagnóstica nesta tarefa.

Alguns sistemas de classificação, baseados em parâmetros laboratoriais, foram propostos nas medicina humana e veterinária a fim de elucidar a etiologia formadora da EC. Estes parâmetros podem ser obtidos tanto de amostras de LC quanto de sangue periférico e, na veterinária, são atualmente interpretados sob os mesmos intervalos para efusões peritoneais, pleurais e pericárdicas.

Na medicina veterinária, os dois sistemas mais populares são os de classificações específica e geral. O sistema geral utiliza, basicamente, a concentração de proteína total (PT) e a contagem de células nucleadas totais (CCNT) obtidos a partir da análise laboratorial do LC, enquanto o sistema específico utiliza, além destes dois, parâmetros citológicos e bioquímicos séricos e/ou efusivos para determinar a categoria etiológica. A classificação geral é dividida em três categorias: transudato simples, transudato modificado e exsudato. A classificação específica inclui as categorias efusão hemorrágica, séptica, quilosa, neoplásica, biliar e uroperitônio (Kaneko *et al.*, 2008; Stockham e Scott, 2008; Rakich e Latimer, 2011; Thompson e Rebar, 2016).

A classificação geral de EC's humanas é dividida apenas em transudatos e exsudatos e, desde a década de 1970, baseia-se em parâmetros bioquímicos específicos (e.g. concentrações efusivas de LDH, colesterol, proteína, albumina e suas relações com a respectiva concentração sérica) para diferenciação entre os dois tipos gerais de efusão em cada cavidade. O critério de Light baseia-se na determinação do teor sérico e efusivo da PT e LDH para discriminar transudatos e exsudatos pleurais em pacientes humanos (Light *et al.*, 1972). Os sistemas baseados em análises bioquímicas demonstraram-se contundentemente mais eficientes em distinguir os dois tipos de efusão, comparados à simples análise da PT e da CCNT na amostra de LC e há décadas vêm sendo vastamente utilizados na medicina humana (Light *et al.*, 1972, 1973; Forrester e Fossum, 1988; Mauer e Manzione, 1988; Valdes *et al.*, 1991; Castano Vidriales e Amores Antequera, 1992; Runyon *et al.*, 1992; DeLaurier *et al.*, 1994).

Da mesma forma, alguns questionamentos vêm sendo levantados em relação à eficácia do atual sistema de classificação geral utilizado na veterinária em associar o tipo de efusão com sua suposta etiologia adjacente. Em primeiro lugar, existem intervalos consideravelmente diferentes entre si, para cada categoria geral, propostos na literatura pertinente ao assunto (O'Brien e Lumsden, 1988; Stockham e Scott, 2008; Rakich e Latimer, 2011; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016; Bohn, 2017). Um recente estudo retrospectivo evidenciou que as efusões cavitárias caninas podem ser classificadas diferentemente em uma frequência significativa dos casos, dependendo do intervalo escolhido para tal propósito (Bohn, 2017). Em segundo lugar, não foram encontrados, na literatura médica veterinária, estudos demonstrando a real acurácia analítica desta classificação. Zoia e Drigo (2015) também questionaram a razão de um mesmo intervalo ser aplicado para a classificação de LC's de diferentes espécies (e.g. cão e gato) e também para diferentes regiões anatômicas (cavidades pleural, peritoneal e pericárdica). Por último, questiona-se a relevância em se atribuir qualquer classificação geral, quando uma das classificações específicas já foi obtida com sucesso. O'Brien e Lumsden (1988) propuseram um sistema de classificação unificado com as categorias gerais e específicas, sendo então composto por transudato, exsudato não séptico, exsudato séptico, efusão por ruptura de vísceras, efusão neoplásica e efusão hemorrágica.

A boa acurácia de alguns analitos bioquímicos para distinção de transudatos e exsudatos em pacientes veterinários foi verificada em alguns estudos recentes (Zoia *et al.*, 2009, 2011; Rosato

et al., 2011; Zoia e Drigo, 2015; Smuts *et al.*, 2016). Mesmo assim, entretanto, de la pra cá, não foi observada alteração na rotina prática da clínica médica ou cirúrgica de pequenos animais envolvendo a instituição destes parâmetros bioquímicos com este propósito, pelo conhecimento do autor, em nenhuma parte do mundo. Desta forma, estudos que reavaliem e corroborem os resultados anteriores e também identifique esta utilidade em novos parâmetros bioquímicos podem servir de subsídio para sustentar a instituição destes novos critérios bioquímicos como teste padrão para a distinção de transudatos e exsudatos nestes pacientes a exemplo, também, da medicina humana.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Aprimorar a abordagem diagnóstica clínico-laboratorial das ECs caninas. Investigar a frequência das etiologias formadoras de EC canina. Comparar a eficácia dos métodos laboratoriais atuais com novas propostas envolvendo mensurações bioquímicas, para identificação destas etiologias.

2.2 Objetivos específicos

No experimento 1 (seções 5.1), visou-se determinar e avaliar, dentre os casos atendidos no hospital veterinário da UFMG, a frequência de efusões cavitárias caninas, de suas categorias classificativas e etiológicas por cavidade, gênero, idade e raça. Além disso visou-se verificar as frequências de efusões neoplásicas e paraneoplásicas, bem como a sensibilidade da análise citológica para este diagnóstico, incluindo cada categoria neoplásica (mesenquimal de células alongadas, epitelial e células redondas).

No experimento 2 (Seção 0), visou-se determinar a acurácia, índices kappa e ABCROC, sensibilidade, especificidade e *cutoffs* da concentração efusiva absoluta da proteína total (PT), colesterol (COL-E), albumina (ALB-E) e glicose (GLI-E), bem como a relação e o gradiente entre suas concentrações na efusão e no soro para distinguir exsudatos e transudatos caninos (objetivo 1). Também buscou-se: Encontrar um modelo baseado em uma regressão múltipla destas variáveis que apresente melhores índices diagnósticos (objetivo 2); Verificar qual intervalo atualmente proposto apresenta a maior acurácia (objetivo 3); Determinar um novo intervalo baseado em PT e CCNT para cada cavidade de cães, de acordo com uma metodologia estatística (objetivo 4); Verificar se existe alguma diferença de predomínio celular inflamatório entre os exsudatos e transudatos, determinando um ponto de corte para a concentração efusiva relativa de neutrófilos (objetivo 5).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Análise e classificação bioquímica do líquido cavitário

Alguns parâmetros bioquímicos foram desenvolvidos para auxiliar na classificação de EC's de pacientes humanos e veterinários. Estes podem ser obtidos a partir das concentrações mensuradas em amostras de LC, sangue periférico ou de uma comparação ou cálculo entre as duas (Brunzel, 2013; Thompson e Rebar, 2016).

3.1.1 Proteína Total e Albumina

3.1.1.1 Proteína Total

A acurácia de um novo sistema proposto por Maranhão *et al.* (2010), que utiliza um ponto de corte para PT efusiva de 3,4 g/dL e para atividade efusiva de LDH de 328,0 U/L para identificação de exsudatos, foi estatisticamente maior do que o critério de Light classicamente utilizado.

Paramothayan e Barron (2002) verificaram que a utilização da relação entre as PT do líquido e do soro (Rel_{PL:Ps}) eleva os índices de acurácia analítica nos casos de ascites provocadas por malignidade, infecção e insuficiências cardíaca e renal. O estudo foi conduzido de maneira retrospectiva em 61 casos humanos aleatórios de efusão pleural ou peritoneal, sendo possível

observar um aumento de 83 para 90% na sensibilidade do teste e de 75 para 79% na especificidade, quando utilizado a Rel_{PL:Ps} (ponto de corte = 0,4) ao invés da PT efusiva (ponto de corte = 2,8 g/dL) isoladamente para distinção entre transudatos e exsudatos. Angeleri *et al.*, (2016) encontraram sensibilidade e eficiência diagnóstica de 72 e 85%, respectivamente, para diferenciar transudatos e exsudatos por meio da determinação da Rel_{PL:Ps}.

3.1.1.2 Albumina

O gradiente de albumina entre o soro e a efusão (GASE), calculado por meio da subtração entre a concentração do soro menos a da efusão, foi indicado como um bom teste de confirmação de exsudatos, por conta de sua alta especificidade (92% para pleurais e 100% para peritoneais), e também como teste adequado para diferenciar transudatos e exsudatos quando o paciente foi submetido a terapia diurética. Este tipo de tratamento apresenta o potencial de superestimar, dentre outros parâmetros analíticos, o teor proteico e de albumina na efusão. Desta forma, a avaliação de seu gradiente em relação à concentração do soro poderia representar boa alternativa no intuito de evitar esta interferência analítica (Burgess *et al.*, 1995; Gupta *et al.*, 1995; Beg *et al.*, 2001; Kopcinicovic e Culej, 2014).

Alguns autores propuseram a ideia de se classificar efusões peritoneais sob uma perspectiva mais objetiva, a partir do mecanismo patofisiológico de formação da efusão, em oposição à divisão tradicional em transudatos e exsudatos. Um destes mecanismos é a presença ou ausência de hipertensão portal e foi avaliada em alguns estudos envolvendo pacientes humanos (Pare *et al.*, 1983; Rector e Reynolds, 1984; Rector, 1987). Hoefs (1983) demonstrou diretamente que a GASE se correlaciona com a pressão portal mensurada em 56 paciente com doença hepática crônica. Outros estudos correlacionaram positivamente evidências clínico-patológicas compatíveis com doença hipertensiva portal e valores acima de 1,1 g/dL para GASE (Pare *et al.*, 1983; Rector e Reynolds, 1984; Mauer e Manzione, 1988; Prieto *et al.*, 1988; Albillos *et al.*, 1990). Nestes estudos, os valores de acurácia para este propósito variaram em torno de 94%, eficácia diagnóstica (93%), sensibilidade (62 a 80%) e especificidade (98,9%). Em suas conclusões, Tarn e Lapworth, (2010) indicam que o GASE seja usado como índice substitutivo para o esquema baseado em transudatos e exsudatos para classificar ascites humanas.

Pembleton-Corbett *et al.* (2000) e Saravanan *et al.* (2012), correlacionaram os valores acima de 1,1 g/dL com formação de efusão por hipertensão portal associada a doença hepatobiliar. No estudo de Pembleton-Corbett *et al.* (2000), a acurácia deste parâmetro em prever hipertensão portal (69,4%) em cães com ou sem doença hepatobiliar foi superior à acurácia obtida pela presença de hipoalbuminemia (57,1%).

Zoia *et al.* (2011) separaram 46 casos de efusão pleural canina em dois grupos, de acordo com as evidências clínico-laboratoriais, em transudatos e exsudatos. Dentre outros parâmetros avaliados, os valores obtidos para GASE foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Em um estudo similar conduzido com pacientes felinos, Zoia e Drigo (2015) também encontraram diferença estatisticamente significativa entre os valores deste parâmetro provenientes de dois grupos formados sob circunstâncias semelhantes ao estudo anterior. Estes autores sugerem que o GASE seja utilizado como critério de conferência daqueles casos clinicamente compatíveis com transudato, mas que apresentem características laboratoriais de exsudato.

3.1.2 Colesterol e triglicerídeos

Em um estudo com pacientes humanos, a utilização da concentração pericárdica de colesterol para diferenciar exsudatos e transudatos desenvolvidos nesta cavidade apresentou valores de VPP (90 a 95%) consideravelmente superiores aos de VPN (38 a 50%), considerando pontos de corte de 44,5 mg/dL e 60,0 mg/dL (Burgess *et al.*, 2002).

Ingle e Hinge (2012) encontraram eficiência representativa na utilização da dosagem do colesterol peritoneal como recurso para diagnosticar efusões malignas nesta cavidade. Em 100 casos de ascite humana, a sensibilidade e a especificidade obtidas foram respectivamente de 88,9 e 100%, ao comparar com a citologia e a histopatologia.

3.1.3 Bilirrubina

Elis *et al.* (1998) concluíram que a RelB_e:B_s representa um marcador adicional para distinção laboratorial entre transudatos e exsudatos. Neste estudo, os valores acima do ponto de corte de 0,6 para este parâmetro associaram-se de maneira estatisticamente significativa com exsudatos peritoneais em pacientes humanos. Entretanto, em um estudo conduzido por Metintaş *et al.* (1997), a média da RelB_e:B_s dentre os transudatos foi superior a 0,6. Os valores de sensibilidade e especificidade para este parâmetro obtidos em outros estudos variaram entre 81 e 90%, e 38 e 90%, respectivamente (Meisel *et al.*, 1990; Burgess *et al.*, 1995; Metintaş *et al.*, 1997; Boghratian *et al.*, 2008).

3.2 Diagnóstico das efusões neoplásicas caninas

3.2.1 Introdução

Os processos neoplásicos intracavitários podem ser de origem epitelial, mesenquimal, de células redondas, metastática ou primária e representam uma importante causa de efusão peritoneal, pleural e pericárdica em cães e gatos (Thrall, 2007; Thompson e Rebar, 2016). Uma efusão neoplásica é definida por Stockham e Scott (2008) como uma efusão que contenha células neoplásicas. Apesar disso, uma grande parte dos neoplasmas intra-peritoneais ou intra-pleurais costumam provocar acúmulo de LC por meio de mecanismos que não envolvem esfoliação celular.

A literatura descreve que os tumores podem causar transudação por obstrução venosa ou de drenagem linfática e podem predispor exsudação por estimular uma reação inflamatória, ruptura de órgão interno, causar uma hemorragia ou por uma combinação de todos estes mecanismos (Valenciano *et al.*, 2014; Schwendenwein, 2017). Estudos que utilizaram o ser humano como modelo expuseram que o fator de crescimento endotelial vascular, que é um peptídeo secretado pelas células tumorais de vários tipos de neoplasia, pode se acumular no interior da cavidade corpórea e agir induzindo a hiperpermeabilidade vascular (Senger *et al.*, 1983; Tamsma *et al.*, 2001). Neoplasmas intracavitários também podem ocasionar a formação de efusões quilosas por compressão física do ducto torácico linfático ou dos vasos que o drenam, quando o seu crescimento se estabelece na região mediastínica ou também secundariamente a obstrução do fluxo intralinfático por células neoplásicas (Schwendenwein, 2017). Aslam e Marino (2009) relatam este último mecanismo, juntamente à proliferação vascular e o aumento de sua permeabilidade, como importantes causas de efusões cavitárias secundárias a processo neoplásico maligno.

Alguns autores relatam a associação entre efusões pleurais hemorrágicas e malignidade em pacientes humanos. Barger e Riensche (2009) relatam que, dentre os transudatos modificados caninos que apresentem características hemorrágicas, as neoplasias não esfoliativas, ou pouco esfoliativas (i.e., hemangiossarcoma) sempre devem ser consideradas como origem etiológica para a formação da efusão, quando não constar histórico de trauma ou evidência clínico-laboratorial de coagulopatia. Em um estudo envolvendo 118 cães com neoplasia hepática, a efusão hemorrágica foi um achado em 37,5% dos cães com hemangiossarcoma ou carcinoma hepatocelular e em 12,5% dos animais com adenoma hepatocelular (Kinsey *et al.*, 2015). Embora sem diferença estatisticamente significativa, o tempo de sobrevida foi inferior para estes animais.

3.2.2 Epidemiologia

Hirschberger (1999) relatou uma frequência de 18,0% (33/183) para efusões pleurais ou peritoneais neoplásicas em cães, sendo 48,5% de origem epitelial, 24,2% de origem mesenquimal e 27,3% de células redondas. Dentre os gatos, 25,0% (39/156) das efusões peritoneais ou pleurais eram neoplásicas, com 41,0% epiteliais, 2,6% mesenquimais e 56,4% de células redondas, no mesmo estudo. Em outro estudo recente envolvendo a análise de 59 amostras de líquido pericárdio canino, a frequência de efusões caracterizadas como neoplásicas foi de 4,6% (Cagle *et al.*, 2014). Em um estudo conduzido com 14 gatos diagnosticados com disseminação neoplásica

intracavitária pela histopatologia, 100% deles apresentavam efusão peritoneal e 58,3% exibiram células neoplásicas na análise citológica (Monteiro e O'Brien, 2004). Os sítios de desenvolvimento neoplásico primário mais encontrados foram o fígado (38,5%), pâncreas e intestino delgado (23,1% cada). Neoplasias de origem epitelial representaram 78,6% dos casos. Else e Simpson (1988) encontraram uma frequência de 53,8% para efusões peritoneais e 69,0% para efusões pleurais caninas e felinas sugerindo origem neoplásica.

3.2.3 Características laboratoriais das efusões neoplásicas

A análise laboratorial de amostras de LC provenientes de efusões neoplásicas costuma revelar alterações de caráter inespecífico nos parâmetros básicos como aspecto físico e teor proteico. A celularidade total pode apresentar-se intensamente aumentada (e.g. > 100.000 células/ μ L), mas depende do tipo neoplásico subjacente e, por isso, demonstra-se de maneira variável. As efusões neoplásicas que apresentam concentração aumentada de células proliferativas dispostas em "clusters" ou aglomerados podem ter sua CCNT subestimada tanto por meios manuais quanto automatizados de contagem celular. Este fenômeno viabiliza a obtenção de valores de CCNT nestas efusões compatíveis com transudato, mas que originalmente se encontravam dentro do intervalo de referência para exsudatos. Sendo assim, as efusões associadas a desenvolvimento neoplásico intracavitário costumam apresentar-se como transudatos modificados, exsudatos ou como inclassificáveis, quando submetidas aos principais sistemas de classificação geral disponíveis na medicina veterinária (Baker e Lumsden, 2000; Rakich e Latimer, 2011; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016; Schwendenwein, 2017).

3.2.3.1 Citologia

A análise citológica de amostras de LC com suspeita neoplásica apresenta importante valor diagnóstico e, de acordo com Valenciano *et al.* (2014), sua acurácia está intimamente relacionada à experiência e à habilidade do citopatologista para reconhecer e analisar criticamente os parâmetros citológicos relevantes. Mesmo assim, dependendo do tipo de neoplasia a se desenvolver, é comum que as células neoplásicas não esfoliem suficientemente a ponto de alcançar o limiar sensível da análise e, assim, permitir a identificação etiológica. Este fenômeno é descrito como de ocorrência mais frequente dentre as neoplasias mesenquimais, como hemangioma e hemangiossarcoma. Desta forma, os tipos celulares neoplásicos podem apresentar-se em concentrações menores ou maiores nestes tipos de efusão e o diagnóstico citológico acabar desfavorecido. Recursos imagiológicos, como ultrassonografia e radiografia, permitem a obtenção de amostras diretamente de uma massa intracavitária e, assim, podem facilitar o diagnóstico, por aumento da sensibilidade analítica (Stockham e Scott, 2008; Rakich e Latimer, 2011; Thompson e Rebar, 2016). Fossum *et al.* (1993) documentaram a observação de efusões eosinofílicas em cães e gatos com câncer.

A citopatologia clínica é mais eficiente para diagnosticar as neoplasias de células redondas como linfoma e mastocitoma (Rakich e Latimer, 2011). Carcinomas e adenocarcinomas que se estabelecem na superfície de cavidades corpóreas esfoliam mais células do que os sarcomas (Thrall, 2007; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016). Assim como ocorre de maneira geral em outras lesões corpóreas, o diagnóstico neoplásico pode ser especialmente complicado quando existe inflamação concomitante, principalmente para mesotelioma. Nos casos em que a citologia não é conclusiva, a Histopatologia, normalmente realizada a partir de biópsia incisional de tecido parietal ou massa intracavitários, é necessária (Skeldon e Dewhurst, 2014; Raskin, 2016; Thompson e Rebar, 2016).

Acurácia diagnóstica da citologia

Hsu (1987) obteve acurácia de 96,5% para o diagnóstico de neoplasia pleural maligna ao utilizar a citologia em um estudo envolvendo 5.255 amostras de líquido pleural humano. Juntamente a este, outros dois estudos prospectivos, um envolvendo 414 e o outro 166 análises de líquido pleural humano, também encontraram maior eficácia diagnóstica em identificar efusões

neoplásicas malignas por meio da análise citológica comparado à biópsia pleural (Frist *et al.*, 1979; Prakash e Reiman, 1985).

Em um estudo envolvendo 223 cães, a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de efusões peritoneais ou pleurais neoplásicas malignas foi de 64 e 99%, respectivamente. A sensibilidade e especificidade encontrada para gatos no mesmo estudo foi de 61 e 100%, respectivamente (Hirschberger, 1999).

A sensibilidade analítica para o diagnóstico de carcinoma ovariano, a partir da análise citológica realizada por dois patologistas clínicos, em um estudo envolvendo 82 casos caninos de efusão pleural, peritoneal e pericárdica, variou entre 57,1% e 85,7% (Bertazzolo *et al.*, 2012). A especificidade obtida no mesmo estudo variou entre 97,3% e 100%.

Outro estudo recente visou avaliar a eficiência diagnóstica da análise citológica para classificar efusões pericárdicas caninas e encontrou resultados variando entre 7,7 e 21,8%, de acordo com a origem etiológica da efusão e a utilização do hematócrito efusivo com um limiar de 10% como parâmetro classificativo (Cagle *et al.*, 2014).

3.2.4 Tipos específicos de efusões neoplásicas

3.2.4.1 Carcinomas e adenocarcinomas

O termo carcinomatose se refere à disseminação de células epiteliais malignas em uma cavidade corpórea, muitas vezes levando à formação de efusão neoplásica. Em cães, é mais frequentemente associada a neoplasias gastrointestinais ou ovarianas, entretanto existem relatos de desenvolvimento de efusão neoplásica por carcinomatose com outros tecidos como fonte original (Jacobs *et al.*, 2013). Outros autores se referiram a carcinomatose como uma disseminação difusa de qualquer neoplasia de origem epitelial, mesenquimal ou hematopoiética pela superfície peritoneal serosa, pleural ou em espaço cérebro-espinhal (Root e Lord, 1971; Ettinger e Barret, 1995; Ma *et al.*, 2003; Terasaki *et al.*, 2003). Para os propósitos deste capítulo, será considerada a primeira definição deste termo.

As efusões associadas a carcinomas ou adenocarcinomas podem resultar de um processo neoplásico primário ou secundário. No tórax, normalmente são metastáticas, entretanto o neoplasma primário predominante é o adenocarcinoma pulmonar. Dentre as metástases pleurais, as mais frequentes são aquelas provenientes de carcinoma mamário na fêmea e provenientes de carcinoma prostático ou de células transicionais no macho. Na cavidade peritoneal, destacam-se aquelas provenientes de colangiocarcinoma, carcinoma mamário, adenocarcinoma pancreático, ovariano e prostático (Thompson e Rebar, 2016). Outros exemplos de processos neoplásicos epiteliais que se desenvolvem de forma primária ou metastática no interior de cavidades corpóreas e, assim, apresentam potencial formador de efusão incluem o timoma, carcinoma neuroendócrino, carcinoma tireoidiano de células medulares ou foliculares e o carcinoma anaplástico (Rae *et al.*, 1989; Day, 1993; Liptak, J M *et al.*, 2008). Stokowski *et al.* (2016) descreveram a ocorrência bilateral de sertolioma e seminoma malignos em testículos retidos em cavidade (criptorquidismo) e linfonodos, associado a formação de efusão peritoneal.

Por meio da citologia, a diferenciação entre estes tipos neoplásicos é limitada. Os tipos celulares provenientes de carcinomas e adenocarcinomas costumam esfoliar em aglomerados, agregados ou mantos celulares. Proliferações de origem glandular podem exibir conformação acinar, citoplasma multivacuolizado, núcleo desviado para periferia, formando figuras de “anel de sinete” e observação de material intra ou intercelular compatível com produto de secreção. Alguns importantes critérios de malignidade encontrados nestas efusões incluem anisocariose, anisocitose, cariomegalia, multinucleação, figuras de amoldamento nuclear, gigantismo celular, aumento da basofilia citoplasmática, alteração de padrão de cromatina e relação núcleo:citoplasma, figuras de mitose atípicas, nucléolos evidentes, múltiplos e/ou de tamanho variado, dentre outros (Figura 1) (Figura 2). Quando cinco destes são identificados, o diagnóstico neoplásico torna-se mais favorecido e a investigação de massas primárias por meio de métodos imagiológicos é aconselhada, propiciando assim, sua punção aspirativa por agulha ou realização

de biópsia incisional para caracterização morfológica ou imunoquímica mais específica. Células inflamatórias e mesoteliais reativas podem estar presentes em quantidade varável. Estas últimas podem representar importante fonte de inacurácia diagnóstica por apresentarem aspecto citomorfológico semelhante às células epiteliais neoplásicas. Sob estas circunstâncias, a habilidade e a experiência do patologista clínico responsável pela análise representam fatores analíticos críticos (Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016; Schwendenwein, 2017).

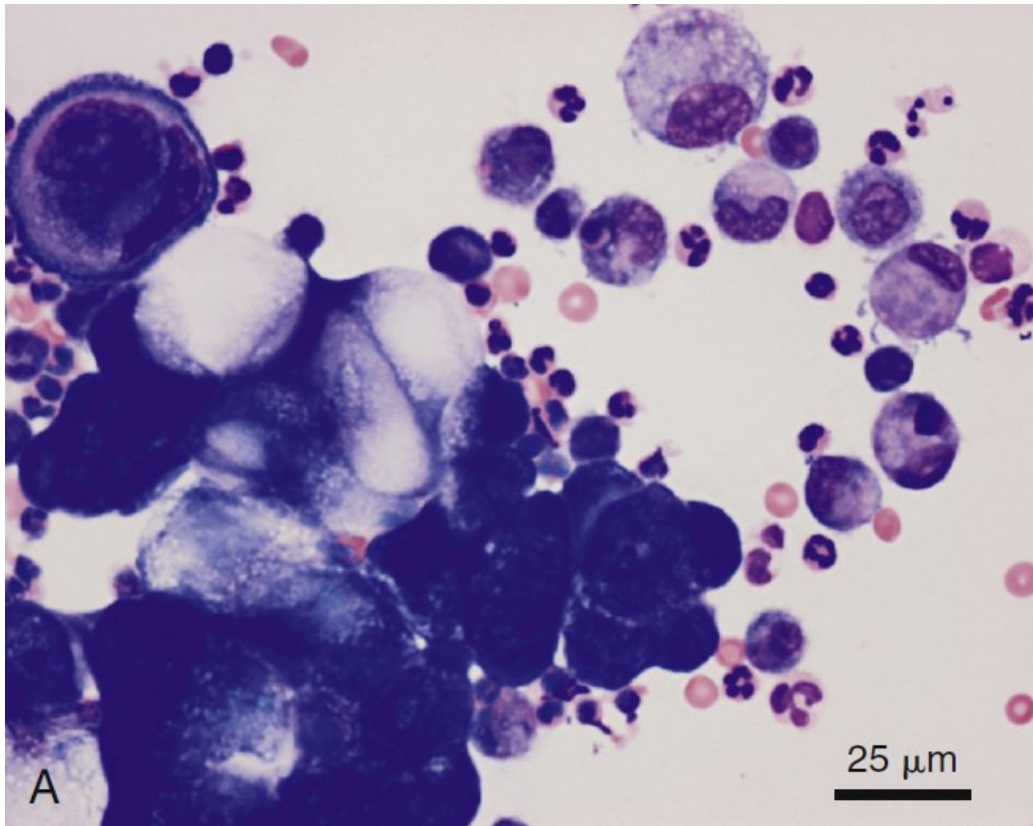


Figura 1 – Esfregaço de amostra de efusão pleural em cão. Adenocarcinoma (Fonte:Thompson e Rebar, 2016).

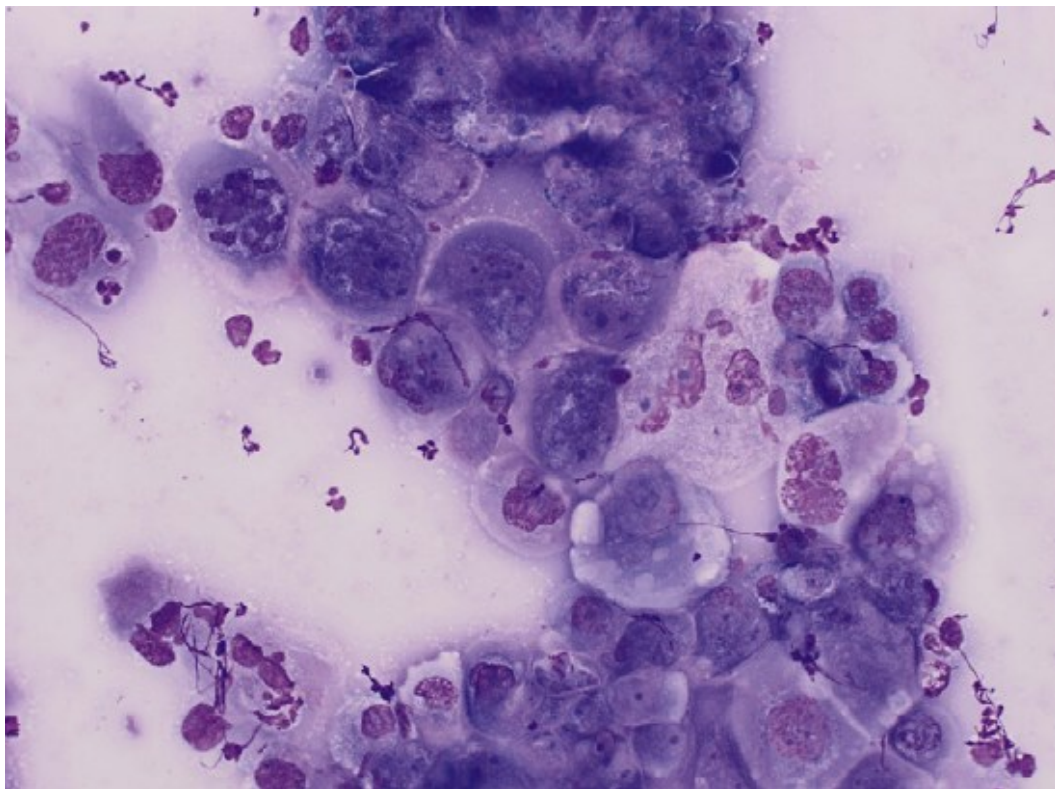


Figura 2 – Esfregaço de líquido pleural de um gato com adenocarcinoma (Fonte: Valenciano *et al.*, 2014)

Os carcinomas prostáticos costumam provocar a formação de efusões cavitárias quando se disseminam como metástase para um sítio intracavitário, que no cão envolvem, principalmente, o fígado, o baço, linfonodos e pulmão (Axiak e Bigio, 2012). Sorenmo *et al.* (2003) relataram evidência de 15% de carcinomatose em 70 cães diagnosticados com câncer de próstata.

Alguns estudos foram conduzidos com pacientes felinos submetidos a carcinomatose. Patnaik *et al.* (1976) e Cribb (1988) relatam que 30% dos gatos com adenocarcinoma intestinal devem desenvolver carcinomatose. De acordo com Kosovsky *et al.* (1988), os gatos submetidos a este tipo de neoplasia, com progressão para carcinomatose, podem receber benefício paliativo a partir da ressecção cirúrgica terapêutica da lesão primária. Em gatos acometidos por colangiocarcinoma, as metástase peritoneais e carcinomatose ocorrem em 67 a 80% dos casos (Patnaik, 1992; Post e Patnaik, 1992; Lawrence *et al.*, 1994). No câncer mamário felino, o envolvimento metastático em pulmão e tórax pode ser extenso e causar insuficiência respiratória secundária à presença de efusão maligna provocada por carcinomatose pleural (Lana *et al.*, 2007).

Carcinoma ovariano

Bertazzolo *et al.*, (2012) avaliaram amostras de líquido peritoneal de cadelas acometidas com carcinoma ovariano a fim de identificar a existência de características citológicas capazes de diferenciar acuradamente as efusões formadas em decorrência deste tipo de neoplasia de outros tipos de efusões. Os autores descrevem que a observação de células exibindo disposição papilar coesa, proeminente e uniforme em amostras de líquido peritoneal de animais com informações clínicas compatíveis deve indicar a investigação de neoplasia ovariana primária.

Os adenocarcinomas papilares de ovário são frequentemente associados com implantação peritoneal disseminada e formação de efusão maligna. Estas podem se desenvolver por edema tumoral provocando vazamento de líquido através da cápsula do tumor, exfoliação celular para a cavidade, obstrução de vasos linfáticos peritoneais e diafragmáticos por crescimento tumoral e também por secreção proveniente de implantes peritoneais metastáticos (Greene *et al.*, 1979; Hayes e Harvey, 1979).

Câncer pancreático exócrino

A maioria das neoplasias malignas pancreáticas são de origem epitelial, mais especificamente, adenocarcinomas de origem acinar ou ductular (Withrow, 2007). Podem associar-se a pancreatite e frequentemente se disseminam como metástase para sítios anatômicos regionais ou distantes antes que o diagnóstico possa ser obtido (Garvey e Zawie, 1984; Oskoui-Zadeh *et al.*, 2008). As efusões secundárias a este tipo de câncer costumam se desenvolver por implantação de células neoplásicas no peritônio (carcinomatose) e são comuns em gatos. Nestes casos de formação de ascite, a citometria de fluxo pode ser utilizada como recurso diagnóstico para identificação de células neoplásicas na amostra de LC. Apesar de a maioria dos diagnósticos serem obtidos por meio de laparotomia exploratória, é possível a identificação de massas através da palpação abdominal, principalmente em gatos, e sobretudo da ultrassonografia para determinar a localização da massa, auxiliar na aspiração de líquido livre para análise e investigação do fígado e linfonodos regionais por metástases (Bennett *et al.*, 2001; Withrow, 2007).

3.2.4.2 Mesenquimais

Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma é um tipo de neoplasia frequentemente associado a efusões peritoneais hemorrágicas em cães e gatos. De acordo com diferentes estudos, o hemangiossarcoma representou o neoplasma associado a formação de EC em 9,1 a 37,5% dos casos neoplásicos peritoneais caninos (Monteiro e O'Brien, 2004; Nestor *et al.*, 2004; Kinsey *et al.*, 2015). Dentre os casos de hemoperitônio, o hemangiossarcoma esteve associado com 27,7% a 70% dos casos, de acordo com as informações publicadas em outros estudos (Pintar *et al.*, 2003; Aronsohn *et al.*, 2009; Culp *et al.*, 2010). De acordo com Fine *et al.* (2003), o hemangiossarcoma também

representa o mais frequente tumor causador de efusão pericárdica em cães. Nesta região, ele normalmente se origina no átrio ou ventrículo direito (Ettinger e Barret, 1995; Tobias, 2005). Na cavidade peritoneal, os sítios de maior predileção para acometimento primário são o baço e o fígado (Liptak e Forrest, 2007).

Dentre os aspectos laboratoriais analíticos, as efusões frequentemente apresentam evidências marcadas de componente hemorrágico como aspecto turvo, avermelhado, com sobrenadante amarelado ou róseo, relação hemácias : células nucleadas compatível com sangue periférico, eritrofagocitose, fagocitose de hemossiderina, cristais de hematoïdina e hematócrito do LC > 10% (Dempsey e Ewing, 2011; Skeldon e Dewhurst, 2014; Raskin, 2016; Thompson e Rebar, 2016). Por sua característica pouco esfoliativa, a não observação ou observação em baixas concentrações das células neoplásicas provenientes destes tumores torna-se comum (Valenciano *et al.*, 2014).

Mixossarcoma

A ocorrência de neoplasias mixóides intrapleurais em região cardíaca foi descrita em quatro casos humanos como mixoma (Roberts, 1959; Darke e Gordon, 1974; Bright *et al.*, 1990; Machida *et al.*, 2003; Akkoc *et al.*, 2007) e em outros cinco casos como mixossarcoma (Briggs *et al.*, 1997; Machida *et al.*, 2003; Foale *et al.*, 2006; Riegel *et al.*, 2008; Sommerey *et al.*, 2012). Dentre estes últimos, dois cursaram com formação de EC, e a identificação citológica de células neoplásicas só foi constatada em um deles (Riegel *et al.*, 2008; Sommerey *et al.*, 2012). Quando este neoplasma se desenvolve na área mediastinal, os órgãos neuroendócrinos, a tireóide e o timo podem acabar envolvidos e também predispor o extravasamento de linfa. O padrão citológico inclui a observação de um material de aspecto denso, filamentososo a granular, róseo a arroxado de origem mucinosa no fundo de lâmina que, frequentemente, induz o enfileiramento dos eritrócitos presentes na amostra (Thompson e Rebar, 2016).

Em um relato de caso, um cão de 5 anos de idade, da raça Brittany Spaniel desenvolveu efusão pleural secundária a mixossarcoma, em volume suficiente a permitir a coleta de 1200 mL de líquido. A análise laboratorial de uma amostra deste LC revelou características celulares e proteicas compatíveis com transudato modificado, evidências de predomínio celular e concentração de triglicérides compatíveis com componente quiloso e fundo de lâmina característico (Riegel *et al.*, 2008). A necropsia do animal revelou uma massa de 4 x 3 x 1,5 cm localizada no lúmen e na parede do átrio cardíaco direito, ruptura de pericárdio e formação de efusão nesta cavidade. No outro relato de ocorrência de mixossarcoma envolvendo formação de efusão pleural (Sommerey *et al.*, 2012), as células neoplásicas mesenquimais apresentaram núcleo aumentado, de formato arredondado a angular, com padrão de cromatina grosseiro, um a três nucléolos proeminentes, citoplasma intensamente basofílico com bordas irregulares e vacuolização delgada, eventualmente dispostas em aglomerados pouco coesos associados a cordões de material róseo tênue intercelular. 10% destas células eram binucleadas e aproximadamente 1% eram células gigantes multinucleadas.

3.2.4.3 Células redondas

Linfoma

As efusões cavitárias secundárias a linfoma costumam apresentar altas contagens de células nucleadas (>100.000/μL) e se originam de processos de alto grau desenvolvidos em sítios primários como linfonodos intracavitários, fígado, baço, trato gastro-intestinal, timo, rins e região mediastínica em geral (Stockham e Scott, 2008; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016; Schwendenwein, 2017). O linfoma mediastínico representou a etiologia formadora de efusão pleural felina em 17% (14/82) dos animais participantes de um estudo (Davies e Forrester, 1996). Em outro estudo envolvendo cães, a frequência desta etiologia foi de 8% dentre 25 casos de efusão pleural e peritoneal (Mellanby *et al.*, 2002).

Moore *et al.* (2017) em um estudo envolvendo 42 cães acometidos por linfoma mediastínico primário de alto grau, constataram que o fenótipo predominantemente destes tipos de neoplasias

é de células T (100%). Hipercalcemia e efusão pleural representaram os achados mais frequentes, em 67,5 e 45,2% dos animais, respectivamente. Em seu estudo, (Zwahlen *et al.*, 1998) encontraram frequência de 76,9% para células T e de 23,1% para células B, por meio de imunofenotipagem em amostras obtidas de gatos portadores de linfoma alimentar.

A análise citológica é considerada um recurso analítico altamente acurado e, portanto, indispensável para o diagnóstico de linfoma efusivo. MacGregor *et al.* (2005) obtiveram sensibilidade igual a 91,7% para identificar linfoma em efusões pericárdicas caninas por meio da citologia. Microscopicamente, as células linfóides neoplásicas imaturas, também chamadas de linfoblastos, caracterizam-se por apresentar padrão monomórfico, diminuição da relação núcleo:citoplasma, padrão de cromatina disperso, nucléolos proeminentes, aumento da basofilia citoplasmática, do tamanho celular e do tamanho e pleomorfismo nuclear (Figura 3). Eventualmente os linfócitos granulares predominam (Figura 4). A presença de corpúsculos linfoglandulares livres no fundo de lâmina pode ser útil no reconhecimento do processo como de origem linfoide. Uma concentração variável de células sanguíneas, inflamatórias e mesoteliais reativas pode estar presente (Stockham e Scott, 2008; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016). O crescimento tumoral em uma região próxima a linfonodos, como o mediastino, pode predispor uma obstrução de vias linfáticas e, assim, provocar o desenvolvimento de uma efusão quilosa concomitante. Nestes casos, também estarão presentes pequenos linfócitos de morfologia típica (Fossum *et al.*, 1986; Forrester *et al.*, 1991).

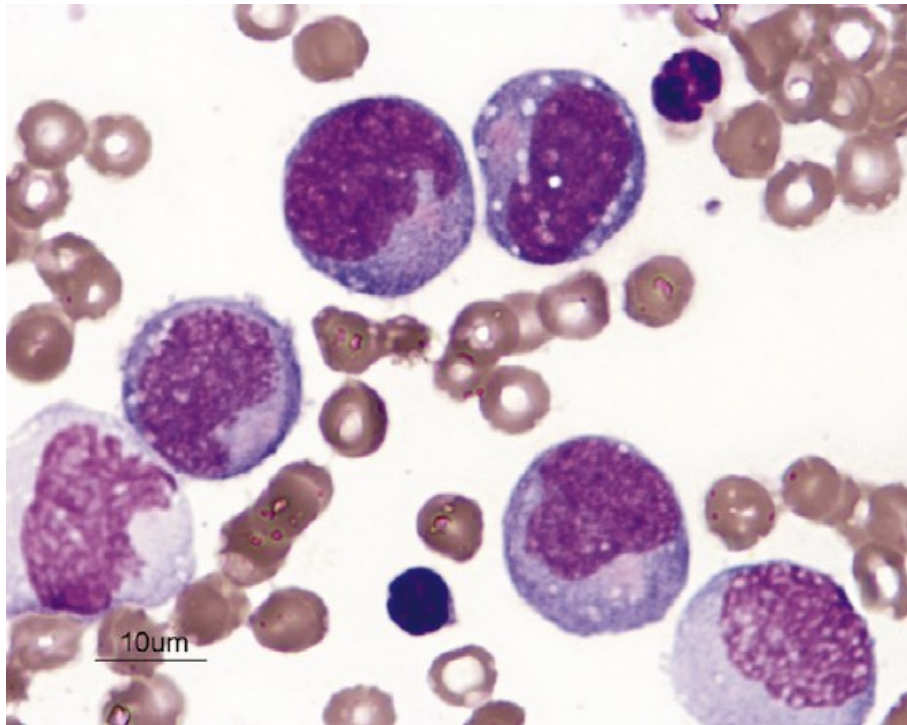


Figura 3 – Líquido pericárdico de um cão com linfoma. Predomínio de grandes linfoblastos (Fonte: Meinkoth, 2014)

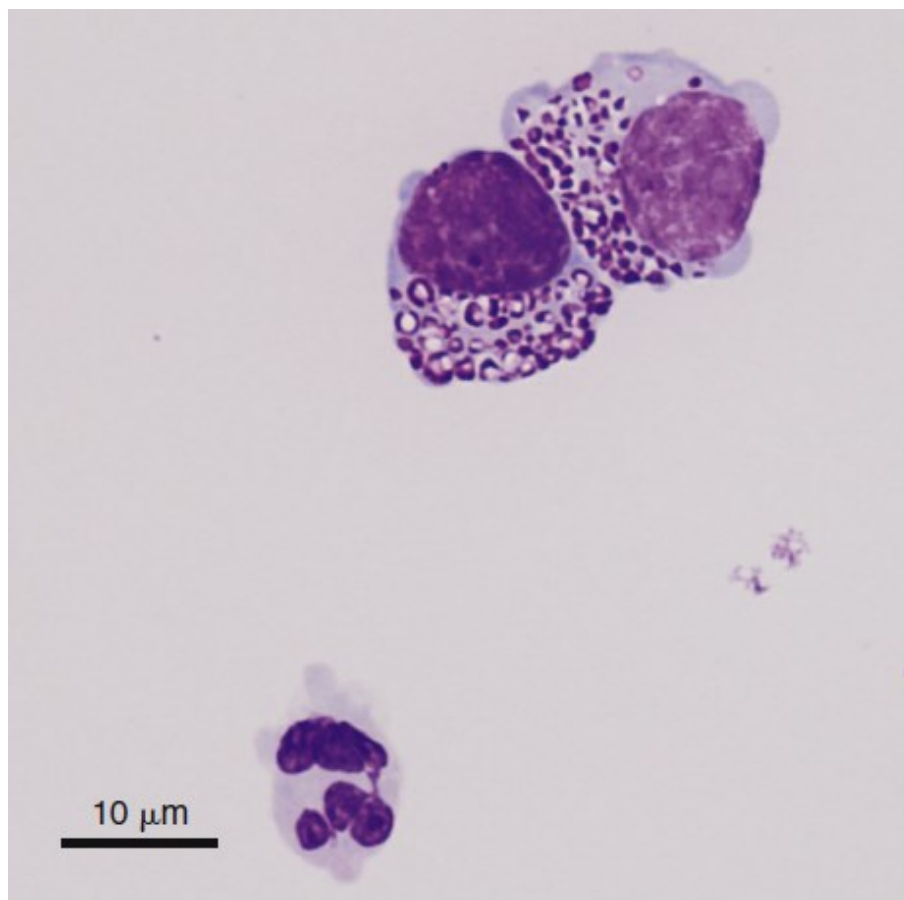


Figura 4 – Efusão pleural neoplásica em gato. Linfoma granular (Fonte: Raskin, 2016)

Em alguns raros casos, especialmente em pacientes felinos, é possível o desenvolvimento de um linfoma predominantemente constituído por pequenos linfócitos. Neste caso, outras alternativas, como citometria de fluxo, imunocitoquímica com anticorpos contra moléculas de CD3, CD79a e CD20 ou teste de clonalidade pela reação de polimerase em cadeia (“PCR” em inglês) a partir da amostra de LC, estão disponíveis e são necessárias para obtenção do diagnóstico (Sorenmo *et al.*, 2003b; Bauer e Moritz, 2005; Thompson e Rebar, 2016).

Mastocitoma

As efusões cavitárias secundárias a mastocitoma ocorrem em até 30% dos tumores que se desenvolvem em vísceras ou linfonodos intraperitoneais. As formas viscerais de mastocitoma são mais comuns em gatos do que em cães e acometem mais frequentemente o baço, fígado, trato gastrointestinal ou todos estes. Quando ocorrem no cão são, na maioria das vezes, resultantes de metástase de uma lesão cutânea (Feinmehl *et al.*, 1992; Takahashi *et al.*, 2000; Ozaki *et al.*, 2002; Thamm e Vail, 2007).

Além de concentrações altas de mastócitos, normalmente pouco diferenciados, estas efusões também podem ser ricas em eosinófilos e apresentar concentrações variáveis de neutrófilos não degenerados e células mesoteliais reativas (Fossum *et al.*, 1993; De Souza *et al.*, 2001; Thamm e Vail, 2007; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016). Valenciano *et al.* (2014) argumentam que, em amostras de LC, o mastócito pode apresentar seus grânulos de forma “empacotada” (Figura 5) (Figura 6). Assim como quando a doença se manifesta na pele, estas efusões podem associar-se a eosinofilia (Thrall, 2007; Schwendenwein, 2017).

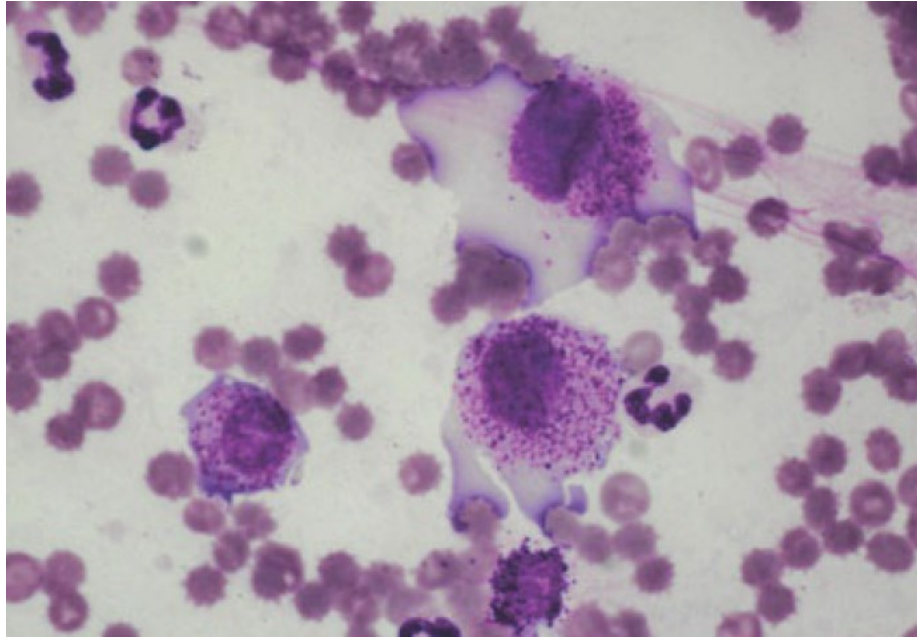


Figura 5 - Líquido abdominal de um cão com mastocitoma. Mastócitos de tamanho variado são observados (Romanowski, aumento de 400x). Em decorrência da quantidade intermediária de grânulos citoplasmáticos, é possível avaliar aspectos morfológicos nucleares, incluindo anisocariose e nucléolos proeminentes irregulares (Fonte: Schwendenwein, 2017).

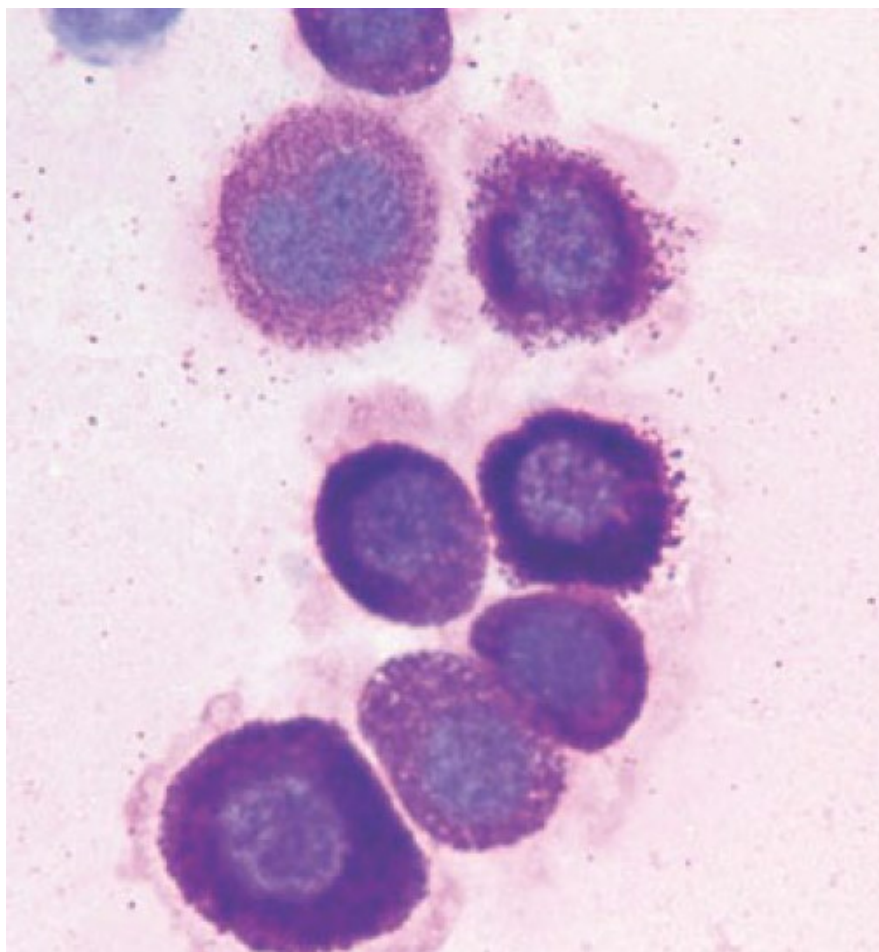


Figura 6 – Preparação citocentrifugada de amostra de líquido abdominal proveniente de cão diagnosticado com mastocitoma visceral (Romanoski, aumento de 1000x, fonte: Schwendenwein, 2017).

Outros tumores de células redondas

Em humanos, as efusões pleurais malignas associadas a mieloma múltiplo, também chamadas de efusão pleural mielomatosa, são raras, normalmente acometem exclusivamente o tórax esquerdo e podem decorrer de extensão de plasmocitoma da parede torácica, invasão de lesões ósseas adjacentes, envolvimento pleural por mieloma múltiplo ou ainda de obstrução linfática secundária a infiltração em linfonodo (Miller e Alton, 2012; Malik *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016). Citologicamente, as células podem apresentar morfologia típica ou alterações como aumento da relação núcleo:citoplasma e multinucleações (Figura 7) (Figura 8). Zhang *et al.* (2014) argumentam que a citologia, apesar de não ser muito sensível, representa um dos principais recursos diagnósticos para identificação deste tipo de efusão. Wang *et al.*, (2016) apontaram utilidade notável da citometria de fluxo para este propósito.

Wang *et al.* (2016) descreveram dois casos de efusão pleural mielomatosa em humanos. Em um deles, o líquido pleural apresentou CCNT de 816 células/ μL , PT de 3,3 g/dL e um predomínio de 84,7% de plasmócitos monoclonais malignos na amostra, revelado por meio da técnica de citometria de fluxo. O outro caso exibiu predomínio de 42,0% para as células neoplásicas e estas também foram encontradas em amostras de líquido pericárdico e peritoneal.

Hawkins *et al.* (1986) descreveram o caso de um gato com mieloma secretor de imunoglobulina A, causando infiltração neoplásica de pleura, linfonodos mesentéricos, camada serosa intestinal, fígado e baço e consequente formação de efusão pleural e peritoneal.

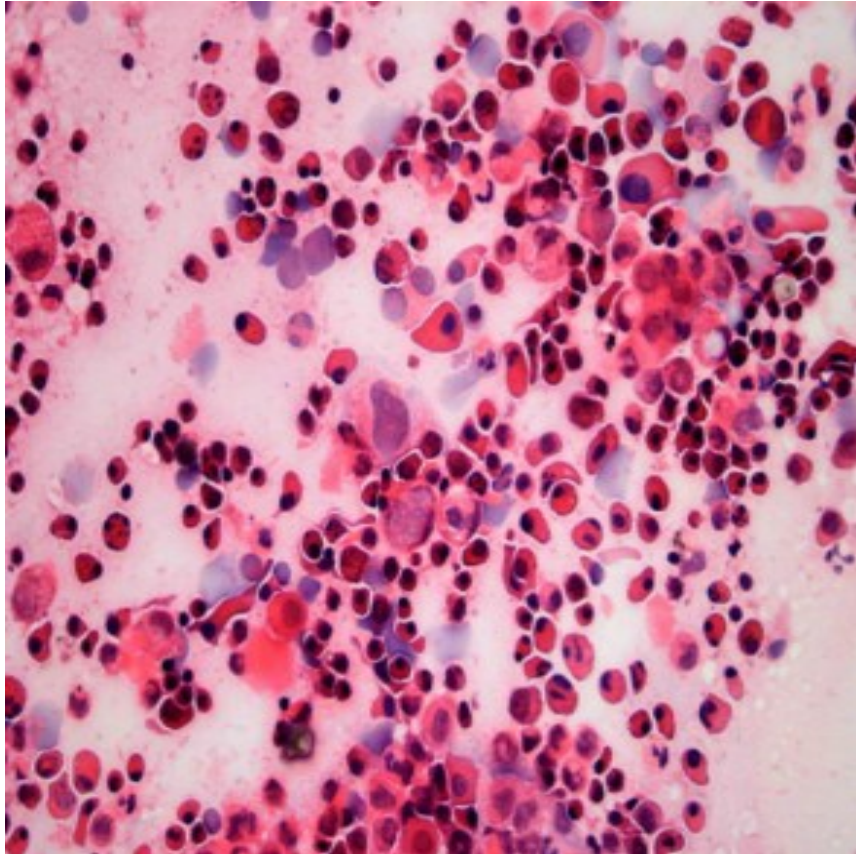


Figura 7 – Esfregaço de efusão pleural em paciente humano com mieloma múltiplo (Hematoxilina e Eosina, Aumento de 400x, fonte: Wang *et al.*, 2016)

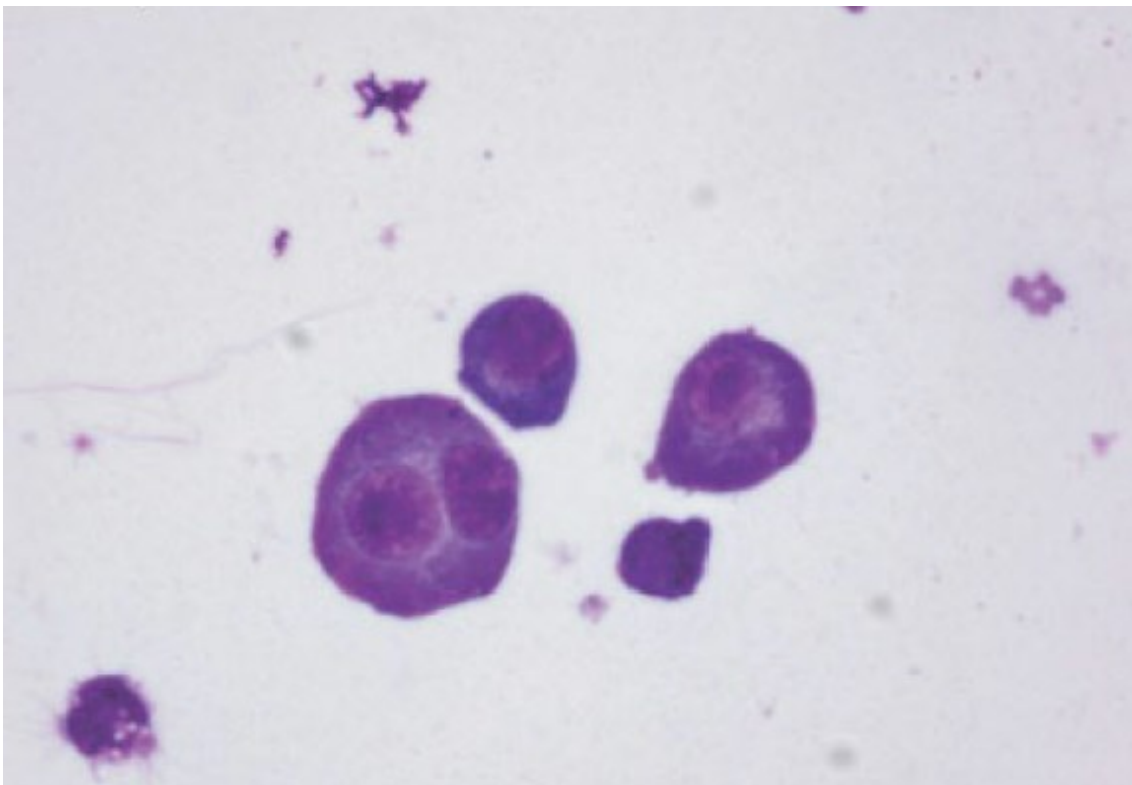


Figura 8 – Líquido pleural de um gato com mieloma múltiplo (Romanowski, aumento de 1000x) (Fonte: Schwendenwein, 2017)

Schwendenwein (2017) cita que células neoplásicas também podem ser esfoliadas para a cavidade nos casos de histiocitose maligna. Segundo este autor, as células podem apresentar-se em grande quantidade como células redondas distintas e aumentadas de tamanho, com anisocitose e anisocariose proeminentes, figuras de mitose atípicas, intensa atipia celular, gigantismo celular, multinucleação e nucléolos irregulares (Figura 9). Em um caso relatado de histiocitose maligna em gato, o paciente desenvolveu vários nódulos intracavitários e efusão abdominal (Trost *et al.*, 2008). Informações referentes à análise laboratorial e citológica do líquido peritoneal não foram disponibilizadas.

3.2.4.4 Mesotelioma

O mesotelioma é um processo neoplásico incomum nos animais domésticos proveniente das células que revestem as cavidades corpóreas celômicas, que raramente causa metástase (Garrett, 2007). No cão, sua ocorrência já foi descrita, além das três cavidades corpóreas, também na túnica vaginal do escroto (Thrall e Goldschmidt, 1978; Cihak *et al.*, 1986).

Foi descrita uma relação de fator de risco entre a exposição ao amianto (asbesto) e o desenvolvimento de mesotelioma em 60 a 88% dos casos humanos acometidos com esta doença (Orenstein e Schenker, 2000). Uma associação similar também foi relatada para pacientes caninos (Glickman *et al.*, 1983). Em um estudo envolvendo análise histopatológica, foi encontrado maior incidência de corpúsculos dentro da região de fibrose intersticial, compatíveis com asbestose, em cães com mesotelioma, comparado aos cães do grupo controle (Harbison e Godleski, 1983). Outro estudo relatou a ocorrência de mesotelioma pericárdico em cinco Golden retrievers com histórico de efusão hemorrágica idiopática pericárdica, sugerindo a existência de outros fatores, incluindo predisposições raciais e inflamação crônica de outras origens, como fonte etiológica para o mesotelioma (Machida *et al.*, 2004).

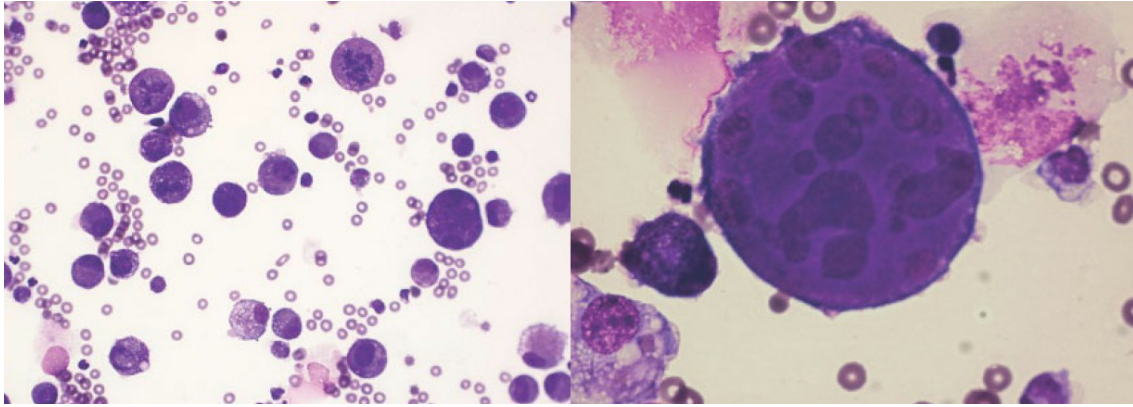


Figura 9 – Líquido peritoneal de um cão Boiadeiro de Berna com histiocitose maligna (Romanowski, aumento de 400x e 1000x, fonte: Schwendenwein, 2017).

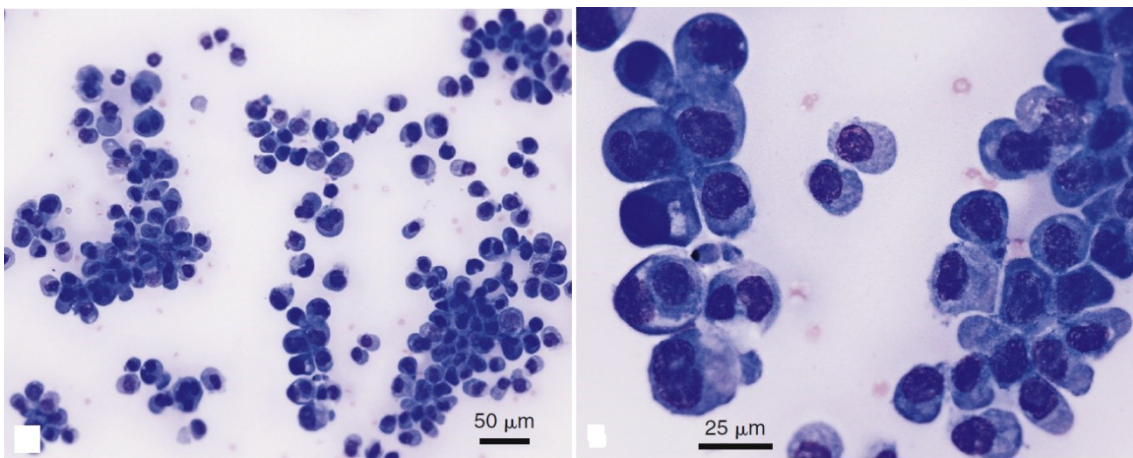


Figura 10 – Esfregaço de efusão pleural neoplásica felina. Mesotelioma (Romanowski, fonte: Swenson, 2005).

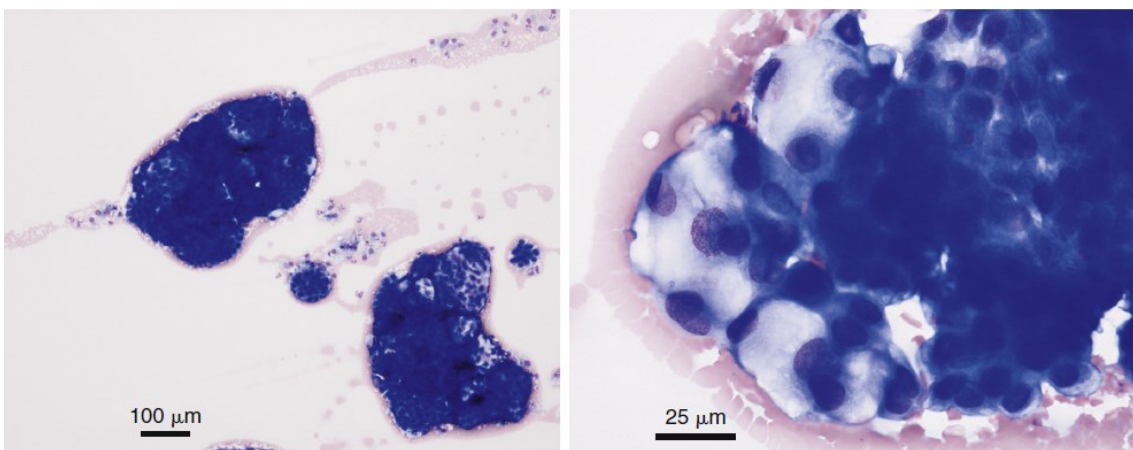


Figura 11 – Esfregaço de efusão peritoneal neoplásica canina. Mesotelioma (Romanowski, fonte: Hammond *et al.*, 2012).

Citologicamente, é praticamente impossível diferenciar o mesotelioma de um carcinoma e, muitas vezes, de uma proliferação reativa a um processo inflamatório intracavitário (Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016). Apesar de apresentarem morfologia citológica similar às células de origem epitelial, sua derivação é da mesoderme (Garrett, 2007). As células do mesotelioma normalmente apresentam formato arredondado a discretamente poligonal e eventualmente fusiforme, núcleo periférico com amoldamento, além disso costumam se dispor em aglomerados

(Figura 10 e Figura 11) (Baker e Lumsden, 2000; Thompson e Rebar, 2016; Schwendenwein, 2017). Esta variação citomorfológica pode ser atribuída à existência de diferentes subtipos histológicos, como o decíduide, o cístico, esclerosante, de morfologia granular celular e forma rica em lipídeo (Leisewitz e Nesbit, 1992; Schoning *et al.*, 1992; DiPinto *et al.*, 1995; Dias Pereira *et al.*, 2001; Geninet *et al.*, 2003; Sato *et al.*, 2005; Morini *et al.*, 2006; Avakian *et al.*, 2008).

3.2.4.5 Melanoma

O melanoma é um processo neoplásico maligno relativamente comum em cães, acometendo entre 4 e 20% destes animais. Sua origem tecidual é neuroectodérmica e seu desenvolvimento ocorre preferencialmente nas junções mucocutâneas, cavidade oral e região subungueal, quando de origem primária, e os linfonodos regionais, o pulmão ou as vísceras abdominais, quando de origem metastática (Goldschmidt, 1985, 1994; Smith *et al.*, 2002; Lee Gross *et al.*, 2005). De acordo com Stockham e Scott (2008), os melanomas metastáticos podem danificar tecidos, vasos linfáticos e também esfoliar células, gerando efusão cavitária.

Morges e Zaks (2011) descreveram a ocorrência de efusão pleural contendo melanócitos malignos em um gato (Figura 12). A análise laboratorial do líquido revelou celularidade de 920 células/ μ L, PT de 3,1 g/dL e presença de células ovaladas a fusiformes com citoplasma abundante basofílico frequentemente contendo grânulos escuros a esverdeados, padrão de cromatina finamente granular, um ou dois nucléolos proeminentes e de tamanho aumentado, além de figuras de mitose atípicas.

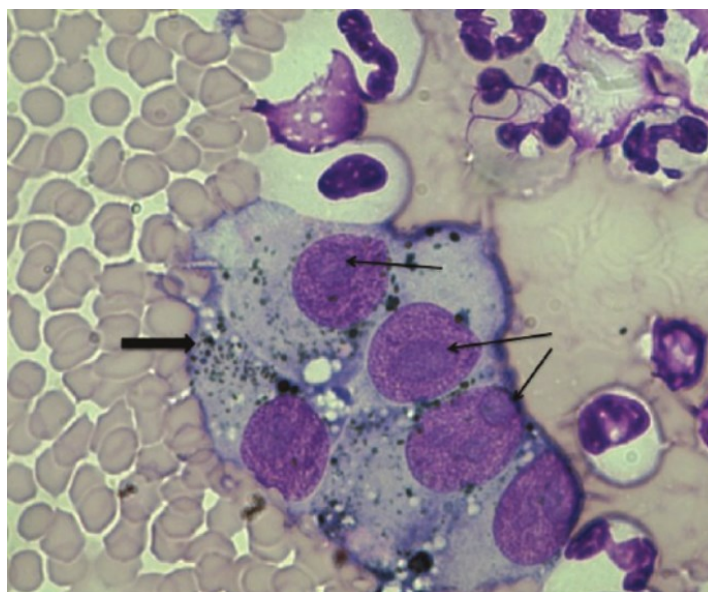


Figura 12 – Esfregaço de efusão pleural felina neoplásica melanocítica. Setas finas: Macronucléolos proeminentes. Seta grossa: grânulos de melanina (Romanowski, aumento de 1000x, fonte: Morges e Zaks, 2011).

4. MATERIAL E MÉTODOS

O delineamento do experimento foi um estudo retrospectivo analítico que envolveu a obtenção de dados provenientes dos resultados de um total de 304 casos de cães portadores de efusão cavitária atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), entre Janeiro de 2012 e Julho de 2018.

Para inclusão no estudo, os cães, independente de raça, sexo ou idade, foram submetidos a pelo menos uma análise de líquido peritoneal, pleural ou pericárdico junto ao Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da UFMG. Um caso foi considerado como o resultado de uma análise de LC. Desta forma, múltiplas análises de um mesmo animal foram inseridas no estudo desde que provenientes de uma cavidade diferente, coletada em diferentes momentos (com intervalo mínimo

de 2 meses) ou provenientes do desenvolvimento de outro quadro clínico-etiológico. Adicionalmente, foram avaliados os dados clínicos, como histórico, anamnese e exame físico, e, de acordo com a disponibilidade, outros exames complementares, como hemogramas, perfis bioquímicos, exames imagiológicos e patológicos.

4.1 Processamento das amostras

Foram selecionados os casos em que as amostras de efusão cavitária foram coletadas e processadas em acordo com o seguinte padrão: Armazenamento em dois tubos, um contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), de tampa roxa, e o outro sem anticoagulante, de tampa vermelha, e processados dentro de um período máximo de 12 horas. A amostra contida no tubo de tampa roxa foi destinada à avaliação celular quantitativa e qualitativa e o tubo de tampa vermelha destinado à obtenção dos parâmetros físicos e bioquímicos. Foram excluídos do estudo os casos com amostras coaguladas no tubo com EDTA.

A proteína total foi obtida por espectrofotometria. As demais análises bioquímicas necessárias para se mensurar constituintes séricos ou efusivos também foram realizadas por espectrofotometria com o auxílio do aparelho Cobas Mira (Roche®). A contagem de células nucleadas totais (CCNT) e a contagem de hemácias foram obtidas por técnica manual, com o auxílio de um hemocitômetro e diluição com solução salina, quando necessário. As extensões em lâmina, destinadas à análise citológica, foram confeccionadas por meio da técnica de *squash* e coradas com corante Romanowsky tipo *Diff-Quick*.

4.2 Organização dos dados

O sistema de classificação geral utilizado para categorizar as efusões foi baseado nos seguintes intervalos (Stockham e Scott, 2008): Transudato simples: PT < 2,0 g/dL; CCNT < 1.500 céls/ μ L; transudato modificado: PT \geq 2,0 g/dL; CCNT < 5.000 céls/ μ L e exsudato: PT \geq 2,0 g/dL; CCNT > 5.000 céls/ μ L.

A fim de se criar quantidades menores de grupos contendo um espaço amostral aumentado e assim favorecer a análise dos dados, os animais foram subclassificados quanto à idade, quanto à raça e quanto à etiologia subjacente em grupos etários, grupos de porte racial e grupos etiológicos, respectivamente.

4.2.1 Grupos etários

Foram criadas quatro categorias de idade para separar os animais selecionados para compor o estudo. A primeira categoria (filhote) incluiu os animais com idade menor que 12 meses, a segunda categoria (jovem) os animais com idade entre 12 e 36 meses, a terceira categoria (adulto) inclui animais com idade entre 37 e 84 meses e a quarta categoria (idoso) inclui os animais com mais de 85 meses de idade (Welton, 2018).

4.2.2 Grupos de porte racial

Os animais inseridos no estudo também foram divididos, de acordo Welton (2018), em relação à sua raça em quatro categorias: Raças de porte pequeno, raças de médio porte, raças de grande porte e raças indefinidas. Todos os cães caracterizados com alguma raça indefinida ou com a mistura de múltiplas raças foram incluídos no grupo de “raças indefinidas”.

As raças inseridas no grupo de “raças de pequeno porte” foram aquelas que apresentam peso médio para a raça de até 9 kg e incluíram as raças Yorkshire Terrier, Pinscher, Maltês, Shar-pei, Lhasa Apso, Shih Tzu, Bichon Frisé, Dachshund, Pequinês, West Highland White Terrier, Fox Paulistinha, Chihuahua e Lulu da Pomerânia.

As raças inseridas no grupo de “raças de médio porte” foram aquelas que apresentam peso médio para a raça entre 10 e 27 kg e incluíram as raças Poodle, Pastor de Shetland, Beagle, Buldogue Francês, Chow Chow, Buldogue Inglês, Pit Bull, Cocker Spaniel, Samoieda, Schnauzer, Basset Hound e Blue Hiller.

As raças inseridas no grupo de “raças de grande porte” foram aquelas que apresentam peso médio para a raça acima de 28 kg e incluíram as raças Labrador, Doberman, Pastor Alemão, Boxer, Dalmata, Golden Retriever, Rottweiler, Rhodesian Ridgeback, Weimaraner, Akita, Pastor Branco, Fila Brasileiro e Dogo Argentino.

4.2.3 Grupos etiológicos

As informações clínicas e provenientes de resultados de exames complementares foram utilizadas para se determinar todas as etiologias, potencialmente formadoras de efusão, a que o animal estava submetido no período em que sua amostra de LC foi coletada e analisada. Estas etiologias foram subdivididas em um total de 12 categorias: hipoproteinemia e/ou hipoalbuminemia, hepatopatias, neoplasias, serosites bacterianas, insuficiência cardíaca, efusão hemorrágica, uoperitôneo, pancreatite, efusões quilosas, efusão biliar e efusões sem etiologia definida.

Para identificação dos animais acometidos por efusão hemorrágica, foram consideradas, nas amostras de líquidos cavitários: A característica física do sobrenadante da amostra, a relação hemácias:CCNT do líquido cavitário e do hemograma da mesma data, a presença e a concentração de plaquetas, as características morfológicas dos leucócitos e a presença de figuras de eritrofagocitose e de hemossiderina (Meyer e Harvey, 2004a; Porcel e Light, 2006; Stockham e Scott, 2008; Brunzel, 2013; Bauer, 2014; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016).

No grupo das hepatopatias, foram incluídos os pacientes apresentando diagnóstico definitivo reportado em seu prontuário relacionado com algum tipo de hepatopatia e aqueles casos exibindo atividade enzimática sérica de ALT e/ou AST superior a três vezes o limite superior do intervalo de referência (Meyer e Harvey, 2004a).

No grupo da serosite bacteriana, foram incluídos os pacientes apresentando registro de presença de bactérias intracelulares ou observação de bactérias extracelulares associado a presença de neutrófilos degenerados.

No grupo da efusão quilosa, foram incluídos os pacientes com resultado de análise de líquido cavitário apresentando predomínio celular de pequenos linfócitos (>50%) e concentração de triglicerídeos >100 mg/dL, relação triglicerídeo:colesterol >1,0 ou relação triglicerídeo efusivo:sérico >3,0 (Fossum *et al.*, 1986; Waddle e Giger, 1990; Meadows e MacWilliams, 1994).

No grupo da hipoproteinemia e hipoalbuminemia, foram incluídos os pacientes apresentando concentrações séricas de proteína total < 3,12 g/dL e/ou de albumina < 1,5 g/dL mensuradas dentro de um período de cinco dias antes ou depois da análise do LC. O limiar para a albumina foi baseado na informação que a maioria dos mamíferos apresentando transudato pobre em proteína apresenta concentração sérica de albumina menor que 1,5 g/dL (Stockham e Scott, 2008). O limiar para a proteína total foi calculado a partir da mesma proporção entre o valor 1,5 e o limite inferior do intervalo de referência para a albumina sérica, 2,6 g/dL (Kaneko *et al.*, 2008). Esta proporção representa 57,7% do limite inferior do intervalo de referência, gerando, assim, o valor de 3,12 como limiar para proteína total.

No grupo do uoperitôneo, foram incluídos os pacientes com resultado de análise de líquido peritoneal apresentando relação creatinina efusiva:sérica > 2,0. Para este cálculo, foi utilizada a concentração de creatinina dosada em amostra de soro coletada na mesma data do LC (Burrows e Bovee, 1974; Schmiedt *et al.*, 2001).

Nos grupos das neoplasias diagnosticadas, um critério próprio foi utilizado. Foram incluídos os casos com concentração de células neoplásicas acima de 40%, apresentando ou não resultado histopatológico compatível com alteração neoplásica. Para os propósitos do experimento 1, uma efusão em que não foi possível detectar um processo neoplásico por meio de sua análise citológica, mas apresentou resultado positivo em um exame histopatológico (de amostra obtida por biópsia incisional ou em necropsia) posterior foi definida como efusão paraneoplásica, em alusão à terminologia utilizada por Gonlugur e Gonlugur (2008), Kushwaha *et al.* (2008), Maranhão *et al.* (2010) e Ferreira *et al.* (2017).

O único caso de efusão biliar incluído no estudo foi diagnosticado por meio da associação da análise citológica com a concentração de proteínas totais, CCNT e alguns parâmetros bioquímicos específicos, como concentração de bilirrubina na efusão e sua relação com a concentração sérica. Valores maiores que 2,0 para esta relação com os demais parâmetros compatíveis, indicaram esta etiologia (Owens *et al.*, 2003).

Nos grupos de pancreatite e de insuficiência cardíaca foram incluídos os pacientes apresentando diagnóstico definitivo reportado em seu prontuário relacionado com estas enfermidades. Os casos que não puderam ser associados com nenhuma destas ou quaisquer outras etiologias foram classificados como efusões idiopáticas.

O sistema clássico de classificação geral, baseado em PT e CCNT, utilizado na veterinária, foi adaptado para apenas duas categorias (transudatos e exsudatos) a fim de alcançar os objetivos propostos no experimento 3. Os intervalos considerados para o sistema de classificação clássico encontram-se disponibilizados no Quadro 1. A efusão foi classificada como transudato quando atendeu aos critérios para transudato simples ou transudato modificado.

Quadro 1 - Concentrações de proteína total (PT), em gramas por decilitro, e de células nucleadas totais (CCNT), por microlitro, definidas por seis diferentes fontes bibliográficas para as três categorias da classificação geral de efusões pleurais, peritoneais e pericárdicas caninas: Transudato simples, transudato modificado e exsudato.

Sistemas	PT (g/dL)			CCNT (células/ μ L)		
	Transudato simples	Transudato modificado	Exsudato	Transudato simples	Transudato modificado	Exsudato
I	< 2,0	\geq 2,0	\geq 2,0	< 1.500	< 5.000	> 5.000
II	< 2,5	2,5-7,5	> 3,0	< 1.500	1.000 - 7.000	> 7.000
III	< 2,5	\geq 2,5	\geq 2,5	< 1.000	1.000 - 5.000	> 5.000
IV	< 2,5	\geq 2,5	*	< 3.000	< 3.000	> 3.000
V	< 2,5	2,5-5,0	*	< 1.500	1.000 - 7.000	> 5.000
VI	< 2,5	> 2,5**	> 2,5	< 3.000	> 3.000**	> 3.000

Com exceção do sistema VI, a efusão cavitária é classificada como transudato simples, modificado ou exsudato, caso cumpra os requisitos para PT E CCNT. *Parâmetro não utilizado para classificação da efusão em exsudato. Se a efusão cavitária apresenta CCNT acima do limite de referência ela é classificada como exsudato, independentemente de sua PT. ** A efusão é classificada como transudato modificado quando a PT OU a CCNT está acima do limite. I-Stockham e Scott (2008); II-Valenciano e Arndt e Rizzi (2014); III-Thompson e Rebar (2016); IV-Bohn (2017); V-Rakich e Latimer (2011); VI-O'Brien e Lumsden (1988).

Para os propósitos do experimento 3, as informações clínicas, do paciente e provenientes do resultado da análise laboratorial e de outros exames complementares foram coletadas de 129 casos de efusão cavitária canina atendidos do Hospital Veterinário da UFMG entre 2017 e 2018.

4.2.4 Determinação do padrão de referência (Experimento 3)

Para determinação dos índices diagnósticos de cada sistema (clássico ou bioquímico), foi estabelecido um padrão ouro para transudatos e exsudatos baseado em critérios clínicos, clínico-patológicos, histoanatomopatológicos e imaginológicos específicos. Dos 129 casos inicialmente selecionados, 37 não cumpriram critérios de inclusão suficientes para o padrão ouro ou exibiram algum critério de exclusão (n=92).

4.2.4.1 Transudatos

Os seguintes diagnósticos foram incluídos no grupo dos transudatos: Insuficiência cardíaca (n=10), síndrome nefrótica (n=2) ou enteropatia crônicas (n=3), obstrução linfática (n=3), hipoproteinemia nutricional (n=5) e cirrose (n=1). Como “outros transudatos” (n=5), foram incluídos aqueles casos apresentando $PT_e < 1,0$ g/dL e $CCNT < 1.000$ células/ μ L, sem diagnóstico de qualquer etiologia causadora de exsudato e classificado como transudato simultaneamente sob todos os seis sistemas de classificação geral selecionados.

Os casos de IC foram diagnosticados por ecocardiografia ou eletrocardiograma, e os de nefropatia, enteropatia e cirrose pela associação de informações clínicas, laboratoriais e de imagem.

Foram excluídos deste grupo os casos associados com algum outro tipo de etiologia concomitante que pudesse originar uma efusão exsudativa (i.e. neoplasias intracavitárias, efusões sépticas, uroperitônio, etc.). Foram excluídos os casos com $CCTN > 20.000$ células/ μ L (mensurada na câmara e confirmada na lâmina) e/ou $PT_e > 5,0$ g/dL, juntamente com diagnóstico clínico não completamente esclarecido.

4.2.4.2 Exsudatos

Os seguintes diagnósticos foram incluídos no grupo dos exsudatos: Serosite séptica (n=30), efusão hemorrágica (n=14) e efusão neoplásica (n=9). Como “outros exsudatos” (n=10), foram incluídos aqueles casos que apresentassem classificação unânime como exsudato dentre os seis sistemas selecionados da classificação geral, $CCNT > 43.000$ células/ μ L, $PT_e > 3,0$ g/dL e nenhuma etiologia associada a formação de transudato diagnosticada.

Para diagnóstico de efusão hemorrágica, o animal deveria ter histórico de intoxicação por dicumarínico, processo hemorrágico intra-abdominal por ruptura visceral, vascular ou de origem indeterminada, além de critérios laboratoriais compatíveis. O diagnóstico de serosite séptica foi obtido pela observação de bactérias intracelulares ou extracelulares associadas a neutrófilos degenerados no exame citológico, característica de predomínio celular e histórico do paciente compatível. Foram consideradas efusões neoplásicas aquelas com concentração de células neoplásicas maior que 40%.

Foram excluídos deste grupo os casos associados com algum outro tipo de etiologia concomitante que pudesse originar uma efusão transudativa. Foram excluídos os casos de uroperitônio e aqueles com $PT_e < 1,5$ g/dL, juntamente com diagnóstico clínico não completamente esclarecido.

As efusões quilosas foram excluídas tanto dos grupos dos transudatos, quanto dos exsudatos, pois, apesar de algumas fontes argumentarem que estas efusões são exsudativas, não existe um consenso a respeito deste tema dentro de uma bibliografia mais ampla. Maldonado *et al.*, (2009) verificaram uma frequência de 14% de efusões quilosas humanas transudativas em seu experimento.

4.3 Análise estatística (Experimento 3)

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 3.4.2 (R Core Team, 2017).

4.3.1 Objetivo 1

A tabela foi preparada para análise e convertida no formato apropriado. Nenhuma variável preditora apresentou distribuição de probabilidade com elevada assimetria a ponto de necessitar de uma transformação. Portanto todas as variáveis preditoras foram avaliadas nas suas unidades originais. Ajustaram-se modelos lineares generalizados com a distribuição binomial, que é apropriada para respostas dicotômicas (i.e. regressão logística). A significância das variáveis preditoras foi avaliada por meio do teste da razão de verossimilhança.

Gráficos foram construídos com as probabilidades de diagnóstico em relação ao valor da variável preditora. Tomou-se o diagnóstico padrão ouro de “Exsudato” como referência, que recebeu o valor igual a um (1). O diagnóstico padrão ouro de “Transudato” recebeu o valor igual a zero. Os animais “Não Classificados” foram excluídos da análise. Quando o efeito da variável preditora foi significativo, a relação (se positiva, ou negativa) pôde ser avaliada pelo gráfico. Se a curva foi crescente, então a relação é positiva (i.e. quanto maior o valor da variável, maior a probabilidade de Exsudato) e vice versa. Nesta fase primária, o objetivo foi apenas avaliar as variáveis predictoras individualmente, portanto o ajuste do modelo não foi avaliado, apenas calcularam-se os índices da capacidade preditiva.

O poder preditivo de cada variável selecionada foi avaliado através de cinco parâmetros: a área abaixo da curva característica de operação do receptor ou em inglês Receiver Operating Characteristic (ABCROC), a acurácia, o índice de concordância Kappa de Cohen, a sensibilidade e a especificidade (Bruce *et al.*, 2017). Todos estes cinco parâmetros estão restritos no intervalo entre zero e 1, sendo que zero significa o menor poder preditivo e 1, o maior poder preditivo. Multiplicaram-se estes valores por 100% para facilitar a interpretação. Portanto, quanto mais próximo de 100%, melhor o poder preditivo da variável preditora testada.

4.3.2 Objetivo 2

Em seguida, foram avaliadas todas as combinações de possíveis modelos com no máximo quatro variáveis predictoras, a partir de um conjunto destas, quais sejam:

Concentração efusiva absoluta de hemácias ([hem]), proteína total (PT), ureia, creatinina, glicose, albumina, colesterol, triglicerídeo, bilirrubina, relação entre as concentrações da efusão e do soro de proteína total, creatinina, albumina, bilirrubina e colesterol, gradiente entre as concentrações do soro e da efusão de proteína total e albumina, CCNT e Logaritmo de CCNT, relação [hem]:CCNT e CRN.

A qualidade dos modelos foi quantificada através das seguintes estatísticas: área abaixo da curva característica de operação do receptor (em inglês *Receiver Operating Characteristic*, ou curva ROC), Kappa, Acurácia, Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo (Altman & Bland, 1994a; 1994b). Como esses modelos visam a predição de novos casos, utilizou-se a técnica da validação cruzada para o cálculo dessas estatísticas, visando diminuir o viés de seleção devido ao estudo ser observacional e não experimental (Heller et al., 2009). Nesta técnica, o banco de dados foi dividido igualmente em quatro partes. Três partes foram utilizadas para ajuste do modelo e a quarta parte foi utilizada para teste de predição e cálculo das estatísticas de qualidade.

O procedimento foi repetido para cada uma das quatro partes e calculou-se a média dos resultados das estatísticas. O melhor modelo escolhido (modelo mais parcimonioso) foi aquele com o menor número de variáveis significativas, que fosse adequado segundo o teste de Hosmer e Lemeshow (Hosmer & Lemeshow, 1980) e que tivesse os maiores valores das estatísticas de ajuste citadas acima.

Além do cálculo das estatísticas para a previsão geral, considerando todas as etiologias, as estatísticas também foram calculadas para cada grupo de etiologia separadamente. Quando o número amostral é pequeno, ou quando há 100% de exsudato, ou 100% de transudatos, o cálculo dessas estatísticas não foi apresentado, pois as inferências possuem altas chances de estarem enviesadas.

Antes da seleção de modelos, foi realizada uma análise de dados faltantes e uma análise de correlação para verificar se alguma dupla de variáveis está altamente associada. Esta análise não muda o processo de seleção, mas influencia a conclusão do modelo se este incluir duas ou mais duplas altamente correlacionadas.

4.3.3 Objetivo 3

Inicialmente construíram-se tabelas de contingência para avaliar descritivamente as classificações fornecidas por cada sistema em relação ao padrão ouro. Calcularam-se os índices de acurácia e de concordância (i.e. Kappa de Cohen) para essa tabela geral, considerando todas as três classificações. Em seguida, calcularam-se os valores de sensibilidade e especificidade (Altman & Bland, 1994) para cada uma das três possíveis classificações (i.e. Exsudato, Transudato ou Não Classificado).

4.3.4 Objetivos 4 e 5

Inicialmente a tabela foi preparada para análise e convertida no formato apropriado. A variável CCNT apresentou uma distribuição muito assimétrica e por isso utilizou-se a transformação logarítmica nesta variável. As variáveis PT e Neutrófilos foram avaliadas nas suas unidades originais. Ajustaram-se modelos lineares generalizados com a distribuição binomial, que é apropriada para respostas dicotômicas (i.e. regressão logística). A significância das variáveis preditoras foi acessada através do teste da razão de verossimilhança.

Gráficos foram construídos com as probabilidades de diagnóstico em relação ao valor da variável preditora. Tomou-se o diagnóstico padrão ouro de “Exsudato” como referência, que recebeu o valor igual a um (1). O diagnóstico padrão ouro de “Transudato” recebeu o valor igual a zero. Os animais “Não Classificados” foram excluídos da análise, restando 141 indivíduos. Quando o efeito da variável preditora foi significativo, a relação (se positiva, ou negativa) pode ser avaliada pelo gráfico. Se a curva está subindo, então a relação é positiva (i.e. quanto maior o valor da variável, maior a probabilidade de Exsudato) e vice versa. Nesta fase primária, o objetivo foi apenas avaliar as variáveis preditoras individualmente, portanto o ajuste do modelo não foi avaliado, apenas calcularam-se os índices da capacidade preditiva.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Capítulo 1: Perfil epidemiológico das efusões cavitárias caninas

Resumo

As efusões cavitárias representam uma entidade frequente na rotina clínica de cães com importância prognóstica geralmente significativa. Poucas informações foram publicadas a respeito do perfil dos pacientes acometidos e também a respeito da acurácia diagnóstica laboratorial dos casos com envolvimento etiológico neoplásico. Este estudo objetivou levantar e enriquecer estes dados dentro de um contexto sócio-geográfico brasileiro. Foi realizado um estudo retrospectivo de casos de efusão cavitária (EC) em cães atendidos no Hospital Veterinário da UFMG para coletar informações clínicas, de histórico médico e de resultados de testes complementares. Os indivíduos selecionados foram divididos em grupos, de acordo com sua faixa etária, sexo, raça, porte, classificação da efusão e tipo de etiologia subjacente. 60,2% dos animais incluídos no estudo eram fêmea, 27,5% de grande porte, 10,6% da raça Poodle e 56% eram idosos. Levando em consideração a etiologia subjacente, 52,9% das efusões pleurais estavam associadas a processo neoplásico, 60,1% das peritoneais a hipoproteïnemia, hipoalbuminemia intensas e/ou hepatopatia e 81,8% das efusões pericárdicas foram classificadas como exsudato. A sensibilidade analítica obtida para o diagnóstico de efusão neoplásica por meio da citologia da EC foi igual a 51,5%.

Introdução

A efusão cavitária pode ser definida como o acúmulo de líquido cavitário (LC) no interior de uma das cavidades pleural, peritoneal ou pericárdica em decorrência de diversos tipos de etiologia em humanos e animais (Valenciano *et al.*, 2014). Sua frequência em cães é relativamente alta e seu desenvolvimento frequentemente está associado a ameaça de óbito. Mellanby *et al.* (2002) verificaram a ocorrência de 105 casos de efusão pleural e/ou mediastinal em um período de 8 anos a partir da rotina de um hospital veterinário no Reino Unido, sendo que um terço veio a óbito.

Uma vez formada, é possível a obtenção de uma amostra por paracentese a ser encaminhada para análise laboratorial. A partir desta análise, de execução considerada rápida, simples e pouco dispendiosa, valiosas informações diagnósticas e prognósticas são obtidas. Com isto, a efusão pode ou não ser incluída dentro de uma classificação geral ou específica. Na medicina veterinária canina, as efusões cavitárias são classificadas como transudato pobre em proteína, modificado, exsudato, uroperitônio, efusão hemorrágica, quilosa, biliar, neoplásica ou séptica (Stockham e Scott, 2008; Rakich e Latimer, 2011; Thompson e Rebar, 2016).

Uma efusão neoplásica é definida como aquela que apresenta células neoplásicas identificadas microscopicamente (Stockham e Scott, 2008). Podem originar-se de processos epiteliais, mesenquimais (de células alongadas ou redondas), mesotelioma e melanoma (Morges e Zaks, 2011; Valenciano *et al.*, 2014; Thompson e Rebar, 2016; Schwendenwein, 2017). Estes são geralmente malignos e primários ou metastáticos. Quando o processo neoplásico não esfolia uma quantidade de células suficiente para identificação citológica, seu diagnóstico pode requerer outros recursos laboratoriais ou de imagem. Gonlugur e Gonlugur (2008) definem este tipo de efusão como paramaligna.

O presente estudo teve como objetivo determinar e avaliar, dentre os casos atendidos no hospital veterinário da UFMG, a frequência de efusões cavitárias caninas, de suas categorias classificativas e etiológicas por cavidade, gênero, idade e raça. Além disso visou-se estabelecer as frequências de efusões neoplásicas e paraneoplásicas, bem como a sensibilidade da análise citológica para este diagnóstico, incluindo cada categoria neoplásica (mesenquimal de células alongadas, epitelial e células redondas).

Material e métodos

O delineamento do experimento foi um estudo retrospectivo analítico que envolveu a obtenção de dados provenientes dos resultados de um total de 304 casos de cães portadores de efusão cavitária atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2017. Para avaliação da frequência e sensibilidade das efusões neoplásicas foram incluídos mais 28 resultados de análise de LC provenientes da casuística do ano de 2018.

Para inclusão no estudo, os cães deveriam ter sido submetidos a pelo menos uma análise de líquido peritoneal, pleural ou pericárdico junto ao Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da UFMG. Adicionalmente, foram avaliados os dados clínicos, como histórico, anamnese e exame físico, e, de acordo com a disponibilidade, outros exames complementares, como hemogramas, perfis bioquímicos, exames patológicos e de imagem.

Um caso foi considerado como o resultado de uma análise de LC. Desta forma, múltiplas análises de um mesmo animal foram inseridas no estudo desde que provenientes de uma cavidade diferente, coletada em diferentes momentos (com intervalo mínimo de 2 meses) ou provenientes do desenvolvimento de outro quadro clínico-etiológico.

Processamento das amostras

As amostras de efusão cavitária analisadas foram coletadas e processadas com o seguinte padrão: Armazenamento em dois tubos, um contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), e outro sem aditivos, e processados dentro de um período máximo de 12 horas. A amostra contida no tubo com EDTA foi destinada à avaliação celular quantitativa e qualitativa e o tubo sem aditivos destinado à obtenção dos parâmetros físicos e bioquímicos.

A proteína total foi obtida por espectrofotometria. As demais análises bioquímicas necessárias para se mensurar constituintes séricos ou efusivos também foram realizadas por espectrofotometria com o auxílio do aparelho Cobas Mira (Roche®). A CCNT e a contagem de hemácias foram obtidas por técnica manual, com o auxílio de um hemocítmetro e diluição com solução salina, quando necessário. As extensões em lâmina, destinadas à análise citológica, foram confeccionadas por meio da técnica de squash, coradas com corante Romanowsky e analisadas em microscópio óptico Olympus CX403. O sistema de classificação geral utilizado para categorizar as efusões foi baseado nos seguintes intervalos (Stockham e Scott, 2008):

- Transudato pobre em proteína (simples): PT < 2,0 g/dL; CCNT < 1.500 céls/μL
- Transudato rico em proteína (modificado): PT ≥ 2,0 g/dL; CCNT < 5.000 céls/μL
- Exsudato: PT ≥ 2,0 g/dL; CCNT > 5.000 céls/μL

A fim de se criar quantidades menores de grupos contendo um espaço amostral aumentado e assim favorecer a análise dos dados, os animais foram subclassificados quanto à idade, quanto à raça e quanto à etiologia subjacente em grupos etários, grupos de porte racial e grupos etiológicos, respectivamente.

Grupos etários

Foram criadas quatro categorias de idade para separar os animais selecionados para compor o estudo. A primeira categoria (filhote) incluiu os animais com idade menor que 12 meses, a segunda categoria (jovem) os animais com idade entre 12 e 36 meses, a terceira categoria (adulto) inclui animais com idade entre 37 e 84 meses e a quarta categoria (idoso) inclui os animais com mais de 85 meses de idade (Welton, 2018).

Grupos de porte racial

Os animais inseridos no estudo também foram divididos, de acordo com Welton (2018), em relação à sua raça em quatro categorias: Raças de porte pequeno, raças de médio porte, raças de

grande porte e raças indefinidas. Todos os cães caracterizados com alguma raça indefinida ou com a mistura de múltiplas raças foram incluídos no grupo de “raças indefinidas”.

As raças inseridas no grupo de “raças de pequeno porte” foram aquelas que apresentam peso médio para a raça de até 9 kg e incluíram as raças Yorkshire Terrier, Pinscher, Maltês, Shar-pei, Lhasa Apso, Shih Tzu, Bichon Frisé, Dachshund, Pequinês, West Highland White Terrier, Fox Paulistinha, Chihuahua e Lulu da Pomerânia.

As raças inseridas no grupo de “raças de médio porte” foram aquelas que apresentam peso médio para a raça entre 10 e 27 kg e incluíram as raças Poodle, Pastor de Shetland, Beagle, Buldogue Francês, Chow Chow, Buldogue Inglês, Pit Bull, Cocker Spaniel, Samoieda, Schnauzer, Basset Hound e Blue Hiller.

As raças inseridas no grupo de “raças de grande porte” foram aquelas que apresentam peso médio para a raça acima de 28 kg e incluíram as raças Labrador, Doberman, Pastor Alemão, Boxer, Dalmata, Golden Retriever, Rottweiler, Rhodesian Ridgeback, Weimaraner, Akita, Pastor Branco, Fila Brasileiro e Dogo Argentino.

Grupos etiológicos

As informações clínicas e provenientes de resultados de exames complementares foram utilizadas para se determinar todas as etiologias, potencialmente formadoras de efusão, a que o animal estava submetido no período em que sua amostra de LC foi coletada e analisada. Para os propósitos deste estudo, uma efusão em que não foi possível detectar um processo neoplásico por meio de sua análise citológica, mas apresentou resultado positivo em um exame histopatológico (de amostra obtida por biópsia incisional ou em necropsia) posterior foi definida como efusão paraneoplásica, em alusão à terminologia utilizada por Gonlugur e Gonlugur (2008), Kushwaha *et al.* (2008), Maranhão *et al.* (2010) e Ferreira *et al.* (2017). As etiologias foram subdivididas em um total de 12 grupos: hipoproteïnemia e/ou hipoalbuminemia (HP/HA), hepatopatias, neoplasias diagnosticadas pela citologia do LC (efusões neoplásicas), neoplasias não diagnosticadas pela citologia do LC (efusões paraneoplásicas), serosites bacterianas, insuficiência cardíaca, efusão hemorrágica, uoperitônio, pancreatite, efusões quilosas, efusão biliar e efusões idiopáticas (i.e. sem etiologia definida). Os critérios para identificação de cada tipo de etiologia foram estabelecidos de acordo com as informações publicadas pela mesma equipe (Alonso *et al.*, 2019).

Resultados e discussão

Os 245 animais incluídos no estudo deram origem a 304 casos de EC. Destes 304 casos, oito (2,6%) não tinham informação referente a cavidade acometida. Dentre os 296 casos remanescentes, 213 (72%) se desenvolveram na cavidade peritoneal, 68 (23%) na cavidade pleural e 15 (5%) na cavidade pericárdica. 147 (60,2%) eram fêmeas, 95 (38,9%) machos e três não tinham informação sobre sexo. A baixa casuística envolvendo efusões pericárdicas foi atribuída, em parte a uma relativa dificuldade em se obter este tipo de amostra, mas principalmente ao baixo índice de identificação destas, no decorrer da rotina médica. Não foi possível verificar se esta baixa identificação está relacionada a existência de limitações técnicas, como não realização de exame de imagem, ou a uma verdadeira baixa incidência deste tipo de efusão.

Cavidade

Um total de 49 casos não puderam ser classificados em nenhuma das três categorias gerais, de acordo com os intervalos determinados no estudo, restando, assim, 247 casos. A proporção de cada tipo de efusão dentre as três cavidades para estes 247 casos pode ser conferida na Tabela 1.

Tabela 1 – Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada cavidade corpórea dentre as efusões caninas em cada categoria classificativa geral.

Cavidade	Transudato pobre em proteína	Transudato rico em proteína	Exsudato	Total I (casos)
	n (%*)	n (%*)	n (%*)	n (%**)
Peritoneal	56 (30,3)	71 (38,4)	58 (31,4)	185 (74,9)
Pleural	6 (11,8)	17 (33,3)	28 (54,9)	51 (20,6)
Pericárdico	0 (0,0)	2 (18,2)	9 (81,8)	11 (4,5)
Total II (casos)	62 (25)	90 (36)	95 (39)	247

*Frequência relativa ao Total I. ** Frequência relativa ao Total II.

As efusões desenvolvidas na cavidade peritoneal apresentaram uma distribuição consideravelmente homogênea, em relação à classificação geral, enquanto as efusões pleurais e pericárdicas exibiram predomínio de exsudatos. Dentre os transudatos pobres em proteína, 90% dos casos desenvolveram-se na cavidade peritoneal.

A Tabela 2 demonstra a frequência de etiologias associadas aos casos de EC canina em cada cavidade corpórea. A frequência relativa é referente ao “total 1”. É importante ressaltar que a soma destas frequências não é igual a 100% porque existem casos associados a mais de uma etiologia subjacente e, desta forma, são representados de maneira repetida na tabela.

Tabela 2 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada grupo etiológico dentre as efusões caninas em cada cavidade corpórea.

Etiologias subjacentes		Peritoneal	Pleural	Pericárdico	Total II (casos)
Hipoproteinemia e/ou hipoalbuminemia	n %*	70 37,8	5 9,8	0 0,0	75
Hepatopatias	n %*	58 31,4	10 19,6	4 36,4	72
Neoplasias	n %*	33 17,8	36 70,6	4 36,4	73
Insuficiência cardíaca	n %*	21 11,4	2 3,9	4 36,4	27
Serosites bacterianas	n %*	21 11,4	5 9,8	0 0,0	26
Efusão hemorrágica	n %*	11 5,9	3 5,9	4 36,4	18
Uroperitônio	n %*	13 7,0	0 0,0	0 0,0	13
Pancreatite	n %*	6 3,2	0 0,0	0 0,0	6
Efusões quilosas	n %*	0 0,0	3 5,9	1 9,1	4
Efusão biliar	n %*	1 0,5	0 0,0	0 0,0	1
Efusões idiopáticas	n %*	34 18,4	13 25,5	3 27,3	50
Total I (casos)		185	51	11	247

*Frequência relativa ao Total I.

Os transudatos pobres em proteína (simples) podem se desenvolver por três fatores: Diminuição do gradiente de pressão oncótica, hipertensão portal pré-sinusoidal (ou em região sinusoidal

associado a hipoproteinemia) e obstrução do fluxo de drenagem linfática (Stockham e Scott, 2008; Buob *et al.*, 2011). Caso o primeiro mecanismo representasse a justificativa essencial para formação de efusão dentre os indivíduos com HPHA, não seria esperado observar uma maior frequência destas efusões em alguma cavidade específica, como observado neste estudo (93% ocorreram na cavidade abdominal). A diminuição do gradiente de pressão oncótica é um mecanismo que se estabelece de maneira sistêmica e, por isso, observa-se formação de edema em múltiplos tecidos, inclusive a pele, eventualmente levando a um quadro conhecido como anasarca (Vogelaar *et al.*, 2014; Chatterjee *et al.*, 2016). Por estes motivos, especula-se que a formação dos transudato pobre em proteína encontrados neste estudo tenha sido mais frequentemente favorecida por um ou mais dos outros dois mecanismos. Adicionalmente, é possível que uma parte destes casos de efusão peritoneal também pudessem apresentar efusão em outras cavidades, mas o clínico tenha optado por coletar apenas o LC desta cavidade, dentre outros motivos, por questões logísticas.

Idade

De acordo com os critérios estabelecidos, 130 animais (56%) eram idosos, 53 (23%) eram adultos, 28 (12%) eram jovens e 22 (9%) eram filhotes. Doze (9,23%) não apresentavam registro de idade.

A Tabela 3 exhibe as frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada grupo etário (filhotes, jovens, adultos e idosos). É importante ressaltar que a soma das frequências relativas não é igual a 100% porque existem casos associados a mais de uma etiologia subjacente e, desta forma, são representados de maneira repetida na tabela.

Tabela 3 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada grupo etário dentre as efusões caninas em cada grupo etiológico.

Etiologia subjacente		Filhote	Jovem	Adulto	Idoso
Hipoproteinemia e/ou hipoalbuminemia	n	11	13	16	33
	%	45,8	39,4	25,8	19,4
Hepatopatias	n	5	12	21	32
	%	20,8	36,4	33,9	18,8
Neoplasias	n	3	1	16	50
	%	12,5	3,0	25,8	29,4
Insuficiência cardíaca	n	0	0	3	24
	%	0,0	0,0	4,8	14,1
Serosites bacterianas	n	2	2	9	11
	%	8,3	6,1	14,5	6,5
Efusão hemorrágica	n	0	4	2	11
	%	0,0	12,1	3,2	6,5
Uroperitônio	n	0	2	3	7
	%	0,0	6,1	4,8	4,1
Pancreatite	n	0	1	3	2
	%	0,0	3,0	4,8	1,2
Efusões quilosas	n	1	1	0	2
	%	4,2	3,0	0,0	1,2
Efusão biliar	n	0	1	0	0
	%	0,0	3,0	0,0	0,0
Efusões idiopáticas	n	7	8	10	45
	%	29,2	24,2	16,1	26,5
Total de casos		24	33	62	170

É possível observar que a frequência relativa apresentou-se inversamente proporcional à faixa etária para os casos associados a HPHA, com maior frequência dentre os filhotes (45,8%) e menor dentre os idosos (19,4%), apesar da frequência absoluta apresentar-se diretamente proporcional.

Ainda com relação ao total de jovens e adultos, os casos associados a hepatopatias apresentaram-se em frequência relativa similar (36 e 34%, respectivamente) e, com relação a adultos e idosos, as neoplasias também apresentaram frequência relativa similar (26 e 29%, respectivamente).

Filhotes podem desenvolver hipoproteinemia por hipoalbuminemia decorrentes de endoparasitoses, *shunt* portossistêmico e gastroenterites (Throop *et al.*, 2004). Uma maior incidência de indivíduos idosos dentre os grupos de neoplasias e IC se enquadra dentro do esperado para a predileção etária destes tipos de doença.

Sexo

A Tabela 4 exibe as frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada sexo. É importante ressaltar que a soma das frequências relativas não é igual a 100% porque existem casos associados a mais de uma etiologia subjacente e, desta forma, são representados de maneira repetida na tabela.

Tabela 4 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada sexo (Total I) dentre as efusões caninas em cada grupo etiológico.

Etiologia subjacente		Fêmea	Macho	Total II (animais)
Hipoproteinemia e/ou hipoalbuminemia	n	41	21	62
	%*	27,9	22,1	
Hepatopatias	n	38	26	64
	%*	25,9	27,4	
Neoplasias	n	37	15	52
	%*	25,2	15,8	
Insuficiência cardíaca	n	11	10	21
	%*	7,5	10,5	
Serosites bacterianas	n	16	4	20
	%*	10,9	4,2	
Efusão hemorrágica	n	8	5	13
	%*	5,4	5,3	
Uroperitônio	n	4	9	13
	%*	2,7	9,5	
Pancreatite	n	1	3	4
	%*	0,7	3,2	
Efusões quilosas	n	2	0	2
	%*	1,4	0,0	
Efusão biliar	n	0	1	1
	%*	0,0	1,1	
Total I (animais)		147	95	

*Frequência relativa ao total I.

Avaliando cada grupo etiológico separadamente na Tabela 4, é possível perceber que os animais submetidos às etiologias HPHA, hepatopatias, IC e efusão hemorrágica exibiram distribuição de gênero similar ao apresentado pelo total de animais do estudo (de aproximadamente 2 para 1, com frequência de fêmeas acometidas variando entre 52,4 e 66,1%). Já, para os grupos de neoplasia e serosites bacterianas, notou-se frequências consideravelmente maiores para fêmeas acometidas por estas etiologias (71 e 80%, respectivamente).

É possível que as fêmeas tenham sido mais frequentemente representadas no grupo de etiologias neoplásicas em decorrência da alta prevalência de tumor de mama associado a metástase para a cavidade pleural e conseqüente formação de efusão cavitária, principalmente por esfoliação celular, indução de processo inflamatório e secreção de altos níveis de fator de crescimento endotelial vascular (FCEV). Esta alta prevalência também é descrita por Lana *et al.* (2007). A partir de algumas fontes bibliográficas, também é possível especular que uma maior incidência

de fêmeas acometidas por etiologias infecciosas esteja associada aos casos de piometra em que ocorra complicações pós-cirúrgicas como deiscência de pontos, translocação bacteriana por hipoperfusão de tecido uterino ou ruptura visceral (Levin *et al.*, 2004; Parra *et al.*, 2006; Culp *et al.*, 2009). Uma maior frequência de machos dentre os casos de uroperitônio pode ser explicada por questões anatômicas inerentes ao sexo. Segundo Tanko *et al.* (2015) a uretra masculina, principalmente em sua porção peniana, é mais comprida e delgada, predispondo, assim, sua ruptura, quando o sistema urinário é submetido a uma situação de maior pressão, como trauma. Ademais, o comportamento típico masculino de demarcação territorial proporciona que estes animais permaneçam mais tempo com a bexiga repleta, sítio este descrito como de acometimento de ruptura vesical mais frequente em cães (Schmiedt *et al.*, 2001; Rieser, 2005; Hamilton *et al.*, 2006; Stafford e Bartges, 2013).

Raça/Porte

Dentre os 245 animais incluídos no estudo, 83 (34%) não possuíam raça definida ou não foram coletadas informações referentes a raça durante o atendimento.

Um total de 67 (27,5%) animais eram de raça considerada de grande porte, 49 (20,1%) de médio porte e 45 (18,4%) de pequeno porte. As raças mais frequentes no estudo foram Poodle (26), Labrador (20), Pastor Alemão (11), Yorkshire e Boxer (10 cada), Pinscher (8) e Rottweiler, Lhasa Apso e Golden Retriever (6 cada).

A Tabela 5 demonstra a distribuição de cada tipo etiológico dentre as três categorias raciais neste estudo. É importante ressaltar que a soma das frequências relativas não é igual a 100% porque existem casos associados a mais de uma etiologia subjacente e, desta forma, são representados de maneira repetida na tabela.

Tabela 5 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de cada grupo de porte racial dentre as efusões caninas em cada grupo etiológico.

Etiologia subjacente		Porte racial		
		Pequeno	Médio	Grande
Hipoproteinemia e/ou hipoalbuminemia	n	11	7	21
	%	24,4	14,3	31,3
Hepatopatias	n	14	9	20
	%	31,1	18,4	29,9
Neoplasias	n	7	13	11
	%	15,6	26,5	16,4
Insuficiência cardíaca	n	10	6	3
	%	22,2	12,2	4,5
Serosites bacterianas	n	2	4	7
	%	4,4	8,2	10,4
Efusão hemorrágica	n	3	1	2
	%	6,7	2,0	3,0
Uroperitônio	n	2	6	2
	%	4,4	12,2	3,0
Pancreatite	n	1	2	1
	%	2,2	4,1	1,5
Efusões idiopáticas	n	6	11	16
	%	13,3	22,4	23,9
Total de animais		45	49	67

É possível perceber uma predominância de casos de efusão associados a HPHA, hepatopatia e serosite bacteriana dentre os animais de grande porte. Os animais de pequeno porte representaram o grupo mais frequente dentre os casos associados a IC. Todos os casos de efusão quilosa e biliar acometeram pacientes sem raça definida.

Efusões neoplásicas e paraneoplásicas

A Tabela 6 exibe a frequência das efusões neoplásicas, paraneoplásicas e de neoplasias intracavitárias totais no estudo, bem como sua proporção dentre os tipos teciduais proliferativos.

Tabela 6 - Frequências absoluta e relativa ao total de casos de neoplasias intracavitárias dentre as efusões caninas neoplásicas, paraneoplásicas e seus subtipos teciduais.

Origem tecidual	Efusão		Total (I) de casos de neoplasia intracavitária
	Neoplásica n (%*)	Paraneoplásica n (%*)	
Epitelial	30 (75)	10 (25)	40
Mesenquimal	1 (7)	14 (93)	15
Células redondas	16 (100)	0 (0)	16
Mesotelioma	2 (18)	9 (82)	11
Indiferenciado	3 (16)	16 (84)	19
TOTAL II (casos)	52	49	101

*Frequência relativa ao total I.

As neoplasias epiteliais foram as mais frequentes neste estudo (~40% ou 40/101), seguidas pelas indiferenciadas, de células redondas, demais mesenquimais e mesotelioma.

De acordo com os valores exibidos na Tabela 6, a sensibilidade geral da análise citológica das amostras de efusão cavitária para o diagnóstico de neoplasia foi igual a 51,5% (52/101). Dentre os diferentes tipos de neoplasia, aquelas de células redondas exibiram sensibilidade absoluta (100%) e as de origem mesenquimal a menor sensibilidade (6,7%).

Estes dados são compatíveis com as informações publicadas por Rakich e Latimer (2011), Valenciano *et al.* (2014) e Thompson e Rebar (2016) que afirmam que as neoplasias de origem mesenquimal apresentam menor capacidade de esfoliação celular, dando origem, assim, a efusões com menores concentrações destes tipos celulares neoplásicos livres na efusão.

Nem todos os casos diagnosticados como efusão neoplásica pela citologia do LC foram submetidos a confirmação histopatológica por motivos de preferência do tutor, acompanhamento ambulatorial descontinuado, diagnóstico final obtido por associação de demais informações laboratoriais e clínicas, etc. Além disto, a quantidade de casos investigados por histopatologia, em que não foi obtido diagnóstico neoplásico, não pôde ser estabelecida. Estes fatores acabaram impedindo a obtenção de dados suficientes para se determinar outros índices diagnósticos, como especificidade, valores preditivos e acurácia.

A sensibilidade encontrada neste estudo assemelha-se com a obtida por Monteiro e O'Brien (2004), em um estudo conduzido com 14 gatos, igual a 58,3%. Hirschberger (1999) e Bertazzolo *et al.* (2012) encontraram valores de sensibilidade para o diagnóstico de neoplasia intracavitária canina, por meio da análise citológica do LC, entre 57,1 e 64%.

Conclusão

As efusões cavitárias em cães brasileiros são mais frequentemente classificadas como exsudato ou transudato rico em proteína, e manifestam-se na cavidade peritoneal de animais sem raça definida, de grande porte, do sexo feminino e idosos. Uma grande parte das efusões pericárdicas se desenvolve como exsudato. Efusões cavitárias caninas secundárias a HPHA frequentemente se

desenvolvem na cavidade abdominal, possivelmente em decorrência de aumento de pressão hidráulica em região portal pré-sinusoidal e não necessariamente por diminuição do gradiente de pressão oncótica, como convencionalmente pressuposto. Os resultados deste estudo corroboram a ideia de que as efusões neoplásicas são mais eficientemente detectadas por meio da citologia do LC quando de origem de células redondas.

5.2 Capítulo 2: Acurácia diagnóstica de um novo modelo de regressão múltipla baseado em parâmetros bioquímicos para distinção de exsudatos e transudatos caninos

Resumo

As efusões cavitárias (EC's) humanas são atualmente classificadas por meio de parâmetros bioquímicos de acurácia analítica solidamente comprovada, enquanto a medicina veterinária é orientada apenas pelo teor proteico (PT) e pela contagem de células nucleadas totais (CCNT) na efusão, da mesma forma há décadas. Os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos de 129 casos caninos de efusões pleurais e peritoneais foram organizados e estatisticamente avaliados a fim de se determinar e comparar a acurácia de alguns parâmetros bioquímicos específicos e o sistema tradicional para classificar as EC's e indicar sua etiologia subjacente. O melhor dos modelos do sistema clássico de classificação geral ($PT \geq 2,0$ g/dL e $CCNT > 5.000$ céls./ μ L) exibiu acurácia (73,6%) inferior a parâmetros bioquímicos, como concentração efusiva absoluta de colesterol (COL-E $> 41,2$ mg/dL) na cavidade peritoneal (88,7%, n=106) e albumina (ALB-E $> 0,8$ g/dL) na pleural (100%, n=112) para a identificação de exsudatos. O melhor modelo preditivo múltiplo para qualquer cavidade envolveu as variáveis glicose, albumina e CCNT (n=66) e apresentou valores de acurácia, sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de exsudato iguais a 94%, 96% e 90%, respectivamente. A classificação geral bioquímica de efusões cavitárias caninas possui maior valor diagnóstico comparado ao sistema clássico simples.

Introdução

A efusão cavitária representa o acúmulo de líquido cavitário (LC) dentro de uma das cavidades peritoneal, pleural e pericárdica. A análise laboratorial deste LC fornece dados que podem ser utilizados para classificar a efusão e, assim, orientar a identificação da etiologia subjacente.

Na medicina veterinária de pequenos e grandes animais, esta classificação é dividida em três categorias (transudato simples, modificado e exsudato) e baseia-se na concentração absoluta de proteína total (PT) e a contagem de células nucleadas totais (CCNT) na efusão.

A classificação geral de ECs humanas é dividida apenas em transudatos e exsudatos e, desde a década de 1970, baseia-se em parâmetros bioquímicos específicos para diferenciação entre estes dois tipos gerais de efusão em cada cavidade. O critério de Light baseia-se na determinação do teor sérico e efusivo da PT e LDH para discriminar transudatos e exsudatos pleurais em pacientes humanos (Light *et al.*, 1972). Outros analitos bioquímicos também foram alvo de estudos e demonstraram boa utilidade, tanto na cavidade pleural quanto peritoneal de humanos (Light *et al.*, 1972, 1973; Forrester e Fossum, 1988; Mauer e Manzione, 1988; Valdes *et al.*, 1991; Castano Vidriales e Amores Antequera, 1992; Runyon *et al.*, 1992; DeLaurier *et al.*, 1994).

A utilização do LDH, lactato, colesterol e albumina para distinção de transudatos e exsudatos em pacientes veterinários apresentou índices diagnósticos satisfatórios e promissores (Zoia *et al.*, 2009, 2011; Rosato *et al.*, 2011; Zoia e Drigo, 2015; Smuts *et al.*, 2016). Entretanto, desde a publicação destes dados, ainda não verificou-se uma alteração, minimamente significativa ou abrangente, na conduta diagnóstica da rotina clínica de pequenos animais, envolvendo a adoção destes analitos bioquímicos como parâmetros classificativos de efusões cavitárias caninas. Outros analitos, de utilidade em pacientes humanos já comprovada, ainda não foram testados em pacientes animais.

O objetivo deste trabalho foi o de determinar a acurácia, índices kappa e ABCROC, sensibilidade, especificidade e *cutoffs* da concentração efusiva absoluta de colesterol (COL-E), albumina (ALB-E) e glicose (GLI-E), bem como a relação e o gradiente entre suas concentrações na efusão e no soro para distinguir exsudatos e transudatos caninos desenvolvidos nas cavidades peritoneal e pleural. Também buscou-se encontrar um modelo baseado em uma regressão múltipla destas variáveis que apresente melhores índices diagnósticos (objetivo A). Como objetivo secundário, os índices analíticos de seis diferentes intervalos de referência para PT e CCNT, ou sistemas, bem

como um novo intervalo de referência destes parâmetros distinto para cada cavidade (pleural e peritoneal) também foram determinados (objetivo B)

Material e métodos

O delineamento experimental foi um estudo de acurácia diagnóstica com etapas prospectiva e retrospectiva que envolveu a mensuração de um grupo de analitos bioquímicos e obtenção de dados do prontuário de 129 cães portadores de efusão cavitária atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), entre o ano de 2017 e 2018.

Coleta e organização dos dados

As amostras de LC submetidas ao Laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG dentro do período especificado tiveram alíquota separada e encaminhada para mensuração de concentração de hemácias, células nucleadas (CCNT), neutrófilos (CRN), proteína total (PT), ureia, creatinina, glicose, albumina, colesterol, triglicerídeo, bilirrubina. Além disso foram calculadas o logaritmo de CCNT, a relação entre as concentrações da efusão e do soro de proteína total, creatinina, albumina, bilirrubina e colesterol, gradiente entre as concentrações do soro e da efusão de proteína total e albumina.

Após, foram coletadas as informações clínicas, do paciente e provenientes do resultado da análise laboratorial e de outros exames complementares dos casos que atenderam à todos os critérios de inclusão e exclusão (abordados adiante).

O sistema clássico de classificação geral, baseado em PT e CCNT, tradicionalmente utilizado na veterinária, foi adaptado para apenas duas categorias (transudatos e exsudatos), a exemplo da medicina humana, a fim de alcançar os objetivos propostos neste estudo. A efusão foi classificada como transudato quando atendeu os critérios para transudato simples ou transudato modificado do sistema I do quadro 1. Os índices analíticos deste e dos demais sistemas de intervalo de referência contidos neste quadro também foram avaliados.

Quadro 1 - Concentrações de proteína total (PT), em gramas por decilitro, e de células nucleadas totais (CCNT), por microlitro, definidas por seis diferentes fontes bibliográficas para as três categorias da classificação geral de efusões pleurais, peritoneais e pericárdicas caninas: Transudato simples, transudato modificado e exsudato.

Sistemas	PT (g/dL)			CCNT (células/ μ L)		
	Transudato simples	Transudato modificado	Exsudato	Transudato simples	Transudato modificado	Exsudato
I	< 2,0	\geq 2,0	\geq 2,0	< 1.500	< 5.000	> 5.000
II	< 2,5	2,5-7,5	> 3,0	< 1.500	1.000 - 7.000	> 7.000
III	< 2,5	\geq 2,5	\geq 2,5	< 1.000	1.000 - 5.000	> 5.000
IV	< 2,5	\geq 2,5	*	< 3.000	< 3.000	> 3.000
V	< 2,5	2,5-5,0	*	< 1.500	1.000 - 7.000	> 5.000
VI	< 2,5	> 2,5**	> 2,5	< 3.000	> 3.000**	> 3.000

Com exceção do sistema VI, a efusão cavitária é classificada como transudato simples, modificado ou exsudato, caso cumpra os requisitos para PT E CCNT. *Parâmetro não utilizado para classificação da efusão em exsudato. Se a efusão cavitária apresenta CCNT acima do limite de referência ela é classificada como exsudato, independentemente de sua PT. ** A efusão é classificada como transudato modificado quando a PT OU a CCNT está acima do limite. I-Stockham e Scott (2008); II-Valenciano e Arndt e Rizzi (2014); III-Thompson e Rebar (2016); IV-Bohn (2017); V-Rakich e Latimer (2011); VI-O'Brien e Lumsden (1988).

Determinação do perfil de referência

Para determinação dos índices diagnósticos de cada variável bioquímica e os modelos múltiplos, foi estabelecido um perfil de referência para transudatos e exsudatos baseado em critérios clínicos, clínico-patológicos, histonatomopatológicos e imagiológicos específicos. Após excluir os casos que não cumpriram os critérios de inclusão ou apresentaram algum critério de exclusão, 92 animais foram considerados para o teste de regressão múltipla.

Transudatos

Um total de 29 casos foram classificados como transudato de acordo com os critérios definidos como referência. Os seguintes diagnósticos foram incluídos no grupo dos transudatos: Insuficiência cardíaca (n=10), síndrome nefrótica (n=2) ou enteropatia crônicas (n=3), obstrução linfática (n=3), hipoproteinemia nutricional (n=5) e cirrose (n=1). Como “outros transudatos” (n=5), foram incluídos aqueles casos apresentando $PT_e < 1,0$ g/dL e $CCNT < 1.000$ células/ μ L, sem diagnóstico de qualquer etiologia causadora de exsudato e classificado como transudato simultaneamente sob todos os seis sistemas de classificação geral selecionados (Quadro 1).

Foram excluídos deste grupo os casos associados com algum outro tipo de etiologia concomitante que pudesse originar uma efusão exsudativa (i.e. neoplasias intracavitárias, efusões sépticas, uroperitônio, etc.). Foram excluídos os casos com $CCTN > 20.000$ células/ μ L (mensurada no hemocítometro e confirmada na lâmina) e/ou $PT_e > 5,0$ g/dL, juntamente com diagnóstico clínico não completamente esclarecido.

Exsudatos

Um total de 63 casos foram classificados como exsudato de acordo com os critérios definidos como perfil de referência. Os seguintes diagnósticos foram incluídos no grupo dos exsudatos: Serosite séptica (n=30), efusão hemorrágica (n=14) e efusão neoplásica (n=9). Como “outros exsudatos” (n=10), foram incluídos aqueles casos que apresentassem $CCNT > 43.000$ células/ μ L, $PT_e > 3,0$ g/dL e nenhuma etiologia associada a formação de transudato diagnosticada.

Foram excluídos deste grupo os casos associados com algum outro tipo de etiologia concomitante que pudesse originar uma efusão transudativa. Foram excluídos os casos de uroperitônio e aqueles com $PT_e < 1,5$ g/dL, juntamente com diagnóstico clínico não completamente esclarecido.

Análise estatística

Para os objetivos A e B, ajustaram-se modelos lineares generalizados com a distribuição binomial, que é apropriada para respostas dicotômicas (i.e. regressão logística). A significância das variáveis preditoras foi avaliada por meio do teste da razão de verossimilhança.

Gráficos foram construídos com as probabilidades de diagnóstico em relação ao valor da variável preditora. Tomou-se o diagnóstico baseado nos critérios do perfil de referência de “Exsudato” como referência, que recebeu o valor igual a um (1). O diagnóstico baseado no perfil de referência de “Transudato” recebeu o valor igual a zero. Os animais “Não Classificados” foram excluídos da análise.

Em seguida, para os propósitos do objetivo A, foram avaliadas todas as combinações de possíveis modelos com no máximo quatro variáveis preditoras, a partir do conjunto de todas aquelas obtidas e listadas no primeiro parágrafo da seção de coleta e organização dos dados.

O poder preditivo de cada variável selecionada e dos modelos baseados nas combinações destas foi avaliado através de cinco parâmetros: a área abaixo da curva característica de operação do receptor ou em inglês Receiver Operating Characteristic (ABCROC), a acurácia, o índice de concordância Kappa de Cohen, a sensibilidade e a especificidade.

Como os modelos obtidos visam a predição de novos casos, utilizou-se a técnica da validação cruzada para o cálculo dessas estatísticas, visando diminuir o viés de seleção devido ao estudo ser

observacional e não experimental (Heller *et al.*, 2009). Nesta técnica, o banco de dados foi dividido igualmente em quatro partes. Três partes foram utilizadas para ajuste do modelo e a quarta parte foi utilizada para teste de predição e cálculo das estatísticas de qualidade.

O procedimento foi repetido para cada uma das quatro partes e calculou-se a média dos resultados das estatísticas. O melhor modelo escolhido (modelo mais parcimonioso) foi aquele com o menor número de variáveis significativas, que fosse adequado segundo o teste de Hosmer e Lemeshow (Hosmer e Lemeshow, 1980) e que tivesse os maiores valores das estatísticas de ajuste citadas acima.

Antes da seleção de modelos, foi realizada uma análise de dados faltantes e uma análise de correlação para verificar se alguma dupla de variáveis está altamente associada. Esta análise não muda o processo de seleção, mas influencia a conclusão do modelo se este incluir duas ou mais duplas altamente correlacionadas.

Para o objetivo B, utilizou-se a transformação logarítmica na variável CCNT pois esta apresentou uma distribuição muito assimétrica.

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 3.4.2 (Team R Core, 2017).

Resultados e discussão

Objetivo A

Além dos índices analíticos estabelecidos para cada cavidade e para a combinação das duas, a Tabela 7 exhibe o ponto de corte (*cutoff*) estimado para cada variável preditora em relação à 50% de probabilidade da efusão ser um exsudato (P50). A P50 é considerada o ponto de corte onde a distinção entre Exsudato e Transudato é máxima, ou seja, onde os valores de Acurácia e Kappa são máximos. Células com “NA” indicam quando algum valor não pôde ser calculado, tanto por estar fora do intervalo avaliado, quanto por a variável não ser significativa.

A Figura 13 contém quatro gráficos que representam a probabilidade de a efusão ser um exsudato de acordo com a concentração do analito bioquímico em questão. Em decorrência de limitações técnicas do estudo, nem todos os parâmetros bioquímicos puderam ser estabelecidos para todos os casos. Por este motivo, cada parâmetro em cada cavidade possui um número amostral (n) diferente.

Tabela 7 – Índices analíticos para os parâmetros bioquímicos dentre os casos de efusões caninas peritoneais, pleurais e envolvendo as duas cavidades. O espaço amostral (n) respectivo a cada análise e cavidades também é representado.

		GLI-E	RPT	GPT	ALB-E	GASE	RAES	COL-E
ABCROC (%)	Todas cavidades	87,7 (n=99)	78,7 (n=97)	69,9 (n=97)	82,3 (n=105)	68,5 (n=84)	78,9 (n=85)	84,7 (n=99)
	Peritoneal	86,2 (n=77)	79,3 (n=81)	71,2 (n=81)	77,3 (n=82)	68,0 (n=70)	77,2 (n=71)	81,7 (n=79)
	Pleural	92,3 (n=22)	95,5 (n=16)	86,4 (n=16)	100 (n=23)	75,0 (n=14)	100 (n=14)	95,7 (n=22)
Acurácia (%)	Todas cavidades	76,8	85,1	74,3	85,0	74,6	84,4	87,8
	Peritoneal	78,0	84,5	75,9	82,1	72,9	79,6	88,7
	Pleural	88,9	92,3	84,6	100	83,3	91,7	84,2
KAPPA (%)	Todas cavidades	52,4	60,1	29,1	62,5	18,8	58,8	66,5
	Peritoneal	54,7	58,0	31,0	52,7	6,6	42,6	66,2
	Pleural	72,3	62,9	0,0	100	0,0	62,5	61,7
Sensibilidade (%)	Todas cavidades	72,3	100	94,1	92,9	97,8	95,6	96,3
	Peritoneal	73,5	100	97,5	92,5	97,1	94,3	100
	Pleural	92,3	100	100	100	100	100	85,7
Especificidade (%)	Todas cavidades	86,4	52,2	30,4	66,7	16,7	57,9	65,0
	Peritoneal	87,5	50,0	27,8	56,2	7,7	42,9	57,1
	Pleural	80	50,0	0,0	100	0,0	50,0	80,0
P50	Todas cavidades	104,72	0,36	3,87	0,71	1,76	0,34	42,72
	Peritoneal	103,63	0,37	3,56	0,59	1,69	0,31	41,21
	Pleural	112,81	0,18	NA	0,77	NA	0,27	39,99

GLI-E – Concentração efusiva absoluta de glicose; RPT – Relação entre as concentrações de proteína total da efusão e do soro; GPT – Gradiente entre as concentrações de proteína total do soro e da efusão; ALB-E – Concentração efusiva absoluta de albumina; GASE – Gradiente entre as concentrações de albumina no soro e na efusão; RAES – Relação entre as concentrações de albumina na efusão e no soro; COL-E – Concentração efusiva absoluta de colesterol;; P50 – Valor da variável correspondente à probabilidade de 50% da efusão ser um exsudato.

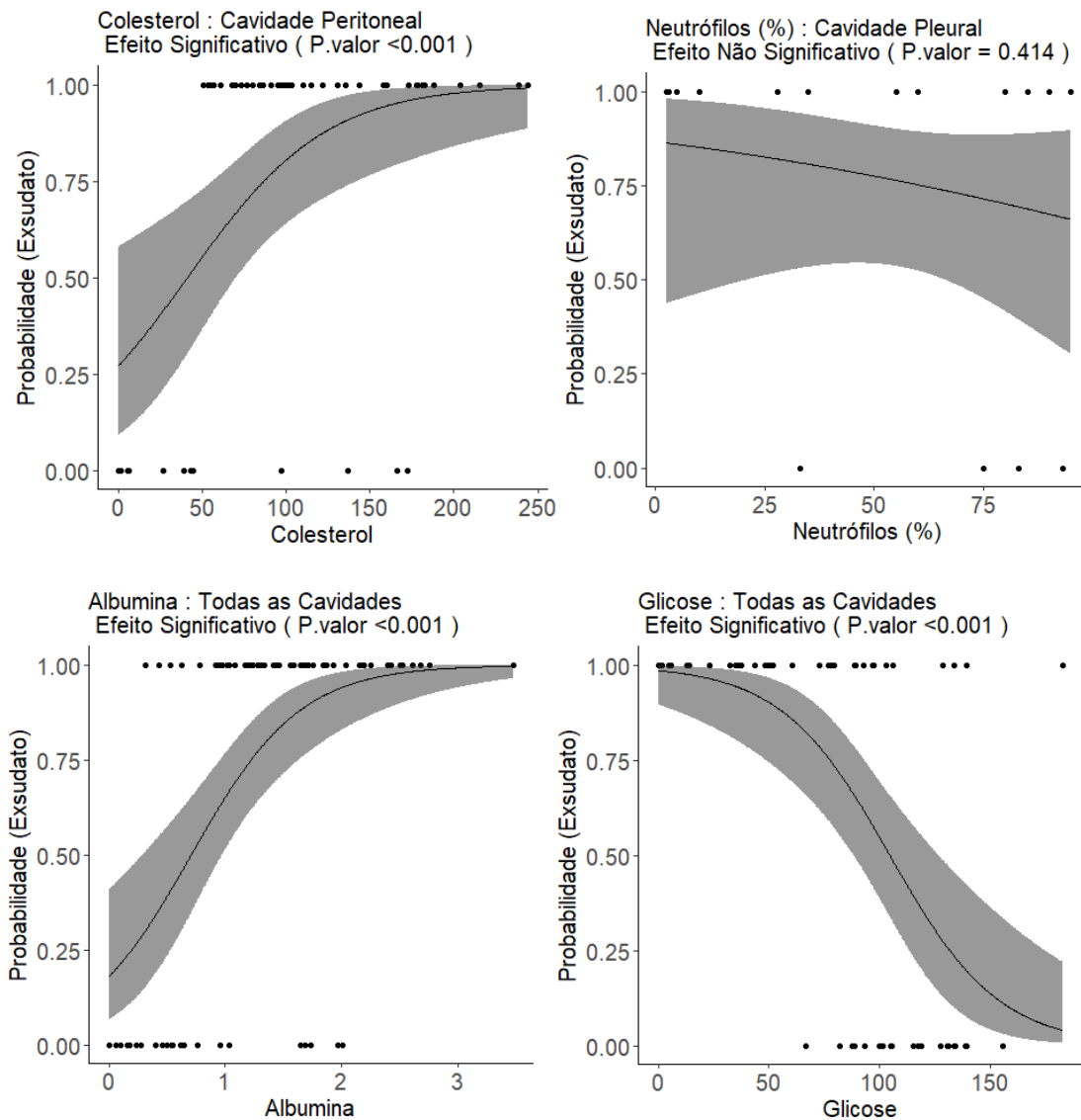


Figura 13 – Quatro gráficos entre a probabilidade de a efusão ser um exsudato e a concentração de determinado analito bioquímico. De cima e da esquerda, em sentido horário: Colesterol na cavidade peritoneal, porcentagem de neutrófilos na cavidade pleural, glicose e albumina na cavidade peritoneal e pleural.

Todas as variáveis foram significativas a 5% de significância considerando todas as cavidades e a cavidade peritoneal isoladamente. Na cavidade pleural, as variáveis CRN, GPT e GASE não foram significativas a 5% de significância.

De acordo com a Tabela 7, a acurácia dentre os parâmetros bioquímicos absolutos e relativos ao soro variou entre 74,3 e 87,8% considerando todas as cavidades, entre 72,9 e 88,7% para cavidade peritoneal e entre 83,3 e 100% para cavidade pleural.

A COL-E exibiu os maiores índices de acurácia quando consideradas as efusões em todas as cavidades (87,8%) e na cavidade peritoneal (88,7%). Para a cavidade pleural, a ALB-E, RPT, RAES e GLI-E exibiram valores de acurácia superiores à COL-E (100; 92,3; 91,7 e 88,9%, respectivamente).

Além da albumina, a RPT, GPT, GASE e RAES exibiram valores máximos e absolutos (=100%) de sensibilidade, enquanto ALB-E, GLI-E e COL-E exibiram os maiores valores de especificidade (100, 80 e 80%, respectivamente) para a cavidade pleural.

Na cavidade peritoneal, COL-E e RPT também exibiram sensibilidade absoluta, enquanto a GLI-E exibiu valor de especificidade notoriamente superior (87,5%) aos outros parâmetros bioquímicos.

A Tabela 8 exibe os limites de referência (“cutoff”) dos principais parâmetros bioquímicos selecionados da Tabela 7 para distinção entre transudatos e exsudatos, em cada cavidade (pleural e peritoneal) definido a partir do valor para probabilidade de 50% (P50) de diagnóstico para exsudato e transudato demonstrado nestas mesmas tabelas com o intervalo de confiança de 95% em parênteses.

Tabela 8 – Valores limites (*cutoffs*) e seus respectivos intervalos de confiança (95%) dos principais parâmetros bioquímicos para detecção de exsudatos peritoneais e pleurais de cães.

Parâmetro	Cavidade	
	Peritoneal	Pleural
ALB-E (mg/dL)	> 0,59 (0-0,96)	> 0,77 (0-1,25)
COL-E (mg/dL)	> 41,2 (0-70,3)	> 40 (0-86,3)
RPT (s/u)	> 0,37 (0,1-0,52)	> 0,18 (0-0,45)
GASE (s/u)	> 1,69 (1,05-NA)	NA
RAES (s/u)	> 0,31 (0-0,5)	> 0,27 (0-0,57)
GLI-E (mg/dL)	< 103,6 (83,3-136,4)	< 112,8 (44,1-NA)

RPT – Relação entre as concentrações de proteína total da efusão e do soro; GPT – Gradiente entre as concentrações de proteína total do soro e da efusão; GASE – Gradiente entre as concentrações de albumina no soro e na efusão; RAES – Relação entre as concentrações de albumina na efusão e no soro; ALB-E – Concentração efusiva absoluta de albumina; COL-E – Concentração efusiva absoluta de colesterol; GLI-E – Concentração efusiva absoluta de glicose.

Variáveis preditoras do melhor modelo: Glicose, Albumina, LogCCNT

O melhor modelo de regressão logística múltipla encontrado foi aquele baseado na concentração efusiva absoluta de glicose, albumina e na celularidade (representada pelo logaritmo de seu valor numérico, LogCCNT). A seguinte fórmula matemática foi determinada para se definir a probabilidade da EC ser um exsudato.

$$\begin{aligned}
 & \text{Probabilidade de ser exsudato} \\
 & = \frac{1}{1 + \exp(-(-7,92 - 0,04 * \text{Glicose} + 2,15 * \text{Albumina} + 1,17 * \text{LogCCNT}))}
 \end{aligned}$$

As três variáveis apresentaram p.valores menores que 0,01. Foram testadas as interações das três variáveis duas a duas e nenhuma interação foi significativa, indicando que cada uma contribui de forma independente e complementar para a distinção entre transudatos e exsudatos. O modelo se mostrou adequado pelo teste de Hosmer and Lemeshow (Hosmer e Lemeshow, 1980) (p-valor = 1.00).

A partir da representação desta fórmula, percebe-se que a ALB-E e a CCNT apresentaram correlação direta com a probabilidade de exsudato (sinal de “+”), enquanto a GLI-E exibiu correlação inversa (sinal de “-”). Isto é, quanto menor a GLI-E, maior a chance da EC ser um exsudato. Bonczynski *et al.* (2003) descrevem que as efusões sépticas, tipicamente classificadas como exsudatos, exibem GLI-E reduzida em decorrência do aumento de seu consumo por microrganismos patógenos. Alguns estudos com pacientes humanos encontraram utilidade na mensuração da glicose para distinguir transudatos e exsudatos pleurais. Valores menores que o ponto de corte de 60 mg/dL associaram-se significativamente com efusão parapneumônica complicada (Heffner *et al.*, 1995), neoplasia maligna (Berger e Maher, 1971; Light e Ball Jr, 1973; Rodriguez-Panadero e Lopes-Mejias, 1989), tuberculose (Calnan *et al.*, 1951) e doença reumatoide (Carr e Power, 1960). Sahn (1982) argumenta que os baixos valores de glicose em efusões exsudativas poderiam ser explicados por uma combinação de fatores como glicólise

aumentada pelo tecido pleural, células inflamatórias ou bactérias e disfunção do transporte de glicose do sangue para o líquido pleural. Não foram encontrados, entretanto, estudos abordando a utilidade da dosagem deste analito em discernir transudatos e exsudatos de pacientes caninos ou mesmo veterinários.

A fórmula obtida pode ser associada a um *software* de computador em que o usuário (i.e. clínico veterinário) seja capaz de inserir o valor dos três parâmetros bioquímicos dosados de forma prática. Desta forma o software forneceria um de três resultados possíveis para a amostra submetida ao algoritmo: transudato, exsudato ou inconclusivo (não classificado). Esta técnica também é conhecida como “machine learning”.

Uma outra alternativa para facilitar a utilização do novo modelo foi a construção de diagramas onde o pesquisador poderá consultar o resultado previsto (transudato ou exsudato) sem a necessidade de cálculos (Figura 14). Os nove diagramas da Figura 14 são do mesmo modelo descrito acima. Em cada um, é avaliado uma dupla distinta de variáveis (nos eixos x e y) em três valores diferentes da terceira variável (no título do diagrama, definidos como o 1º, 2º e 3º quartis desta terceira variável). Para prever o valor, o pesquisador deve definir qual dos nove quadros possui a terceira variável mais próxima do animal que pretende prever. Definido um dos nove quadros, o pesquisador busca nos eixos x e y os valores mais próximos das outras duas variáveis e encontra o cruzamento. Se no encontro estiver a letra “E”, então a predição é de Exsudato e se for “T” a predição é de Transudato. Se cair na região limítrofe entre “E” e “T”, haverá grande incerteza sobre o resultado e recomenda-se prever como “Não classificado”.

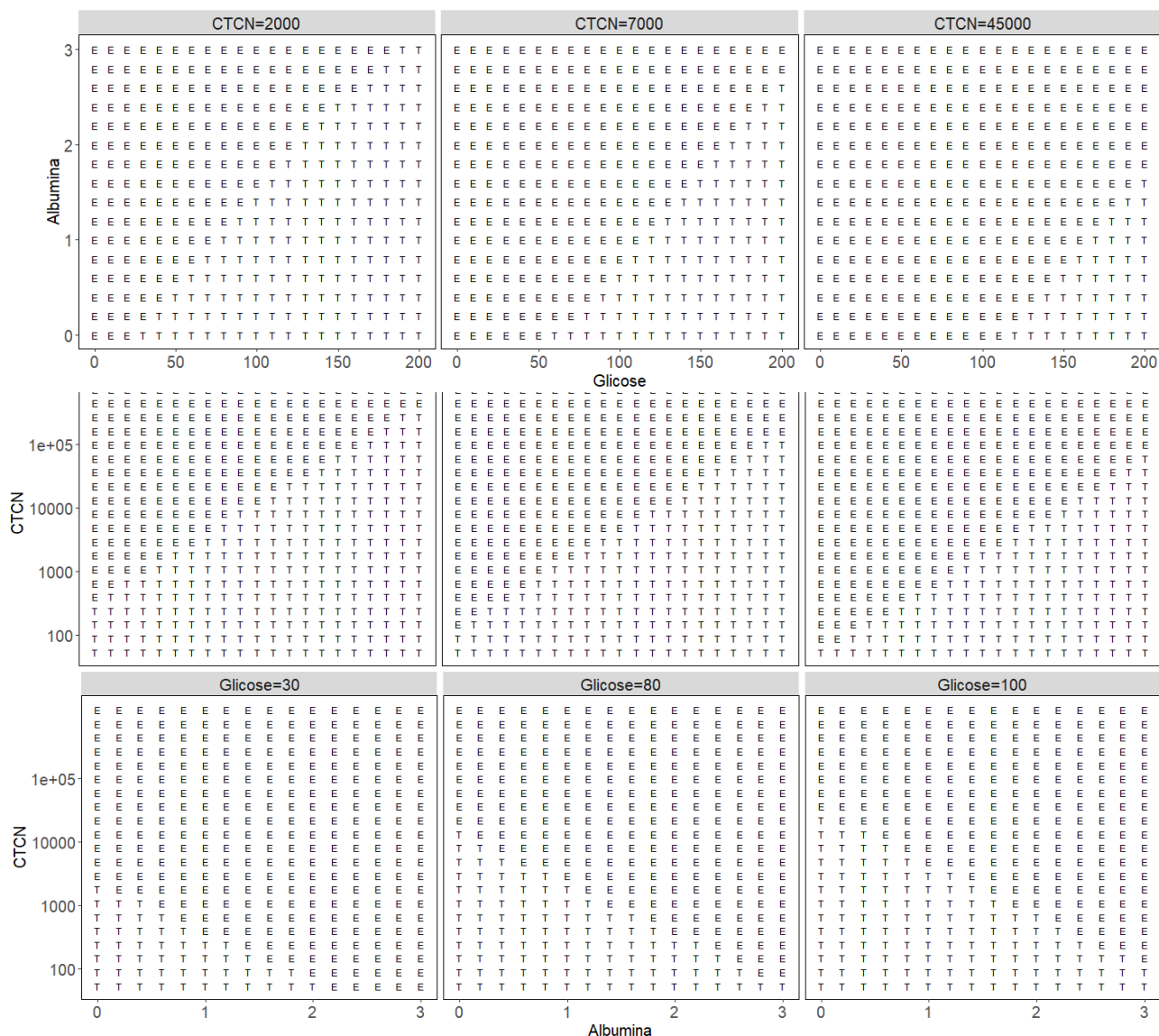


Figura 14 – Representação de nove diagramas para o modelo de regressão múltipla baseado em GLI-E, ALB-E e CCNT. Em cada um, é avaliada uma dupla distinta de variáveis (nos eixos x e y) em três valores diferentes da terceira variável (no título do diagrama, definidos como o 1º, 2º e 3º quartis desta terceira variável). Para prever o valor, o pesquisador deve definir qual dos nove quadros possui a terceira variável mais próxima do animal que pretende prever. Definido um dos nove quadros, o pesquisador busca nos eixos x e y os valores mais próximos das outras duas variáveis e encontra o cruzamento. Se no encontro estiver a letra “E”, então a predição é de Exsudato e se for “T” a predição é de Transudato. Se cair na região limítrofe entre “E” e “T”, haverá grande incerteza sobre o resultado e recomenda-se prever como “Não classificado”.

A Tabela 9 apresenta as estatísticas de qualidade do algoritmo, ou modelo preditivo múltiplo, selecionado para a classificação geral. Nota-se que o espaço amostral foi reduzido porque esta análise requereu a inclusão de casos que tiveram todos os parâmetros envolvidos no modelo analisados.

Tabela 9 – Estatísticas de qualidade do modelo preditivo múltiplo selecionado para a classificação geral baseado em GLI-E, ALB-E e CCNT.

	Classificação geral
Exsudatos (n)	45
Transudatos (n)	21
Total (n)	66
Kappa (%)	86
Acurácia (%)	94
Sensibilidade (%)	96
Especificidade (%)	90
Val.Pred.Pos. (%)	96
Val.Pred.Neg. (%)	90
ABCROC (%)	98

De acordo com o exposto na Tabela 9, nota-se que o melhor modelo selecionado possui uma excelente capacidade preditiva. Dos 66 casos, apenas quatro foram classificados de forma errada.

Dos quatro casos classificados erroneamente, dois deles, foram diagnosticados como efusão hemorrágica e, portanto, incluídos no padrão ouro como exsudatos. O terceiro caso era proveniente de uma efusão peritoneal de um animal com insuficiência cardíaca e neoplasia intracavitária não identificada pela citologia do LC (paraneoplásicas), portanto acabou sendo considerada como transudato pelo padrão ouro. O quarto caso também era proveniente de um animal com IC, sem nenhuma outra etiologia subjacente identificada.

É provável que dentre os dois casos identificados como de origem hemorrágica e, portanto, classificados como exsudato pelo padrão ouro, a origem hemorrágica representasse apenas um dos componentes formadores da efusão, já que a CCNT obtida foi de 500 e 1.250 células/ μ L, uma faixa considerada transudativa. Sabe-se que, nos casos de hemorragia aguda, o tratamento fluidoterápico com o objetivo de restituir a volemia sanguínea promove hemodiluição, levando à formação de hipoalbuminemia súbita e, assim, diminuição, também súbita, do gradiente de pressão oncótica (Tvedten, 2010). Alterações no gradiente de pressão oncótica vascular-intersticial nos casos de desenvolvimento crônico e progressivo de hipoproteinemia por hipoalbuminemia ou, até mesmo, analbuminemia, não costumam representar um possível mecanismo de formação de edema ou efusão cavitária. Nestas situações, a progressão lenta do processo permite que alguns mecanismos como redução da pressão oncótica intersticial e aumento da síntese de globulinas tornem-se exacerbados e assim possam prevenir o desenvolvimento destas consequências deletérias (Reece, 2015). Por outro lado, Stockham (2005) e Bohn (2017) argumentam que uma alteração drástica e repentina neste gradiente, provocado, dentre outras causas, por fluidoterapia, frequentemente levam a formação de EC do tipo transudato pobre em proteína. Esta poderia ser uma explicação aceitável para justificar a possibilidade destas efusões terem origem mista (transudativa e hemorrágica), já que grande parte dos animais incluídos no estudo estavam submetidos a hospitalização.

É possível que o terceiro caso também tenha se desenvolvido em decorrência de fatores múltiplos, já que além de insuficiência cardíaca, o animal também estava submetido a uma neoplasia intracavitária. Valenciano *et al.* (2014) e Schwendenwein (2017) argumentam que as neoplasias intracavitárias podem induzir a formação de um exsudato por estimular uma reação inflamatória,

ruptura de órgão interno, causar uma hemorragia ou por uma combinação de todos estes mecanismos. Estudos que utilizaram o ser humano como modelo demonstraram que o fator de crescimento endotelial vascular, que é um peptídeo secretado pelas células tumorais de vários tipos de neoplasia, pode se acumular no interior da cavidade corpórea e agir induzindo a hiperpermeabilidade vascular (Senger *et al.*, 1983; Tamsma *et al.*, 2001).

Este estudo pode servir de subsídio para que novas pesquisas envolvendo as etiologias subjacentes específicas e analitos bioquímicos sejam conduzidas. Em outras palavras, um conjunto de analitos bioquímicos, do tamanho do testado neste estudo ou até mesmo maior, seriam submetidos ao mesmo processo a fim de encontrar uma associação direta com a etiologia subjacente determinada (e.g. insuficiência cardíaca, hipertensão portal, efusão séptica, etc.).

Objetivo B

Na Tabela 10 são apresentados os índices de concordância de cada um destes seis sistemas em relação ao perfil de referência estabelecido para este estudo. Esta análise envolveu um total de 92 casos (n=92). A acurácia e o índice Kappa são valores únicos para cada sistema e levam em consideração os acertos realizados nas três possíveis classificações. Já os índices de especificidade e sensibilidade são calculados separadamente para cada classificação. Todos os índices utilizados variam de zero a 1. Estes valores foram multiplicados por 100% para facilitar a interpretação.

Tabela 10 – Índices analíticos para cada um dos seis sistemas de classificação geral, baseados em PT e CCNT, selecionados no presente estudo, em relação ao padrão de referência (n=129).

Índices	Sistema						
	I	II	III	IV	V	VI	
Acurácia (%)	73,6	61,2	71,3	62,0	65,9	58,9	
Kappa (%)	58,7	43,2	55,8	36,4	46,0	37,2	
Sensibilidade (%)	Exsudatos	82,5	55,6	73,0	90,5	77,8	77,8
	Transudatos	93,1	96,6	75,9	79,3	82,8	93,1
	NC	43,2	43,2	64,9	0,0	32,4	0,0
Especificidade (%)	Exsudatos	84,8	95,5	90,9	54,5	75,8	84,8
	Transudatos	81,0	69,0	88,0	81,0	83,0	57,0
	NC	94,6	82,6	79,3	100	88,0	100

I-Stockham e Scott (2008); II-Valenciano e Arndt e Rizzi (2014); III-Thompson e Rebar (2016); IV-Bohn (2017); V-Rakich e Latimer (2011); VI-O'Brien e Lumsden (1988).

A partir da Tabela 10 é possível verificar que os sistemas I e III, baseados em PT e CCNT, apresentaram os melhores índices de acurácia (73,6 e 71,3%, respectivamente) e kappa (58,7 e 55,8%, respectivamente) para a distinção entre transudatos e exsudatos. Quando levado em consideração o diagnóstico de exsudatos, entretanto, verifica-se que o sistema IV apresenta a maior sensibilidade e o sistema II a maior especificidade. Isto é, caso o sistema baseado em PT e CCNT seja utilizado com o propósito de triagem, os intervalos propostos pelos sistemas I e IV (Quadro 1) parecem ser mais apropriados, por apresentarem maiores taxas de sensibilidade. Em contrapartida, a utilização dos sistemas II e III seriam mais recomendadas para um propósito confirmatório por apresentarem maiores índices de especificidade. A observação de especificidade absoluta (=100%) (sistemas IV e VI) não reflete em utilidade clínica, pois a sensibilidade, nestes casos, foi nula.

A Tabela 11 exibe os índices diagnósticos para identificação de exsudatos de cada parâmetro da classificação geral (PT e CCNT) e CRN, considerando todas as cavidades (n=92), apenas a cavidade peritoneal (e apenas a cavidade pleural, respectivamente. A observação de sensibilidade absoluta (=100%, CRN) não reflete em utilidade clínica, pois a especificidade, neste caso, foi nula.

Tabela 11 - Índices diagnósticos para identificação de exsudatos de cada parâmetro da classificação geral (PT e CCNT) e CRN, considerando todos os casos (n=127), apenas os de efusão peritoneal (n=103) e apenas os de efusão pleural (n=24).

		PT	LogCCNT (CCNT)	CRN
ABCROC (%)	Todas cavidades	87,7	95,1	56,7
	Peritoneal	89,4	95,9	54,7
	Pleural	86,6	86,1	82,2
Acurácia (%)	Todas cavidades	79,4	89,4	40,3
	Peritoneal	80,6	89,3	27,3
	Pleural	91,7	83,3	78,3
KAPPA (%)	Todas cavidades	56,7	77,4	0,0
	Peritoneal	44,3	71,3	0,0
	Pleural	75,0	50,0	31,1
Sensibilidade (%)	Todas cavidades	76,9	88,5	100,0
	Peritoneal	50,0	76,9	100,0
	Pleural	100,0	94,4	88,9
Especificidade (%)	Todas cavidades	80,9	89,9	0,0
	Peritoneal	90,9	93,5	0,0
	Pleural	66,7	50,0	40,0
P50	Todas cavidades	2,98	(3566)	NA
	Peritoneal	3,54	(4880)	NA
	Pleural	1,67	(1352)	80,15

Apenas PT e CCNT foram significativas (5%) em qualquer cavidade. A CRN apresentou esta diferença estatisticamente significativa entre transudatos e exsudatos apenas na cavidade pleural. Mesmo assim, ao contrário do que se espera normalmente, a correlação com a probabilidade de exsudato nesta cavidade foi inversa (decrecente). Logo, infere-se uma baixa confiabilidade neste resultado e, em consequência, neste parâmetro como variável preditora de exsudatos. Uma possibilidade alternativa para justificar uma menor concentração média de neutrófilos dentre os exsudatos seria o grande número de casos de efusões neoplásicas (com CRN menor por aumento relativo da concentração de células neoplásicas) encontrados na cavidade pleural.

Os resultados deste estudo contrapõem as argumentações de alguns autores a respeito do predomínio celular típico para transudatos e exsudatos. Valenciano *et al.* (2014) e Thompson e Rebar (2016) relatam que a concentração de neutrófilos não costuma passar de 30% nos transudatos modificados e que estes são encontrados em quantidade ainda menor na citologia de transudatos simples. O predomínio celular para estas efusões, segundo estes autores, seria composto principalmente por células mononucleares, enquanto os neutrófilos deveriam predominar apenas dentre os exsudatos. Por outro lado, Stockham e Scott (2008) relataram que o predomínio celular pode apresentar-se variado em qualquer uma das três categorias da classificação geral, em concordância mais estreita com os achados do presente estudo.

Os valores de *cutoff* (P50) para PT (3,54 e 1,67 g/dL) e CCNT (4.880 e 1.352 células/ μ L) variaram consideravelmente entre as cavidades peritoneal e pleural (respectivamente) salientando a importância de se definir diferentes intervalos da classificação geral para cada cavidade.

A sensibilidade dos índices da classificação geral (PT e CCNT) se mostrou baixa para a cavidade peritoneal (50 e 76,9%, respectivamente) e alta para pleural (100 e 94,4%, respectivamente), enquanto a especificidade demonstrou comportamento inverso: 90,9 e 93,5% para cavidade

peritoneal e 66,7 e 50,0% para pleural, respectivamente. Pensando em um cenário diagnóstico onde a classificação geral é mais útil como um teste inicial de triagem, a determinação da classificação geral por meio da PT e da CCNT faz mais sentido em efusões pleurais do que abdominais.

Conclusões

A classificação geral bioquímica de efusões cavitárias caninas possui maior valor diagnóstico comparado ao sistema clássico simples e, por isso, deve ser introduzida como etapa fundamental na rotina diagnóstica destas entidades. A determinação da concentração de albumina no líquido pleural e do colesterol na cavidade peritoneal apresentam ótimo potencial discriminatório entre transudatos e exsudatos. Os resultados deste estudo encontraram uma correlação inédita entre a concentração efusiva da glicose e a distinção entre transudatos e exsudatos na espécie canina. Este parâmetro é especialmente útil para reduzir a quantidade de falsos transudatos. Efusões originadas a partir de etiologias múltiplas possivelmente exibem características laboratoriais que interferem na distinção entre transudato e exsudato. Este foi o primeiro estudo a estabelecer intervalos para PT e CCNT a partir de um método estatístico na espécie canina. Ao contrário do que consta como consenso na literatura atual sobre o tema, estes intervalos variam consideravelmente entre as cavidades pleural e peritoneal. A determinação da PT e da CCNT em efusões pleurais são bons testes para classificar as amostras de BF em uma etapa inicial de triagem.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As efusões cavitárias em cães brasileiros são mais frequentemente classificadas como exsudato ou transudato rico em proteína, e manifestam-se na cavidade peritoneal de animais sem raça definida, de grande porte, do sexo feminino e idosos. Uma grande parte das efusões pericárdicas se desenvolve como exsudato.

Efusões cavitárias caninas secundárias a HPHA frequentemente se desenvolvem na cavidade abdominal, possivelmente em decorrência de aumento de pressão hidráulica em região portal pré-sinusoidal e não necessariamente por diminuição do gradiente de pressão oncótica, como convencionalmente pressuposto.

Os resultados deste estudo corroboram a ideia de que as efusões neoplásicas são mais eficientemente detectadas por meio da citologia do LC quando de origem mesenquimal de células redondas. Efusões carcinomatosas, de origem primária ou metastática, exibem grau elevado, porém intermediário, de sensibilidade diagnóstica por meio da citologia, enquanto as neoplasias mesenquimais de células alongadas exibem o pior valor para este índice. Nos casos em que a citologia não é conclusiva para o diagnóstico de efusão neoplásica, a investigação histopatológica ou citológica aspirativa de qualquer massa identificada por métodos de imagem é recomendada.

A classificação geral bioquímica de efusões cavitárias caninas possui maior valor diagnóstico comparado ao sistema clássico simples e, por isso, deve ser introduzida como etapa fundamental na rotina diagnóstica destas entidades. A determinação da ALB-E no líquido pleural e da COL-E na cavidade peritoneal apresentam ótimo potencial discriminatório entre transudatos e exsudatos. Os resultados deste estudo encontraram uma correlação inédita entre a GLI-E e a distinção entre transudatos e exsudatos na espécie canina. Este parâmetro é especialmente útil para reduzir a quantidade de falsos transudatos. Intervalos para PT e CCNT variam consideravelmente dentre transudatos e exsudatos caninos pleurais e peritoneais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKKOC, A.; OZYIGIT, M. O.; CANGUL, I. T. Valvular cardiac myxoma in a dog. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, v. 54, n. 7, p. 356–358, 2007.
- ALBILLOS, A.; CUERVAS-MONS, V.; MILLAN, I. *et al.* Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, v. 98, n. 1, p. 134–140, 1990.
- ALONSO, F. H.; BULLA, C.; PAES, P. R. DE O. Canine cavitory effusion - a retrospective study of 304 cases in Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2019.
- ANGELERI, A.; ROCHER, A.; CARACCIOLO, B. *et al.* New Biochemical Parameters in the Differential Diagnosis of Ascitic Fluids. *Gastroenterology Research and Practice*, v. 9, n. 1, p. 17–21, 2016.
- ARONSOHN, M. G.; DUBIEL, B.; ROBERTS, B. *et al.* Prognosis for acute nontraumatic hemoperitoneum in the dog: a retrospective analysis of 60 cases (2003-2006). *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 45, n. 2, p. 72–77, 2009.
- ASLAM, N.; MARINO, C. R. Malignant Ascites. *Archives of Internal Medicine*, v. 161, p. 2733–2737, 2001.
- AVAKIAN, A.; ALROY, J.; ROZANSKI, E. Lipid-rich pleural mesothelioma in a dog. *J Vet Diagn Invest*, v. 20, n. 5, p. 665–667, 2008.
- AXIAK, S. M.; BIGIO, A. Canine prostatic carcinoma. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, p. E1-5, 2012.
- BAKER, R.; LUMSDEN, J. H. *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. St. Louis: Mosby, 2000.
- BARGER, A.; RIENSCHKE, M. What is your diagnosis? Hemorrhagic effusion in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 38, n. 4, p. 529–531, 2009.
- BAUER, N. Cytological Collection Techniques and Sample Preparation. In: DUNN, J. (Ed.). *Manual of diagnostic cytology of the dog and cat*. Oxford: Wiley Blackwell, 2014. p. 2–15.
- BAUER, N.; MORITZ, A. Flow cytometric analysis of effusions in dogs and cats with the automated haematology analyser ADVIA 120. *The Veterinary record*, v. 156, p. 674–678, 2005.
- BEG, M.; HUSAIN, S.; AHMAD, N. *et al.* Serum/Ascites Albumin Gradient in Differential Diagnosis of Ascites. *Indian Academy of Clinical Medicine*, v. 2, n. 1, p. 51–54, 2001. Disponível em: <<http://medind.nic.in/jac/t01/i1/jact01i1p51.pdf>>.
- BENNETT, P. F.; HAHN, K. A.; TOAL, R. L. *et al.* Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 37, n. 5, p. 466–473, 2001.
- BERGER, H. W.; MAHER, G. Decreased glucose concentration in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*, v. 103, p. 427–429, 1971.
- BERTAZZOLO, W.; BONFANTI, U.; MAZZOTTI, S. *et al.* Cytologic features and diagnostic accuracy of analysis of effusions for detection of ovarian carcinoma in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 41, n. 1, p. 127–132, 2012.
- BOGHRATIAN, A. H.; CHALIAN, M.; CHALIAN, H. Ascitic fluid to serum bilirubin ratio for differentiation of exudates from transudates. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, v. 22, n. 3, p. 132–136, 2008.
- BOHN, A. A. Analysis of Canine Peritoneal Fluid Analysis. *Veterinary Clinics of North America*

- *Small Animal Practice*, v. 47, n. 1, p. 123–133, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.07.008>>.

BONCZYNSKI, J. J.; LUDWIG, L. L.; BARTON, L. J. *et al.* Comparison of Peritoneal Fluid and Peripheral Blood pH, Bicarbonate, Glucose, and Lactate Concentration as a Diagnostic Tool for Septic Peritonitis in Dogs and Cats. *Veterinary Surgery*, v. 32, n. 2, p. 161–166, 2003.

BRIGGS, O. M.; KIRBERGER, R. M.; GOLDBERG, N. B. Right atrial myxosarcoma in a dog. *Journal of the South African Veterinary Association*, v. 68, n. 4, p. 144–146, 1997.

BRIGHT, J. M.; TOAL, R. L.; BLACKFORD, L. A. Right ventricular outflow obstruction caused by primary cardiac neoplasia. Clinical features in two dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 4, n. 1, p. 12–16, 1990.

BRUNZEL, N. Pleural, Pericardial, and Peritoneal Fluid Analysis. In: BRUNZEL, N. (Ed.). *Fundamentals of urine and body fluid analysis*. 3rd. ed. St. Louis: Elsevier, 2013. p. 347–359.

BUOB, S.; JOHNSTON, A. N.; WEBSTER, C. R. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med*, v. 25, n. 2, p. 169–186, 2011.

BURGESS, L. J.; MARITZ, F. J.; TALJAARD, J. J. F. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest*, v. 107, n. 6, p. 1604–1609, 1995.

BURGESS, LESLEY J.; REUTER, H.; TALJAARD, J. J. F. *et al.* Role of biochemical tests in the diagnosis of large pericardial effusions. *Chest*, v. 121, n. 2, p. 495–499, 2002.

BURROWS, C. F.; BOVEE, K. C. Metabolic changes due to experimentally induced rupture of the canine urinary bladder. *American journal of veterinary research*, v. 35, n. 8, p. 1083–1088, 1974.

CAGLE, L. A.; EPSTEIN, S. E.; OWENS, S. D. *et al.* Diagnostic Yield of Cytologic Analysis of Pericardial Effusion in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 28, n. 1, p. 66–71, 2014.

CALNAN, W. L.; WINFIELD, B. J. O.; CROWLEY, M. F. *et al.* Diagnostic value of the glucose content of serous pleural effusions. *BMJ*, v. 1, p. 1239–1240, 1951.

CARR, D. T.; POWER, M. H. Pleural fluid glucose with special reference to its concentration in rheumatoid pleurisy with effusion. *Dis Chest*, v. 37, p. 321–324, 1960.

CASTANO VIDRIALES, J. L.; AMORES ANTEQUERA, C. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. *The European journal of medicine*, v. 1, n. 4, p. 201–207, 1992.

CHATTERJEE, K.; WADHWA, V.; COLACO, C. *et al.* Revisiting Anasarca: Pleural Effusion, Ascites, And Leg Swelling In A Middle Aged Female. *Am J Respir Crit Care Med*, n. 193, 2016.

CIHAK, R. W.; ROEN, D. R.; KLAASSEN, J. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis in a dog. *J Comp Pathol*, v. 96, p. 459–462, 1986.

CRIBB, A. E. Feline gastrointestinal adenocarcinoma: a review and retrospective study. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, v. 29, n. 9, p. 709–712, 1988.

CULP, W. T. N.; ZELDIS, T. E.; REESE, M. S. *et al.* Primary bacterial peritonitis in dogs and cats: 24 cases (1990–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 234, n. 7, p. 906–913, 2009. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.234.7.906>>.

CULP, W. T. N.; WEISSE, C.; KELLOGG, M. E. *et al.* Spontaneous hemoperitoneum in cats: 65 cases (1994–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 236, n. 9, p. 978–982, 2010.

- DARKE, P. G. G.; GORDON, L. R. Cardiac Myxoma in a Dog. *The Veterinary record*, v. 95, p. 565–567, 1974.
- DAVIES, C.; FORRESTER, S. D. Pleural effusion in cats: 82 cases (1987 to 1995). *Journal of Small Animal Practice*, v. 37, p. 217–224, 1996.
- DAY, M. J. Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, v. 38, p. 393–403, 1993.
- DE SOUZA, M. L.; TORRES, L. F.; ROCHA, N. S. *et al.* Peritoneal Effusion in a Dog Secondary to Visceral Mast Cell Tumor. *Acta Cytologica*, p. 89–92, 2001.
- DELAURIER, G. A.; IVEY, R. K.; JOHNSON, R. H. Peritoneal fluid lactic acid and diagnostic dilemmas in acute abdominal disease. *American journal of surgery*, v. 167, n. 3, p. 302–305, 1994.
- DEMPSEY, S. M.; EWING, P. J. A Review of the Pathophysiology, Classification, and Analysis of Canine and Feline Cavitory Effusions. *J Am Anim Hosp Assoc DOI*, v. 47, p. 1–11, 2011.
- DIAS PEREIRA, P.; AZEVEDO, M.; GARTNER, F. Case of malignant biphasic mesothelioma in a dog. *Vet Rec*, v. 149, p. 680–681, 2001.
- DIPINTO, M. N.; DUNSTAN, R. W.; LEE, C. Cystic, peritoneal mesothelioma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 31, p. 385–389, 1995.
- ELIS, A.; MEISEL, S.; TISHLER, T. *et al.* Ascitic fluid to serum bilirubin concentration ratio for the classification of transudates or exudates. *The American journal of gastroenterology*, v. 93, n. 3, p. 401–403, 1998.
- ELSE, R. W.; SIMPSON, J. W. Diagnostic value of exfoliative cytology of body fluids in dogs and cats. *The Veterinary record*, v. 123, n. 3, p. 70–76, 1988.
- EPSTEIN, S. E. Exudative pleural diseases in small animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 44, n. 1, p. 161–180, 2014.
- ETTINGER, S. G.; BARRET, K. A. Ascites, peritonitis and other causes of abdominal distention. In: ETTINGER, S. G.; FELDMAN, E. D. (Ed.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1995. p. 64–71.
- FEINMEHL, R.; MATUS, R.; MAULDIN, G. N. Splenic mast cell tumors in 43 cats (1975-1992). *Proc Annu Conf Vet Cancer Soc*, v. 12, p. 50, 1992.
- FERREIRO, L.; GUDE, F.; TOUBES, M. E. *et al.* Predictive models of malignant transudative pleural effusions. *Journal of Thoracic Disease*, v. 9, n. 1, p. 106–116, 2017.
- FINE, D. M.; TOBIAS, A. H.; JACOB, K. A. Use of Pericardial Fluid pH to Distinguish between Idiopathic and Neoplastic Effusions. *J Vet Intern Med*, v. 17, p. 525–529, 2003.
- FOALE, R. D.; WHITE, R. A. S.; HARLEY, R. *et al.* Left ventricular myxosarcoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 44, n. 11, p. 503–507, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00111.x>>.
- FORRESTER, S. D.; FOSSUM, T. W. Pleural Effusions: Pathophysiology and Diagnostic Considerations. *Comp Cont Ed*, v. 10, p. 121–1138, 1988.
- FORRESTER, S. D.; FOSSUM, T. W.; ROGERS, K. S. Diagnosis and treatment of chylothorax associated with lymphoblastic lymphosarcoma in four cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 198, n. 2, p. 291–294, 1991.
- FOSSUM, T. W.; WELLMAN, M.; RELFORD, R. L. *et al.* Eosinophilic pleural or peritoneal effusions in dogs and cats: 14 cases (1986-1992). *Journal of the American Veterinary Medical*

Association, v. 202, n. 11, p. 1873–1876, 1993.

FOSSUM, T. W.; JACOBS, R. M.; BIRCHARD, S. J. Evaluation of cholesterol and triglyceride concentrations in differentiating chylous and nonchylous pleural effusions in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 188, n. 1, p. 49–51, 1986.

FRIST, B.; KAHAN, A. V.; KOSS, K. G. Comparison of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 72, n. 1, p. 48–51, 1979.

GARRETT, L. D. Mesothelioma. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Ed.). *Withrow and Macewen's small animal clinical oncology*. 4th. ed. St. Louis: Elsevier, 2007. p. 804–808.

GARVEY, M. S.; ZAWIE, D. A. Feline pancreatic disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v. 14, n. 6, p. 1231–1246, 1984.

GENINET, C.; BERNEX, F.; RAKOTOVAO, F. Sclerosing peritoneal mesothelioma in a dog—a case report. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, v. 50, p. 402–405, 2003.

GLICKMAN, L.; DOMANSKI, L.; MAGUIRE, T. Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. *Environ Res*, v. 32, p. 305, 1983.

GOLDSCHMIDT, M. H. Benign and malignant melanocytic neoplasms of domestic animals. *Am J Dermatopathol*, v. 7, p. 203–12, 1985.

GOLDSCHMIDT, M. H. Pigmented lesions of the skin. *Clin Dermatol*, v. 12, p. 507–514, 1994.

GONLUGUR, T. E.; GONLUGUR, U. Transudates in malignancy: Still a role for pleural fluid. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, v. 37, n. 9, p. 760–763, 2008.

GREENE, J. A.; RICHARDSON, R. C.; THORNHILL, J. A. *et al.* Ovarian papillary cystadenocarcinoma in a bitch: case report and literature review. *Journal - American Animal Hospital Association (USA)*, v. 15, 1979.

GUPTA, R.; MISRA, S. P.; DWIVEDI, M. *et al.* Diagnosing ascites: Value of ascitic fluid total protein, albumin, cholesterol, their ratios, serum-ascites albumin and cholesterol gradient. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 10, n. 3, p. 295–299, 1995.

HAMILTON, M. H.; SISSENER, T. R.; BAINES, S. J. Traumatic bilateral ureteric rupture in two dogs. *The Journal of small animal practice*, v. 47, n. 12, p. 737–40, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201826>>. Acesso em: 19 jan. 2017.

HARBISON, M.; GODLESKI, J. Malignant mesothelioma in urban dogs. *Vet Pathol*, v. 20, p. 531, 1983.

HAWKINS, E. C.; FELDMAN, B. F.; BLANCHARD, P. C. Immunoglobulin A myeloma in a cat with pleural effusion and serum hyperviscosity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 188, n. 8, p. 876–878, 1986.

HAYES, A.; HARVEY, H. J. Treatment of metastatic granulosa cell tumor in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 174, n. 12, p. 1304–1306, 1979.

HEFFNER, J. E.; BROWN, L. K.; BARBIERI, C. *et al.* Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, p. 823, 1995.

HELLER, R.; ROSENBAUM, P. R.; SMALL, D. S. Split samples and design sensitivity in observational studies. *Journal of the American Statistical Association*, v. 104, n. 487, p. 1090–1101, 2009.

HIRSCHBERGER, J. Sensitivity and specificity of cytologic evaluation in the diagnosis of neoplasia in body fluids from dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 28, n. 4, p. 142–

146, 1999.

HOEFS, J. C. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, v. 102, n. 2, p. 260–273, 1983.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. A goodness-of-fit test for the multiple logistic regression model. *Communications in Statistics*, v. 10, p. 1043–1069, 1980.

HSU, C. Cytologic Detection of Malignancy in Pleural Effusion : A Review of 5,255 Samples From 3,811 Patients. *Diagnostic Cytopathology*, v. 3, n. 1, p. 8–12, 1987.

INGLE, S. B.; HINGE, C. Utility of Ascitic Fluid Cholesterol Levels in Alignant Ascites - Research Article. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*, v. 2, n. 3, p. 79–82, 2012.

JACOBS, T. M.; HOPPE, B. R.; POEHLMANN, C. E. *et al.* Case Report Metastasis of a Prostatic Carcinoma along an Omental Graft in a Dog. *Case Reports in Veterinary Medicine*, 2013.

KANEKO, J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. *Veterinary Clinical Biochemistry*. 6th. ed. San Diego: Elsevier, 2008.

KINSEY, J. R.; GILSON, S. D.; HAUPTMAN, J. *et al.* Factors associated with long-term survival in dogs undergoing liver lobectomy as treatment for liver tumors. *Canadian Veterinary Journal*, v. 56, n. 6, p. 598–604, 2015.

KOPCINOVIC, L. M.; CULEJ, J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions - A biochemical approach. *Biochemia Medica*, v. 24, n. 1, p. 123–137, 2014.

KOSOVSKY, J. E.; MATTHIESEN, D. T.; PATNAIK, A. K. Small intestinal adenocarcinoma in cats: 32 cases (1978-1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 192, n. 2, p. 233–235, 1988.

KUSHWAHA, R.; SHASHIKALA, P.; HIREMATH, S. *et al.* Cells in pleural fluid and their value in differential diagnosis. *Journal of Cytology*, v. 25, n. 4, p. 138, 2008.

LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumors of the Mammary Gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. (Ed.). *Withrow and Macewen`s small animal clinical oncology*. 4th. ed. St. Louis: Elsevier, 2007. p. 619–640.

LAWRENCE, H. J.; ERB, H. N.; HARVEY, H. J. Nonlymphomatous hepatobiliary masses in cats: 41 cases (1972 to 1991). *Veterinary surgery : VS*, v. 23, n. 5, p. 365–368, 1994.

LEE GROSS, T.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. *et al.* Melanocytic tumors. In: LEE GROSS, T. *et al.* (Ed.). *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd. ed. Oxford: Blackwell, 2005. p. 812–836.

LEISEWITZ, A. L.; NESBIT, J. W. Malignant mesothelioma in a seven-week-old puppy. *J S Afr Vet Assoc*, v. 63, n. 2, p. 70–73, 1992.

LEVIN, G. M.; BONCZYNSKI, J. J.; LUDWIG, L. L. *et al.* Lactate as a diagnostic test for septic peritoneal effusions in dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 40, n. 5, p. 364–371, 2004.

LIGHT, R. W.; MACGREGOR, M. I.; LUCHSINGER, P. C. *et al.* Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Annals of Internal Medicine*, v. 77, n. 4, p. 507–513, 1972.

LIGHT, R. W.; BALL JR, W. C. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA*, v. 225, p. 257–259, 1973.

- LIGHT, R. W.; EROZAN, Y. S.; BALL, W. C. Cells in Pleural Fluid: Their Value in Differential Diagnosis. *Archives of Internal Medicine*, v. 132, n. 6, p. 854–860, 1973.
- LIPTAK, J M; KAMSTOCK, D. A.; DERNELL, W. S. *et al.* Cranial mediastinal carcinomas in nine dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 6, n. 1, p. 19–30, 2008.
- LIPTAK, JULIUS M.; FORREST, L. J. Soft Tissue Sarcomas. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Ed.). *Withrow and Macewen's small animal clinical oncology*. 4th. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 425–454.
- MA, L.; YU, S.; CAI, Y. *et al.* MR imaging of meningeal carcinomatosis by systemic malignancy. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*, v. 18, n. 1, p. 36–40, 2003.
- MACGREGOR, J. M.; FARIA, M. L. E.; MOORE, A. S. *et al.* Cardiac lymphoma and pericardial effusion in dogs: 12 cases (1994-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 227, n. 9, p. 1449–1453, 2005.
- MACHIDA, N.; HOSHI, K.; KOBAYASHI, M. *et al.* Cardiac myxoma of the tricuspid valve in a dog. *Journal of comparative pathology*, v. 129, n. 4, p. 320–324, 2003.
- MACHIDA, N.; TANAKA, R.; TAKEMURA, N. Development of pericardial mesothelioma in golden retrievers with a long-term history of idiopathic haemorrhagic pericardial effusion. *J Comp Path*, v. 131, p. 166, 2004.
- MALDONADO, F.; HAWKINS, F. J.; DANIELS, C. E. *et al.* Pleural fluid characteristics of chylothorax. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 84, n. 2, p. 129–133, 2009.
- MALIK, A. A.; SEREIHAN, A.; IQBAL, J. Malignant Pleural Effusion of Multiple Myeloma: Prognostic Factors and Outcome. Ajaz Ahmad Malik, Alshammari Sereihan, Javeed Iqbal Department of Medical Oncology, King Abdul Aziz Specialist Hospital, Sakaka KSA. *Journal of case reports*, v. 6, n. 2, p. 247–250, 2016.
- MARANHÃO, B. H. F.; JUNIOR, C. T. DA S.; CHIBANTE, A. M. *et al.* Proteins and Lactate Dehydrogenase for the Diagnosis of Pleural Transudates and Exudates: Redefining the Classical Criterion With a New Statistical Approach. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, v. 36, n. 4, p. 468–474, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132010000400012&script=sci_arttext>.
- MAUER, K.; MANZIONE, N. C. Usefulness of serum-ascites albumin difference in separating transudative from exudative ascites - Another look. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 33, n. 10, p. 1208–1212, 1988.
- MEADOWS, R. L.; MACWILLIAMS, P. S. Chylous Effusions Revisited. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 23, n. 2, p. 54–62, 1994.
- MEISEL, S.; SHAMISS, A.; THALER, M. *et al.* Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest*, v. 98, n. 1, p. 141–144, 1990.
- MELLANBY, R. J.; VILLIERS, E.; HERRTAGE, M. E. Canine pleural and mediastinal effusions: a retrospective study of 81 cases. *The Journal of small animal practice*, v. 43, n. 10, p. 447–451, 2002.
- METINTAŞ, M.; ALATAŞ, Ö.; ALATAS, F. *et al.* Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clinica Chimica Acta*, v. 264, n. 2, p. 149–162, 1997.
- MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. Evaluation of Fluids: Effusions, Synovial Fluid, and Cerebrospinal Fluid. In: MEYER, D. J.; HARVEY, J. (Ed.). *Veterinary Laboratory Medicine*:

Interpretation and Diagnosis. St. Louis: Saunders, 2004. p. 245–250.

MILLER, J.; ALTON, P. A. Myelomatous pleural effusion-A case report. *Respiratory Medicine Case Reports*, v. 5, n. 1, p. 59–61, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmedc.2011.08.003>>.

MONTEIRO, C. B.; O'BRIEN, R. T. A retrospective study on the sonographic findings of abdominal carcinomatosis in 14 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 45, n. 6, p. 559–564, 2004.

MOORE, E. L.; VERNAU, W.; REBHUN, R. B. *et al.* Patient characteristics, prognostic factors and outcome of dogs with high-grade primary mediastinal lymphoma. *Vet Comp Oncol.*, v. 0, p. 1–7, 2017.

MORGES, M. A.; ZAKS, K. Malignant melanoma in pleural effusion in a 14-year-old cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 13, n. 7, p. 532–535, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2011.05.011>>.

MORINI, M.; BETTINI, G.; MORANDI, F. Deciduoid peritoneal mesothelioma in a dog. *Vet Pathol*, v. 43, n. 2, p. 198–201, 2006.

NESTOR, D. D.; MCCULLOUGH, S. M.; SCHAEFFER, D. J. Biochemical analysis of neoplastic versus nonneoplastic abdominal effusions in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 40, n. 5, p. 372–375, 2004.

O'BRIEN, P. J.; LUMSDEN, J. H. The cytologic examination of body cavity fluids. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, v. 3, n. 2, p. 140–156, 1988.

ORENSTEIN, M. R.; SCHENKER, M. B. Environmental asbestos exposure and mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*, v. 6, p. 371, 2000.

OSKOU-ZADEH, K.; JAMSHIDI, S.; ASHRAFIHELAN, J. *et al.* Exocrine pancreatic adenocarcinoma in a toy breed dog. *Iranian Journal of Veterinary Research*, v. 9, n. 1, p. 87–91, 2008.

OWENS, S. D.; GOSSETT, R.; MCELHANEY, M. R. *et al.* Three cases of canine bile peritonitis with mucinous material in abdominal fluid as the prominent cytologic finding. *Veterinary clinical pathology*, v. 32, n. 3, p. 114–120, 2003.

OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K. *et al.* Mast Cell Tumors of the Gastrointestinal Tract in 39 Dogs No granules. *Vet Pathol*, v. 39, p. 557–564, 2002.

PARAMOTHAYAN, N. S.; BARRON, J. New criteria for the differentiation between transudates and exudates. *Journal of Clinical Pathology*, v. 55, n. 1, p. 69–71, 2002.

PARE, P.; TALBOT, J.; HOEFS, J. C. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology*, v. 85, n. 2, p. 240–244, 1983.

PARRA, M. D.; PAPASOULIOTIS, K.; CERÓN, J. J. Concentrations of C-reactive protein in effusions in dogs. *The Veterinary record*, v. 158, n. 22, p. 753–757, 2006. Disponível em: <<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=16751309&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/F8683077-80C4-4244-92F7-915BA55E4AAE>>.

PATNAIK, A. K. A morphologic and immunocytochemical study of hepatic neoplasms in cats. *Veterinary pathology*, v. 29, n. 5, p. 405–415, 1992.

PATNAIK, A. K.; LIU, S. K.; JOHNSON, G. F. Feline Intestinal Adenocarcinoma: A Clinicopathologic Study of 22 Cases. *Veterinary Pathology*, v. 13, p. 1–10, 1976.

- PEMBLETON-CORBETT, J. R.; CENTER, S. A.; SCHERMERHORN, T. *et al.* Serum-effusion albumin gradient in dogs with transudative abdominal effusion. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, n. 6, p. 613–618, 2000.
- PINTAR, J.; BREITSCHWERDT, E. B.; HARDIE, E. M. *et al.* Acute nontraumatic hemoabdomen in the dog: a retrospective analysis of 39 cases (1987-2001). *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 39, n. 6, p. 518–522, 2003.
- PORCEL, J. M.; LIGHT, R. W. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *American Family Physician*, v. 73, n. 7, p. 1211–1220, 2006.
- POST, G.; PATNAIK, A. K. Nonhematopoietic hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 201, n. 7, p. 1080–1082, 1992.
- PRAKASH, U. B.; REIMAN, H. M. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clinic proceedings*, v. 60, n. 3, p. 158–64, 1985.
- PRIETO, M.; GOMEZ-LECHON, M. J.; HOYOS, M. *et al.* Diagnosis of malignant ascites. Comparison of ascitic fibronectin, cholesterol, and serum-ascites albumin difference. *Digestive diseases and sciences*, v. 33, n. 7, p. 833–838, 1988.
- RAE, C. A.; JACOBS, R. M.; COUTO, C. G. A comparison between the cytological & histological characteristics in 13 K9 & feline thymomas. *Canadian Veterinary Journal*, p. 6–8, 1989.
- RAKICH, P.; LATIMER, K. Cytology. In: LATIMER, K. (Ed.). *Duncan & Prasse's veterinary laboratory medicine : clinical pathology*. 5th. ed. Ames: Wiley Blackwell, 2011. p. 331–350.
- RASKIN, R. E. General Categories of Cytologic Interpretation. In: RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. (Ed.). *Canine and Feline Cytology*. 3rd. ed. St. Louis: Elsevier, 2016. p. 18–30.
- RECTOR, W. G. J. An improved diagnostic approach to ascites. *Archives of internal medicine*, v. 147, n. 2, p. 215, 1987.
- RECTOR, W. G. J.; REYNOLDS, T. B. Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of “transudative” and “exudative” ascites. *The American journal of medicine*, v. 77, n. 1, p. 83–85, 1984.
- REECE, W. O. Body Fluids and Homeostasis. In: REECE, W O *et al.* (Ed.). *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13th. ed. Ames: Wiley Blackwell, 2015. p. 101–154.
- RIEGEL, C. M.; STOCKHAM, S. L.; PATTON, K. M. *et al.* What is your diagnosis? Muculent pleural effusion from a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 37, n. 3, p. 353–356, 2008.
- RIESER, T. M. Urinary tract emergencies. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v. 35, n. 2, p. 359–73, vi, 2005.
- ROBERTS, S. R. Myxoma of the heart in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 134, n. 4, p. 185–188, 1959.
- RODRIGUEZ-PANADERO, F.; LOPES-MEJIAS, J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions: diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis*, v. 139, p. 663–667, 1989.
- ROOT, C. R.; LORD, P. F. Peritoneal Carcinomatosis in the Dog and Cat : Its Radiographic Appearance. *J Am Vet Radiol Soc*, v. 12, p. 54–59, 1971.
- ROSATO, P. N.; ANAI, L. A.; SANTANA, A. E. Correlation of lactate dehydrogenase and lactate concentration with dog's effusion classification. *Ciência Rural*, v. 41, n. 9, p. 1582–1586, 2011.

- RUNYON, B. A.; MONTANO, A. A.; AKRIVIADIS, E. A. *et al.* The serum ascites albumin gradient is superior to the Exudate – Transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.*, p. 117–215, 1992.
- SAHN, S. A. The differential diagnosis of pleural effusions. *West J Med*, v. 137, p. 99–108, 1982.
- SARAVANAN, M.; SHARMA, K.; KUMAR, M. *et al.* Analysis of serum ascites albumin gradient test in ascitic dogs. *Veterinary World*, v. 5, n. 5, p. 285–287, 2012.
- SATO, T.; MIYOSHI, T.; SHIBUYA, H. Peritoneal biphasic mesothelioma in a dog. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, v. 52, p. 22–25, 2005.
- SCHMIEDT, C.; TOBIAS, K. M.; OTTO, C. M. Evaluation of Abdominal Fluid: Peripheral Blood Creatinine and Potassium Ratios for Diagnosis of Uroperitoneum in Dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 11, n. 4, p. 275–280, 2001. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-4431.2001.tb00066.x>>. Acesso em: 19 jan. 2017.
- SCHONING, P.; LAYTON, C. E.; FORTNEY, W. D. Sclerosing peritoneal mesothelioma in a dog evaluated by electron microscopy and immunoperoxidase techniques. *J Vet Diagn Invest*, v. 4, p. 217–220, 1992.
- SCHWENDENWEIN, I. Body cavity effusions. In: BARGER, A. M.; MACNEILL, A. L. (Ed.). *Small Animal Cytologic Diagnosis*. Boca Raton: CRC Press, 2017. p. 445–519.
- SENGER, D. R.; GALLI, S. J.; DVORAK, A. M. *et al.* Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, v. 219, n. 4587, p. 983–985, 1983.
- SKELDON, N.; DEWHURST, E. Biochemical and Cytological Evaluation of Body Cavity Effusions. In: DUNN, J. (Ed.). *Manual of Diagnostic Cytology of the Dog and Cat*. Oxford: Wiley, 2014. . Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9781118823040.ch6>>.
- SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. A comparative review of melanocytic neo- plasms. *Vet Pathol*, v. 39, p. 651–687, 2002.
- SMUTS, C. M.; MILLS, J. N.; GAÁL, T. Transudate or exudate: can lactate dehydrogenase activity in canine and feline effusions help to differentiate between the 2? *Veterinary Clinical Pathology*, v. 45, n. 4, p. 680–688, 2016.
- SOMMEREY, C.; BORGEAT, K. A.; HETZEL, U. *et al.* Intrathoracic Myxosarcoma in a Dog. *Journal of Comparative Pathology*, v. 147, n. 2–3, p. 199–203, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.01.006>>.
- SORENMO, K. U.; GOLDSCHMIDT, M.; SHOFER, F. *et al.* Immunohistochemical characterization of canine prostatic carcinoma and correlation with castration status and castration time. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 1, n. 1, p. 48–56, 2003a.
- SORENMO, K. U.; GOLDSCHMIDT, M.; SHOFER, F. *et al.* Immunohistochemical characterization of canine prostatic carcinoma and correlation with castration status and castration time. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 1, n. 1, p. 48–56, 2003b.
- STAFFORD, J. R.; BARTGES, J. W. A clinical review of pathophysiology, diagnosis, and treatment of uroabdomen in the dog and cat. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 23, n. 2, p. 216–229, 2013.
- STOCKHAM, S. L. *Dogmas of Clinical Pathology : Adjusted Calcium, Modified Transudates, Acidemias of Acidosis, and More.* . [S.l: s.n.]. , 2005
- STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. Cavitory effusions. In: STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. (Ed.). *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2nd. ed. Ames: Blackwell, 2008. p. 831–868.

STOKOWSKI, S.; RUTH, J.; LANZ, O. *et al.* Computed tomographic Features in a Case of Bilateral Neoplastic Cryptorchidism with suspected torsion in a Dog. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 3, n. 33, p. 1–5, 2016.

TAKAHASHI, T.; KADOSAWA, T.; NAGASE, M. *et al.* Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 216, n. 2, p. 222–226, 2000.

TAMSMA, J. T.; KEIZER, H. J.; MEINDERS, A. E. Pathogenesis of malignant ascites: Starling's law of capillary hemodynamics revisited. *Annals of Oncology*, v. 12, n. 10, p. 1353–1357, 2001.

TANKO, M. S. IDU; AWASUM, C. A.; HASSAN, A. Z. *et al.* Traumatic urinary bladder injuries in small animals. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, v. 7, n. 1, p. 27–32, 2015. Disponível em: <<http://academicjournals.org/journal/JVMAH/article-abstract/67B7B4749203>>.

TARN, A. C.; LAPWORTH, R. Biochemical analysis of ascitic (peritoneal) fluid: What should we measure? *Annals of Clinical Biochemistry*, v. 47, n. 5, p. 397–407, 2010.

TEAM R CORE. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

TERASAKI, H.; NIKI, T.; MATSUNO, Y. *et al.* Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *The American journal of surgical pathology*, v. 27, n. 7, p. 937–951, 2003.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. (Ed.). *Withrow and Macewen's small animal clinical oncology*. 4th. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 402–423.

THOMPSON, C. A.; REBAR, A. H. Body Cavity Fluids. In: RASKIN, R.; MEYE, D. (Ed.). *Canine and Feline Cytology*. 3rd. ed. St. Louis: Elsevier, 2016. p. 191–220.

THRALL, D. E.; GOLDSCHMIDT, M. H. Mesothelioma in the dog: six case reports. *JAVRS*, v. 19, p. 107–115, 1978.

THRALL, M. A. Diagnostic Cytology in Clinical Oncology. In: WITHROW, S.; VAIL, D. (Ed.). *Withrow and Macewen's small animal clinical oncology*. 4th. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 122.

THROOP, J. L.; KERL, M. E.; COHN, L. A. Albumin in Health and Disease: Causes and Treatment of Hypoalbuminemia. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 26, n. 12, p. 940–949, 2004. Disponível em: <https://secure.vlsstore.com/Media/PublicationsArticle/PV_26_12_940.pdf>.

TOBIAS, A. H. Pericardial disorders. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 1107–1111.

TROST, M. E.; RAMOS, A. T.; MASUDA, E. K. *et al.* Malignant histiocytosis in a cat – Case report. *Health (San Francisco)*, v. 1, n. 1, p. 32–35, 2008.

TVEDTEN, H. Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. In: FELDMAN, B. F.; ZINCKL, J. G.; JAIN, N. C. (Ed.). *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th. ed. Ames: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 152–161.

VALDES, L.; POSE, A.; SUAREZ, J. *et al.* Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest*, v. 99, n. 5, p. 1097–1102, 1991.

VALENCIANO, A. C.; ARNDT, T. P.; RIZZI, T. E. Effusions: abdominal, thoracic, and pericardial. In: VALENCIANO, A. C.; COWELL, R. L. (Ed.). *Cowell and Tyler's diagnostic cytology and hematology of the dogs and cats*. 4th. ed. St. Louis: Elsevier, 2014. p. 244–265.

VOGELAAR, J. L.; LOAR, R. W.; BRAM, R. J. *et al.* Anasarca, Hypoalbuminemia, and Anemia : What Is the Correlation ? *Clinical Pediatrics*, v. 53, n. 7, p. 710–712, 2014.

WADDLE, J. R.; GIGER, U. Lipoprotein electrophoresis differentiation of chylous and nonchylous pleural effusions in dogs and cats and its correlation with pleural effusion triglyceride concentration. *Veterinary clinical pathology*, v. 19, n. 3, p. 80–85, 1990.

WANG, Z.; XIA, G.; LAN, L. *et al.* Pleural Effusion in Multiple Myeloma. *Internal Medicine*, v. 55, n. 4, p. 339–345, 2016. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/4/55_55.4733/_article>.

WELTON, M. *Dog Breed Reviews: Honest Reviews of 180 Dog Breeds*. Disponível em: <<https://www.yourpurebredpuppy.com/dogbreeds/>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

WITHROW, S. J. Exocrine Pancreatic Cancer. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, G. E. (Ed.). *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 479–480.

ZHANG, L. L.; LI, Y. Y.; HU, C. P. *et al.* Myelomatous pleural effusion as an initial sign of multiple myeloma-a case report and review of literature. *Journal of Thoracic Disease*, v. 6, n. 7, p. 152–159, 2014.

ZOIA, A.; SLATER, L. A.; HELLER, J. *et al.* A new approach to pleural effusion in cats: markers for distinguishing transudates from exudates. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, n. 10, p. 847–855, 2009.

ZOIA, A.; DRIGO, M. Diagnostic value of Light's criteria and albumin gradient in classifying the pathophysiology of pleural effusion formation in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 18, n. 8, p. 666–672, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X15592170>>.

ZOIA, A.; DRIGO, M.; CALDIN, M. A new approach to pleural effusion in dogs: markers to discriminate between transudates and exudates. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, n. 6, p. 1505, 2011.

ZWAHLEN, C. H.; LUCROY, M. D.; KRAEGEL, S. A. *et al.* Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 213, n. 8, p. 1144–1149, 1998.

7. DADOS BRUTOS

1429336	pleural	NC	Trans	NC	Trans	NC	Trans	0.98	20000	20000	10	70	13.86	0.47	0.82	113	0.21	3.58	0.53	2.16	0.2	24.22				4.39	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	NC	FALSE	FALSE	31.4	0.57	80	50.9	83.9	2.43	91.5	697	4.56	2.69	1.87									
1429336	pericardio	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	0.96	1640	740	2.22	5	25.9	0.61	1.07		0.21	3.6	0.54	2.15	0.2					3.8	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Trans	TRUE	FALSE	31.4	0.57	80	50.9	83.9	2.43	91.5	697	4.56	2.69	1.87										
1429336	pericardio	Trans	Trans	NC	Exsu	NC	Trans	2	22500	3000	7.5	3			0		0.44	2.56									FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	NC	FALSE	FALSE	31.4	0.57	80	50.9	83.9	2.43	91.5	697	4.56	2.69	1.87											
1429337	peritt.	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	3.77	2880000	11000	261.82	75	15.12	0.88		77				1.87		101.35				4.86	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	Exsu	FALSE	TRUE																						
1432282	peritt.	Trans	Trans	NC	Trans	Trans	Trans	2.29	8900000	12500	712	70	16.63	0.92	1.21	89	0.43	3.09	1.22	1.56	0.44	55.11			1.53	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	Exsu	FALSE	TRUE	42.4	0.76	344	4542	281	118	656	5.38	2.78	2.6												
1433381	peritt.	Exsu	NC	NC	Exsu	Exsu	Trans	2	1200000	72250	0.17	95	39.7	0.47	0.72		0.54	1.72	1.03	0.47	0.69	53.77				FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Exsu	FALSE	TRUE	37	0.65	129.6	93.8	86.4	2.83	85.8	1109	3.72	1.5	2.22											
1433381	peritt.	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	3.02	9500000	61000	0.16	90	22.85	0.94		32.4	0.72	1.2	1.02	1.16	0.47	91.09				FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Exsu	FALSE	TRUE	12.8	0.8	46	101	1.87	88.7	1152	4.22	2.18	2.04												
1433381	peritt.	Exsu	NC	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	2.85	1100000	104000	0.11	95	16.27	1	1.25		0.68	1.37	1.06	0.49	0.78					FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Exsu	FALSE	TRUE	12.8	0.8	46	101	1.87	88.7	1152	4.22	2.18	2.04												

153025	peritt	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	3.65	45000	20000	22.5	27	51.56	0.71	134.4	0.733	1.01	2.01	0.63	0.76	172.56	0.65	0.5	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Trans	TRUE	FALSE	38	0.71	31	26	106	6	105	4.98	2.64	2.34	264.7	54.54
153123	peritt	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	3.57	482000	16250	296.62	75	17.5	1.01	1.02	88.71	0.44	1.71	0.67	0.72	178	0.53	2.53	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	Exsu	FALSE	TRUE	17	0.99	46	42	28	5.6	111	5.01	2.38	2.63			
153188	peritt	Exsu	NC	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	2.89	102000	51000	2	98	67	3.67	5.48	13.47	0.22	1.76	0.41	0.78	97.8	0.72	0	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	NC	FALSE	FALSE	41	0.67	77	59.6	40	4.2	141	6.13	2.98	3.15		
153462	peritt	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	0.5	270	180	1.5	95												FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Trans	TRUE	FALSE	25.05													
153552	peritt	NC	Trans	NC	Trans	NC	Trans	0.43	45000	22000	2.5	90	386	12.57	5.33	12.4	0.08	0.99	0.29	0.09	1.3	0.01	1.39	1.04	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	NC	FALSE	FALSE	293.96	1063	696.7	653	14.9	144.6	5.42	3.19	2.23	249	1.34		
153649	peritt	Exsu	NC	NC	Exsu	Exsu	Trans	2.1	128000	83000	0.15	90	27.6	0.77	0.94	1.7	0.5	0.78	0.53	0.6	69.27	58.24		TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Exsu	FALSE	TRUE	28.8	0.82	32.2	73.5	142	2.9	32.8	81.5	4.16	1.31	2.85		
153649	peritt	NC	NC	NC	Exsu	Exsu	Trans	1.95	70000	111750	0.06	74	33.4	0.22	0.25	0.1	0.63	0.33	0.7	0.31	69.89			TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Exsu	FALSE	TRUE	31.5	1.05	28.9	38.4	156	2.2	58.8	840	3.08	1.02	2.06			
1544719	peritt	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	Trans	0.22	340	240	1.42	35	10.99	1.23	1.39	0.03	0.9	0.18	0.24	1.13	1.5	0.13	0.06	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Trans	TRUE	FALSE	13	0.64	498	231	1474	46	118	699	7.12	1.42	5.7	96.03	2.11	
1544841	peritt	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	Exsu	3.14	47000	113500	0.41	90	21.36	0.09	0.11	4.9	0.62	1.96	0.68	0.64	114.78			FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	Exsu	FALSE	TRUE	20.5	0.79	51.3	26.1	374	6.5	74.2	939.7	5.1	1.89	3.21			
15556	peritt	Trans	Trans	NC	Trans	NC	Trans	2.46	20500	23763	8.63	24	45.7	1.14	0.97	103.4	0.52	1.53	1.19	0.56	72.8			FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	NC	FALSE	FALSE	71	1.18	43.4	58.6	244	16.6	51.06	190.6	4.73	2.72	2.01			

