

1. INTRODUÇÃO

A incidência de câncer tem aumentado na população de animais de companhia nos últimos anos, assim como a incidência de outras doenças relacionadas ao envelhecimento animal, devido ao aumento de expectativa de vida resultante dos avanços em nutrição, vacinação para doenças infecto-contagiosas comuns, utilização de guias que permitem redução do risco de morte causada por acidentes automobilísticos e avanços em medicina veterinária de forma geral (Paoloni & Khanna, 2008).

O desenvolvimento de câncer em animais de companhia ocorre naturalmente e se desenvolve num contexto de sistema imunológico animal intacto, onde o tumor, o hospedeiro e o microambiente tumoral são sinérgicos. A iniciação e a progressão tumoral são influenciadas por fatores similares tanto no câncer humano, quanto no canino, incluindo idade, nutrição, sexo, *status* reprodutivo e exposição aos fatores ambientais. A variação dos tipos de câncer observada em animais de companhia é tão diversa quanto à observada em pacientes humanos (Patronek et al., 1997; Withrow & Vail, 2007).

Os animais de companhia são considerados, cada vez mais, membros familiares, para os quais não são poupados investimentos afetivos e econômicos. Dessa forma, há uma demanda pelos proprietários de novas opções de tratamento para o câncer de seus animais (Paoloni & Khanna, 2008).

Os tumores mamários são as neoplasias mais freqüentes em cadelas e correspondem aproximadamente a 50% de todos os tipos tumorais (Morris et al., 1993; Benjamin e Lee, 1999). Muitos paralelos têm sido desenhados entre o desenvolvimento de tumor de mama em cadelas e em mulheres com os hormônios reprodutivos, especialmente o estrógeno, atuando intensivamente na etiologia tumoral (Morris et al., 1993).

Apesar de sua importância e alta freqüência, a exérese tumoral consiste na principal estratégia para o tratamento dos animais, sendo que aproximadamente 48% das cadelas morrem ou são eutanasiadas após um ano de intervenção cirúrgica, devido à recorrência ou ao aparecimento de metástases (Graham et al., 1999). Portanto, torna-se necessária a adoção de protocolos

terapêuticos adicionais ao tratamento cirúrgico que promovam aumento da sobrevivência e melhora da qualidade de vida das cadelas com tumor de mama.

2. REVISÃO DA LITERATURA

As cadelas têm cinco pares de glândulas mamárias dispostas de um lado e de outro da linha alba, sendo designadas conforme a seguir: mamas torácicas craniais, mamas torácicas caudais, mamas abdominais craniais, mamas abdominais caudais e mamas inguinais. Todas as glândulas respeitam o mesmo tipo de organização estrutural, sendo formadas por lóbulos separados por septos conjuntivos e cujos ductos drenam para canais excretórios mais calibrosos, os ductos lactíferos, os quais abrem direta e independentemente no mamilo, em número variável. Antes de atingir o mamilo, os ductos lactíferos formam uma dilatação ampolar designada por seio lactífero. Os ductos intralobulares são revestidos por um epitélio simples cúbico ou cilíndrico e uma membrana basal, entre os quais se interpõe uma camada de células mioepiteliais (Peleteiro, 1994).

A incidência dos tumores mamários espontâneos da cadela é duas a três vezes superior à observada na mulher e 16 vezes superior no cão em relação ao homem (Schneider, 1970). De maneira similar à espécie humana, os tumores de mama são raros nos machos (Strandberg & Goodman, 1974). A idade de maior susceptibilidade da cadela às neoplasias mamárias situa-se entre os 9 e 11 anos (Peleteiro, 1994). Como em humanos, o câncer de mama afeta usualmente indivíduos idosos e raramente ocorrem antes de 5 anos de idade (Cohen et al., 1974). Quando se utiliza a tabela de Lebeau (1953), verifica-se que os tumores mamários da cadela ocorrem em faixas etárias correspondentes a de seres humanos (Schneider, 1970).

A pré-disposição racial não é bem definida, mas alguns autores apontam maior incidência em Poodle, Setter, Cocker Spaniel, Fox Terrier, dentre outros. Entretanto, o grande número de animais sem raça definida impossibilita o estabelecimento da relação entre esta patologia com qualquer raça em particular (Peleteiro, 1994).

Cadelas ovariectomizadas antes das primeiras manifestações de cio apresentam risco mínimo para o desenvolvimento de tumor de mama (0,05%), subindo muito significativamente nas fêmeas esterilizadas depois do segundo ciclo estral (8%). A ovariohisterectomia realizada após o terceiro ciclo ainda apresenta risco de 26% de ocorrência de tumor de mama. Sabe-se que certos tumores se desenvolvem de forma acelerada durante e após a fase de estro e metaestro (Schneider et al., 1969; Owen & Briggs, 1976), evidenciando o papel do estrógeno na gênese tumoral.

As mamas caudais abdominais e inguinais são, sem dúvida, as mais acometidas (Brodey et al., 1983). Cerca de 66% dos tumores mamários localizam-se nestas glândulas, possivelmente por serem as que contém maior quantidade de parênquima mamário (MacEwen & Withrow, 1989). Não raramente há mais de uma glândula atingida e, às vezes, toda a cadeia do mesmo lado é afetada. Também é possível encontrar mais de uma massa tumoral na mesma glândula, o que permite considerar os tumores mamários caninos em cadela como neoplasias multicêntricas. Os órgãos mais frequentemente atingidos por metástases de carcinomas mamários são os linfonodos regionais e o pulmão, mas os rins, fígado, baço, pele, encéfalo e ossos também podem ser acometidos (Peleteiro, 1994).

Os carcinomas mais frequentes na mulher e na cadela são, respectivamente, os carcinomas ductais invasivos e as neoplasias descritas genericamente como adenocarcinomas (Strandberg & Goodman, 1974; Martin et al., 1984).

Na medicina humana, além da cirurgia, terapias sistêmicas como quimioterapia e manipulação hormonal são empregadas na tentativa de aumentar a sobrevivência das pacientes. A eficácia da terapia depende das características tumorais, idade e do estágio menopausal (Emens e Davidson, 2003). A terapia hormonal é recomendada para pacientes cujos tumores expressam receptores esteroidais, independentemente da idade (EBCTCG, 1998; Reinhold e Porzolt, 2005). Dentre os fármacos empregados para o tratamento hormonal, o Citrato de Tamoxifeno é o mais usado no mundo todo (Stearns e Gelmann, 1998; Tan-chiu et al., 2003; Jordan, 2006). O Tamoxifeno é um inibidor seletivo não esteroide do receptor de estrógeno, que possui um potente efeito anti-estrogênico na mama. O Tamoxifeno também exerce uma função pró-apoptótica e anti-angiogênica que independe de sua ligação com o receptor de estrógeno (Kinsinger et al., 2002).

O Tamoxifeno é um inibidor competitivo da ligação do estradiol com o RE e induz uma alteração na forma tridimensional do receptor, inibindo sua ligação ao elemento responsivo a estrógeno no DNA. Através da estimulação estrogênica, a produção do Fator β de Crescimento de Transformação (TGF β) pela célula tumoral também aumenta. O Tamoxifeno bloqueia essa via, promovendo redução da estimulação autócrina do crescimento do câncer de mama, capturando a célula em G1. O Tamoxifeno também promove a redução do Fator de Crescimento-1 Semelhante à Insulina (IGF-1), pelos tecidos circundantes, sendo que o IGF-1 é responsável pelo fator de crescimento parácrino para a célula neoplásica. O Tamoxifeno é facilmente absorvido após administração oral e apresenta concentrações máximas mensuráveis após 4 a 7 horas. As concentrações em equilíbrio estável são atingidas em 4 a 6 semanas. O medicamento é metabolizado para N-desmetiltamoxifeno (predominantemente) e para 4-hidroxitamoxifeno, que são transformados em 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno, retendo, ainda, alta afinidade pelo RE. A droga-mãe apresenta meia-vida terminal de 7 dias e o desmetiltamoxifeno, de 14 dias. Apresenta circulação entero-hepática e excreção de glicuronídeos e outros metabólitos nas fezes, sendo mínima a excreção pela urina (DRUGDEX® Evaluations).

A atuação do estrógeno na mulher foi amparada inicialmente pela observação de que a remoção dos ovários exercia papel benéfico na remissão tumoral (Henderson e Canellos, 1980; Dees e Davidson, 2001) e de que o risco de desenvolvimento do câncer de mama relacionava-se com o aumento de exposição ao estrógeno (Clark, 2000). Além disso, muitos tumores expressam receptores para estrógeno, o que geralmente reflete responsividade ao hormônio. Contudo, observa-se que uma diminuição nos receptores acompanha a evolução de alguns tumores e relaciona-se com fatores de pior prognóstico (Mcguire, 1992). Em cadelas, o efeito benéfico da ovariectomia antes dos três primeiros ciclos estrais, o aumento do risco de desenvolvimento tumoral maligno após administração contínua de progestágenos (Rutteman et al., 1989; Stovring et al., 1997), juntamente com a observação de receptores esteroidais em tumores, evidenciam a importância dos estrógenos na gênese tumoral. Como em mulheres, lesões iniciais e de melhor prognóstico apresentam maior concentração de receptores esteróides do que lesões em estádios mais avançados (Donnay et al., 1995; Geraldles et al., 2000; Las Mulas et al., 2002).

Foram identificadas, clonadas e caracterizadas duas isoformas de receptores de estrógeno de várias espécies em diferentes tecidos: receptor de estrógeno – α (RE α) e receptor de estrógeno

– β (RE β) (Las Mulas et al., 2004). A expressão de RE α é um indicador prognóstico favorável em carcinomas mamários humanos e caninos (Nieto et al., 2000; Rutteman et al., 2001). Estudos demonstraram a presença de RE β no núcleo de células da granulosa e estroma ovariano em cadelas. No útero canino, produtos imunoreativos ao anticorpo RE β foram identificados no núcleo de células endometriais e do miométrio. Na mama canina normal, a marcação positiva foi observada no núcleo de células epiteliais acinares e ductais, enquanto células estromais foram negativas. Em tumores mamários caninos, produtos imunoreativos ao anticorpo RE β foram identificados em núcleos de células tipo epitelial glandular (Las Mulas et al., 2004).

Em mulheres, o uso de Tamoxifeno tem sido associado ao aumento da sobrevida global e do período livre de doença (Fisher et al., 1996), à diminuição de recidivas (Fisher et al., 1984) e também à prevenção do câncer em mulheres com risco familiar. Em um estudo avaliando o efeito do Tamoxifeno sobre a prevenção de câncer de mama em 13.338 mulheres, observou-se uma redução na incidência de 45% (Fisher et al., 1998). Posteriormente, uma análise incluindo vários estudos comprovou a eficácia do Tamoxifeno na prevenção primária do câncer (Kinsinger et al., 2002). Também foi encontrada evidência clínica de que o Tamoxifeno pode acarretar em diminuição de achados proliferativos na mama (Tan-chiu et al., 2003). Devido aos dados obtidos, seu uso profilático e terapêutico em pacientes com presença de receptores para estrógeno foi aprovado pelo FDA.

Na tentativa de avaliar a eficácia do Tamoxifeno na prevenção da recorrência de tumores mamários de cadelas, Morris et al. (1993), avaliaram o efeito da administração oral diária média de 1mg/Kg de Tamoxifeno (dose mínima utilizada: 0,8mg/Kg; dose máxima utilizada: 2,5mg/Kg) para cadelas castradas e portadoras de neoplasias. No experimento, 56% dos animais (n=18) desenvolveram sinais adversos atribuídos ao medicamento (piometra – cadelas intactas, edema vulvar, descarga vaginal e alterações comportamentais: atratividade aos machos e típico comportamento de ninho da pseudociese), evidenciando a necessidade de avaliar a tolerância da droga em cadelas.

Em mulheres, a administração também é feita por via oral, utilizando-se uma dose diária de 20mg. Uma pequena proporção de mulheres tratadas com Tamoxifeno pode desenvolver sinais adversos, tais como: ondas de calor, corrimento vaginal, prurido vulvar, cefaléia, intolerância gastrointestinal, hipercalcemia, anormalidades hepáticas e alterações na contagem

de células sanguíneas (Imperia et al., 1989). Alterações oculares como retinopatia cristalina, neurite óptica e depósitos corneanos (Pavlidis et al., 1992) e moderado aumento do risco de câncer endometrial (Fisher, 1994) também têm sido associados ao uso de Tamoxifeno. Os efeitos adversos observados devem-se à ação agonista do Tamoxifeno em alguns tecidos.

Por outro lado, o trabalho realizado em cadelas (Morris et al., 1993) não adicionou informações sobre o papel do Tamoxifeno na prevenção da recorrência. Apesar de ter havido recidiva em alguns animais, as características do tumor e o perfil dos receptores hormonais não foram critérios avaliados, embora os efeitos benéficos do Tamoxifeno dependam da presença do receptor de estrógeno.

Em resposta ao trabalho de Morris et al. (1993), Baker (1994) sugeriu a dose diária de 0,5mg/Kg de acordo com a sua prática clínica, como tentativa de reduzir os efeitos colaterais observados no trabalho anterior. Foram questionados os fatores que necessitavam de investigação, como o nível de tolerância ao Tamoxifeno na cadela castrada e na cadela intacta.

Diante da deficiente realidade no que diz respeito à terapia das neoplasias mamárias da cadela e da comprovação dos benefícios do Tamoxifeno em tumores de mama humana, justifica-se a realização de estudos abordando de maneira criteriosa o efeito adicional desse fármaco em medicina veterinária. Adicionalmente, as similaridades epidemiológicas (Hellmén et al., 1993), clínicas (Moulton, 1990; Miller, 1991; Las Mulas et al., 1992), biológicas (Moulton, 1980; Geraldles et al., 2000) e genéticas (Chu et al., 1998) entre as neoplasias mamárias da mulher e cadela, bem como a ocorrência espontânea dos tumores na cadela, sugerem a utilização do modelo canino comparativo no estudo das neoplasias humanas. A confirmação de similaridades na resposta terapêutica dos tumores mamários caninos perante estratégias já bem estabelecidas na espécie humana poderá oferecer um importante subsídio para a consolidação do modelo canino.

O Laboratório de Patologia Comparada – ICB/UFMG desenvolve estudos na área de patologia da glândula mamária desde 1994, utilizando principalmente as neoplasias da cadela como modelo para o estudo do câncer de mama humano (Cassali et al., 2001, 2002a e b, 2007a e b; Cardoso et al., 2004; Dutra et al., 2004, 2008; Genelhu et al., 2007, Bertagnolli et al., 2008, 2009; Ferreira et al., 2009; Lavalle et al., 2009). Os trabalhos iniciais priorizaram o

conhecimento da classificação dos tumores, o estadiamento clínico, a graduação histológica e a padronização de marcadores prognósticos e preditivos (mais utilizados na área humana) em material da glândula mamária de cadelas (Cassali, 2000). Em trabalhos recentes, os tratamentos dos tumores de mama de cadelas são estudados, como, por exemplo, a continuação desta dissertação de mestrado através do tratamento das cadelas do Hospital Veterinário – UFMG com Tamoxifeno, como projeto de doutorado de mesma autoria. Assim, procuramos consolidar o nosso modelo comparativo e contribuir para o avanço na terapia de tumores em medicina veterinária. Optamos pela utilização do Tamoxifeno devido aos seus benefícios terapêuticos, seu baixo custo quando comparado com os demais fármacos disponíveis e pelo fato de ser um agente cuja utilização já está bem estabelecida na mulher. Pretendemos responder aos seguintes questionamentos:

- Quais são os efeitos adversos do Tamoxifeno em cadelas?

- Existe diferença entre as duas doses propostas (0,5 e 0,8mg/Kg/dia) com relação aos efeitos adversos promovidos pelo Tamoxifeno?

- Existe diferença entre cadelas intactas e cadelas castradas com relação aos efeitos adversos promovidos pelo Tamoxifeno?

- Qual a dose de Tamoxifeno a ser utilizada em cadelas para o tratamento dos tumores de mama, visando sucesso terapêutico e mínimos efeitos colaterais?

3. JUSTIFICATIVA GERAL

Considerando os escassos recursos terapêuticos das neoplasias mamárias da cadela, a comprovação dos benefícios do Tamoxifeno em tumores de mama humana e a deficiência de dados na espécie canina, justifica-se a realização de estudos abordando de maneira criteriosa o efeito desse fármaco em medicina veterinária. As similaridades epidemiológicas (Hellmén et al., 1993), clínicas (Moulton, 1990; Miller, 1991; Las Mulas, 1992), biológicas (Moulton, 1990; Geraldts et al., 2000) e genéticas (Chu et al., 1998) entre as neoplasias mamárias da mulher e cadela, bem como a ocorrência espontânea dos tumores na cadela, permitem a

utilização do modelo canino comparativo no estudo das neoplasias humanas. A confirmação de similaridades na resposta terapêutica dos tumores mamários caninos perante estratégias já bem estabelecidas na espécie humana poderá oferecer um importante subsídio para a consolidação do modelo canino (Cassali, 2000).

4. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos colaterais sistêmicos do Tamoxifeno em cadelas, promovidos por duas diferentes doses (0,5 e 0,8mg/Kg/dia), em cadelas castradas e intactas, com base nos critérios utilizados na espécie humana.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se existem similaridades entre a cadela e a mulher no que se refere aos efeitos colaterais sobre os diversos tecidos.
- Verificar se há diferença entre as duas doses propostas (0,5 e 0,8mg/Kg/dia) com relação aos efeitos colaterais promovidos pelo Tamoxifeno.
- Verificar se há diferença entre cadelas intactas e cadelas castradas com relação aos efeitos colaterais promovidos pelo Tamoxifeno.

6. MATERIAL & MÉTODOS

Este estudo (Protocolo número 40/2006) foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal, CETEA/UFMG (Anexo 01).

6.1 - Animais

Foram utilizadas cadelas híbridas, em idade fértil, sem raça definida (SRD), com peso médio de 20Kg, provenientes do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) da Prefeitura de Belo Horizonte – MG. Inicialmente, os animais foram submetidos à sorologia para Leishmaniose (Departamento de Medicina Veterinária Preventiva/EV/UFMG) e apenas cadelas negativas foram incluídas no experimento. Para tanto, foram coletadas 49 amostras de sangue, das quais apenas 32 foram negativas para *Leishmania*. Dos 32 animais negativos obtidos do CCZ, foram selecionados 20 animais de acordo com o peso corporal mais aproximado dos 20Kg pré-definidos, bom estado de saúde e temperamento dócil. Os outros 12 animais foram encaminhados para adoção.

Após exame clínico completo, os animais selecionados foram submetidos à quarentena por 15 dias, quando receberam o tratamento necessário para ectoparasitos, vacinação e vermifugação. Em seguida, foram feitos exames oftalmológicos, ultra-sonografia uterina, citologia vaginal (EV/UFMG), mielograma, hemograma completo e avaliações bioquímicas (ALT, AST, GGT, bilirrubinas direta e indireta, bilirrubina total, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, cálcio e colesterol – Laboratório de Análises Clínicas/EV/UFMG) para posterior comparação. Para identificação da fase do ciclo estral de cada cadela, foram realizadas dosagens de estrógeno e progesterona em associação à citologia vaginal. Posteriormente, os animais foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos (Quadro 01):

- ✓ **Grupo A:** 5 cadelas **intactas**, dose de **0,5 mg/Kg/dia** de Tamoxifeno
- ✓ **Grupo B:** 5 cadelas **castradas**, dose de **0,5 mg/Kg/dia** de Tamoxifeno
- ✓ **Grupo C:** 5 cadelas **intactas**, dose de **0,8 mg/Kg/dia** de Tamoxifeno
- ✓ **Grupo D:** 5 cadelas **castradas**, dose de **0,8 mg/Kg/dia** de Tamoxifeno

Quadro 01 – Distribuição das cadelas selecionadas nos grupos de tratamento, com respectivas raças, pesos vivos e médias de peso por grupo.

Grupo	Animal	Nome	Raça	Peso Vivo (kg)	Média por grupo (Kg)
A Inteiras Dose 0,5 mg/Kg/dia	A1	Mônica	SRD	18,8	15,6
	A2	Luiza	SRD	17,6	
	A3	Cris	SRD	11,4	
	A4	Alessandra	SRD	13,2	
	A5	Mara	SRD	17,0	
B Castradas Dose 0,5 mg/Kg/dia	B1	Patrícia	SRD	16,6	17,8
	B2	Dolly	SRD	26,3	
	B3	Aninha	SRD	11,8	
	B4	Paola	SRD	16,1	
	B5	Sofia	SRD	18,4	
C Inteiras Dose 0,8 mg/Kg/dia	C1	Angélica	SRD	23,6	17,2
	C2	Robertinha	SRD	12,7	
	C3	Gissandra	SRD	14,0	
	C4	Raquel	SRD	18,8	
	C5	Mariazinha	Pastor Belga	17,0	
D Castradas Dose 0,8 mg/Kg/dia	D1	Nalla	SRD	11,3	17,3
	D2	Mãezinha	SRD	13,3	
	D3	Pitty	Pitt Bull	20,2	
	D4	Juliana	SRD	20,2	
	D5	Flor	SRD	21,4	
n = 20			Média total (Kg)	20,1	

SRD = Sem raça definida

Os animais foram mantidos em canil experimental (Escola de Veterinária – UFMG), um animal por baia com área coberta e solário, sem restrição de consumo de água ou ração. Os animais foram monitorados diariamente durante a alimentação (com ração *Super Premium* ProPlan/Purina/Nestlé®), a limpeza e a higienização das baias, realizadas pelas veterinárias responsáveis. O período de avaliação foi de 120 dias, caracterizando uma exposição química crônica (Klaassen et al, 2007).

6.2 - Tamoxifeno

Foi feita a manipulação farmacêutica (VetFarma©) do Tamoxifeno (Taxofen® Citrato de Tamoxifeno, Blaüsiegel) e elaboração de 120 cápsulas para cada animal individualmente (uma cápsula por dia), de acordo com seu peso corporal exato.

O Tamoxifeno foi administrado diariamente, sempre no mesmo horário, concomitantemente à alimentação. As cápsulas foram inseridas em uma pequena quantidade de alimento úmido para cães (Patê de Carne Original Pedigree®), agradando os animais e assegurando a ingestão do medicamento.

O efeito da droga foi avaliado através dos seguintes exames:

6.3 – Exame clínico

Nos exames clínicos realizados a cada 10 dias (T0 = antes da administração do Tamoxifeno, T01 = 10 dias, T02 = 20 dias, T03 = 30 dias... T12 = 120 dias) foram avaliados: temperatura retal, batimentos cardíacos por minuto, movimentos respiratórios por minuto, ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, genitália e glândulas mamárias) e cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga e útero). Os exames clínicos foram realizados sempre no mesmo horário e pela mesma equipe veterinária.

6.4 – Hemograma e exames bioquímicos

Foram feitas coletas de 5 mL de sangue através de punção da veia cefálica para realização dos exames de hemograma completo e bioquímica sérica (ALT, AST, GGT, bilirrubinas direta e indireta, bilirrubina total, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, cálcio e colesterol) a cada 10 dias, no Laboratório de Análises Clínicas/EV/UFMG, por 120 dias (T0 a T12). As coletas foram realizadas sempre no mesmo horário e pela mesma equipe veterinária.

6.5 – Citologia vaginal

Os exames de citologia vaginal foram realizados antes da administração do Tamoxifeno (T0), aos 60 (T06) e 120 (T120) dias de experimentação. Os esfregaços foram feitos com o auxílio de um espécúlo vaginal, com os animais em estação, através de um *swab* estéril. As lâminas foram fixadas em álcool absoluto e submetidas à coloração de Papanicolaou.

6.6 – Dosagem hormonal

Foram feitas coletas de 5 mL de sangue através de punção da veia cefálica para dosagem de estrógeno e progesterona com o objetivo de, juntamente com a citologia vaginal, identificar a

fase do ciclo estral de cada cadela antes da administração do Tamoxifeno (T0). As amostras de sangue foram remetidas para um laboratório especializado em diagnósticos veterinários (TECSA© Diagnósticos Pet).

6.7 – Avaliação oftalmológica

As avaliações oftalmológicas foram realizadas pelo veterinário especialista em oftalmologia da EV/UFMG nos tempos T0, T06 e T12. Cada cadela recebeu duas gotas de colírio miotático (*Mydriacyl*®, Tropicamida, 1%) em cada olho, intervaladas de 15 minutos, antes dos exames fundoscópicos.

6.8 - Mielograma

Os exames de mielograma foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas (EV/UFMG) nos tempos T0, T06 e T12. Foi feita tricotomia na pele da região do esterno, seguida de antissepsia com álcool 70% e anestesia local com 1,0 mL de lidocaína 2% sem vasoconstritor. A punção aspirativa da medula foi realizada com agulha hipodérmica 40x12 e seringa descartável de 10 mL. As lâminas obtidas foram secas ao ar e submetidas à coloração de May-Grünwald Giemsa.

6.9 – Ovário-histerectomia

As ovário-histerectomias foram realizadas no bloco cirúrgico do Hospital Veterinário/EV/UFMG utilizando-se a técnica preconizada por Fossum (2002). Todos os animais foram submetidos à cirurgia pela mesma equipe cirúrgica, jejum hídrico e alimentar, mesmo protocolo anestésico (*Hytropin*®, Sulfato de Atropina (0,044mg/Kg/SC); *Calmiun*®, Cloridrato de Xilazina (1mg/Kg/IM); e Tiopental Sódico (12,5mg/Kg/IV) e mesmo pós-operatório imediato (*Tramal*®, Cloridrato de Tramadol, 3mg/Kg/IM; *Benzetacil*®, Benzilpenicilina Benzatina, 40.000UI/Kg/IM; *Ketojet*®, Cetoprofeno, 1mg/Kg/VO e fluidoterapia). Para as cadelas castradas após o diagnóstico de piometra, o *Benzetacil*® foi substituído por *Excenel*®, Cefotiofur, 2mg/Kg/SC. O coto uterino foi suturado com fio de algodão número zero 0 e a pele, com sutura intradérmica Caprophyl® 2.0 e Nylon® 2.0.

Os úteros e os ovários das cadelas dos grupos A e C foram removidos cirurgicamente após o término do experimento e submetidos à avaliação histopatológica (Laboratório de Patologia Comparada/ICB/UFMG). Os fragmentos dos órgãos coletados foram fixados em formol neutro e tamponado a 10% e processados pela técnica rotineira de inclusão em parafina. Secções histológicas de 4µm foram coradas pela técnica hematoxilina e eosina para avaliação morfológica. A classificação das alterações uterinas foi feita segundo Dow (1958).

Ao final do experimento, todos os 20 animais castrados foram vacinados e vermifugados novamente e encaminhados para adoção com sucesso.

Análise Estatística:

Para a avaliação dos dados paramétricos de hemograma, bioquímica e mielograma foi feita ANOVA com teste SNK, cujo modelo foi: Tratamento, Animal + Tratamento (erro A) – Parcela, Data – Subparcela, Tratamento + Data.

Após T09, foram retirados dois animais do experimento devido ao desenvolvimento de piometra. O número de animais com piometra aumentou sucessivamente até o fim do experimento. Por esse motivo, foram avaliados estatisticamente apenas os dados balanceados de hemograma e bioquímica de T0 a T08. Os dados de mielograma constituem em T0, T06 e T12.

Para a avaliação dos dados não-paramétricos de hemograma, bioquímica e mielograma foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, cujo modelo foi Tratamento x Data.

Para as demais avaliações (exame clínico, oftalmológico, histopatológico e de citologia vaginal) foram feitas análises descritivas.

7. RESULTADOS

7.1 - Citologia vaginal e dosagem de estrógeno e progesterona:

Em T0, foi feita a citologia vaginal e a dosagem de estrógeno e progesterona com o objetivo de identificar a fase do ciclo estral de cada cadela antes da administração do Tamoxifeno.

Foram observadas diferenças entre os resultados dos dois exames (Anexos 05 e 06), resumidos no Quadro 02 abaixo. Achados divergentes também foram descritos em trabalhos anteriores (De Cock, 1997), podendo ocorrer devido a anormalidades na função dos receptores esteróides ou, simplesmente, devido a falhas técnicas laboratoriais.

A citologia vaginal das cadelas tratadas com Tamoxifeno em T06 e T12 (Anexo 05) foi feita apenas com caráter informativo, não havendo resultados conclusivos.

Quadro 02 – Diagnóstico citológico e diagnóstico hormonal no tempo zero de cada cadela dos quatro grupos de tratamentos.

Grupo	Animal	Nome	Diagnóstico citológico	Diagnóstico hormonal
A Intactas Dose 0,5 mg/Kg/dia	A1	Mônica	Anestro	Início do proestro
	A2	Luiza	Anestro	Proestro
	A3	Cris*	-	Proestro
	A4	Alessandra	Anestro	Anestro
	A5	Mara	Anestro	Proestro
B Castradas Dose 0,5 mg/Kg/dia	B1	Patrícia	Anestro	Anestro
	B2	Dolly	Anestro	Anestro
	B3	Aninha	Anestro	Anestro
	B4	Paola	Anestro	Anestro
	B5	Sofia*	-	Anestro
C Intactas Dose 0,8 mg/Kg/dia	C1	Angélica	Anestro	Anestro
	C2	Robertinha	Anestro	Proestro
	C3	Gissandra	Anestro	Estro
	C4	Raquel	Anestro	Fim do estro
	C5	Mariazinha	Anestro	Fim do estro
D Castradas Dose 0,8 mg/Kg/dia	D1	Nalla	Anestro	Anestro
	D2	Mãezinha	Anestro	Anestro
	D3	Pitty	Anestro	Estro
	D4	Juliana	Proestro	Proestro
	D5	Flor	Anestro	Proestro

• = Sem lâmina

7.2 - Exames clínicos:

❖ Grupo A (cadelas intactas, dose diária de 0,5 mg/Kg):

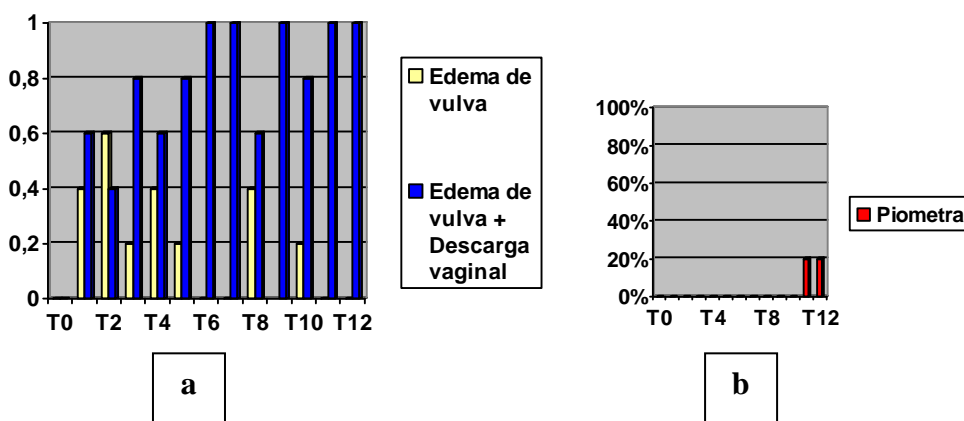
Na avaliação clínica antes da administração do Tamoxifeno (T0), nenhum animal apresentou alterações clínicas. Após 10 dias da administração do medicamento (T01), entretanto, 40% das cadelas do grupo A apresentavam edema de vulva, enquanto que os 60% restantes mostravam também sinais de descarga vaginal de aspecto purulento ou sanguinopurulento. Após 60 dias de administração do Tamoxifeno (T06), 100% dos animais deste grupo apresentavam edema de vulva associado à descarga vaginal, de. Este quadro se repetiu após os 120 dias de experimentação (T12) (Gráf. 01.a).

Até os 100 dias de administração do Tamoxifeno (T10), o grupo permanecia completo com os cinco animais. Após esta data, dois animais apresentaram sintomatologia clínica compatível com piometra (um animal após a avaliação de T10 e outro animal após a avaliação de T11 – Gráf. 01.b), que foi confirmado pela ultrassonografia realizada logo após o exame clínico.

Sendo assim, foi feita a ovariectomia e estes animais foram removidos do experimento, sendo a avaliação clínica do grupo continuada com os três animais restantes.

Gráfico 01 – Grupo A: Exame clínico. a) percentuais de edema de vulva e edema de vulva + descarga vaginal, nos tempos zero a doze. b) percentuais de animais que desenvolveram piometra, nos tempos zero a doze.

T0 a T10: n = 5
T11 e T12: n = 3



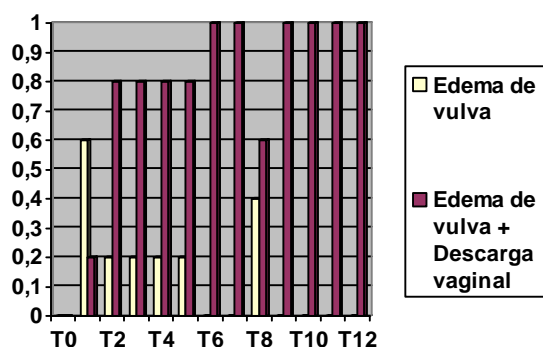
❖ **Grupo B (cadelas castradas, dose diária de 0,5 mg/Kg):**

Na avaliação clínica em T0 do grupo B, nenhum animal apresentou alterações. Em T01, entretanto, apenas 20% dos animais continuavam sem sintomatologia clínica, enquanto 60% apresentavam edema vulvar e os 20% restantes apresentavam descarga vaginal associada ao edema de vulva. Em T06, 100% dos animais apresentavam edema de vulva e descarga vaginal de aspecto purulento ou sanguinopurulento. Este quadro permaneceu inalterado até T12, passando por uma pequena alteração em T08 (80 dias) (Gráf. 02).

Todos os cinco animais do grupo B foram avaliados desde T0 até T12.

Gráfico 02 – Grupo B: Exame clínico. a) percentuais de edema de vulva e edema de vulva + descarga vaginal, nos tempos zero a doze.

T0 a T12: n = 5



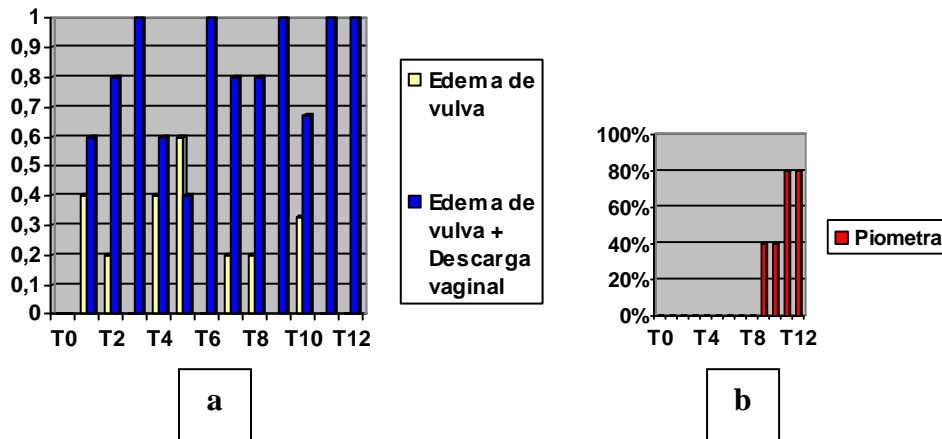
❖ **Grupo C (cadela intactas, dose diária de 0,8 mg/Kg):**

Na avaliação clínica do grupo C realizada em T0, nenhum animal apresentou alterações. Em T01, 40% dos animais apresentaram edema de vulva e 60%, edema de vulva e secreção vaginal de aspecto purulento ou sanguinopurulento. Em T06, 100% dos animais apresentavam tanto edema de vulva, quanto secreção vaginal, permanecendo até T12 (Gráf. 03.a).

Foi feita avaliação dos cinco animais do grupo C até T08, a partir do qual dois animais apresentaram sintomatologia compatível com o diagnóstico de piometra (animais C2 e C5), confirmado pela ultrassonografia imediatamente após a suspeita clínica (Fig. 01, A e B). Dessa forma, foi feita a ovariectomia e esses animais foram removidos do experimento. Após a avaliação clínica de T10, mais dois animais foram diagnosticados com piometra (C1 e C3) e removidos do grupo da mesma forma (Gráf. 03.b). Sendo assim, apenas um animal restante no grupo C (animal C4) foi avaliado clinicamente em T11 e T12.

Gráfico 03 – Grupo C: Exame clínico. a) percentuais de edema de vulva e edema de vulva + descarga vaginal, nos tempos zero a doze. b) percentuais de animais que desenvolveram piometra, nos tempos zero a doze.

T0 a T8: n = 5
T9 e T10: n = 3
T11 e T12: n = 1



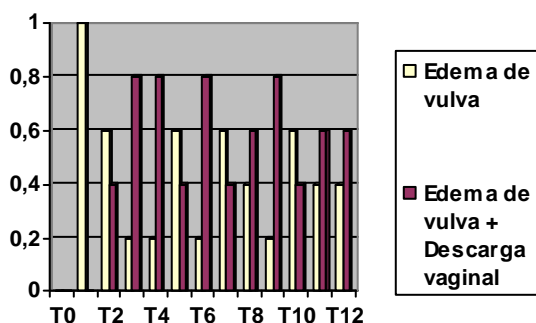
❖ **Grupo D (cadelas castradas, dose diária de 0,8 mg/Kg):**

Na avaliação clínica em T0 do grupo D, nenhum animal apresentou alterações clínicas. Em T01, entretanto, 100% dos animais apresentavam edema vulvar. Em T06, 20% dos animais apresentavam edema de vulva e 80% dos animais apresentavam edema de vulva associado à descarga vaginal de aspecto purulento ou sanguinopurulento. Em T12, 40% dos animais apresentavam edema de vulva e 60% dos animais apresentavam edema de vulva associado à descarga vaginal (Gráf. 04).

Todos os cinco animais do grupo D foram avaliados desde o T0 a T12.

Gráfico 04 – Grupo D: Exame clínico. a) percentuais de edema de vulva e edema de vulva + descarga vaginal, nos tempos zero a doze.

T0 a T12: n = 5



Durante o período de experimentação, foram observados raros eventos de vômito, diarreia e inapetência em todos os grupos.

7.3 - Exames histopatológicos uterinos:

Observamos que dois animais do grupo A (0,5 mg/Kg/dia), desenvolveram hiperplasia endometrial cística tipo I, com proliferação das glândulas endometriais com formação cística e pólipos endometriais, sem reação inflamatória (Figura 02, C e D, Quadro 03). Os outros três animais do grupo apresentaram hiperplasia endometrial cística tipo III, com presença de infiltrado composto por mononucleares e polimorfonucleares no estroma endometrial periglandular, associado ou não à hemorragia. Dois animais também apresentaram metaplasia escamosa do epitélio de revestimento uterino (Figura 02, A e B; Quadro 03).

Apenas um animal do grupo C (0,8 mg/Kg/dia) apresentou hiperplasia de tipo I, enquanto que três animais desenvolveram hiperplasia endometrial cística tipo II associada a infiltrado de células mononucleares (macrófagos, linfócitos e plasmócitos), com ou sem início de hemorragia superficial logo abaixo do epitélio de revestimento uterino, sendo que um desses animais também apresentou metaplasia escamosa do epitélio de revestimento e desenvolvimento de pólipos endometriais. Apenas um animal deste grupo desenvolveu hiperplasia endometrial tipo III (Figura 01, C e D; Quadro 03).

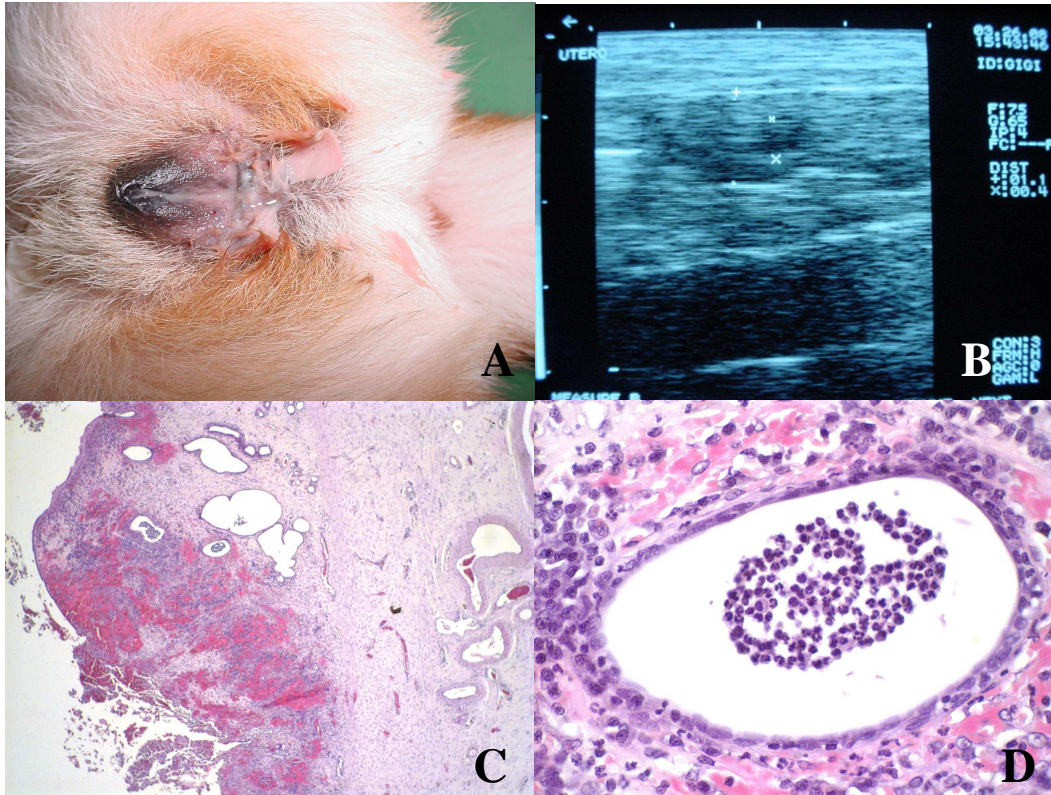


Figura 01 - Animal C3, Piometra. (A) Cadela (PV = 14Kg) com secreção vaginal sanguinopurulenta após administração oral de Tamoxifeno, dose 0,8mg/Kg/dia, por 100 dias. **(B)** Ultra-sonografia revelando corpo uterino (1,5cm) e cornos uterinos discretamente dilatados, parede uterina espessada com mucosa irregular e acúmulo de secreção na luz do órgão. **(C)** Histopatologia uterina após ovariectomia revelando Hiperplasia endometrial cística tipo III associada à hemorragia. HE, 10x. **(D)** Detalhe para a presença de polimorfonucleares no lúmen glandular. HE, 150x.

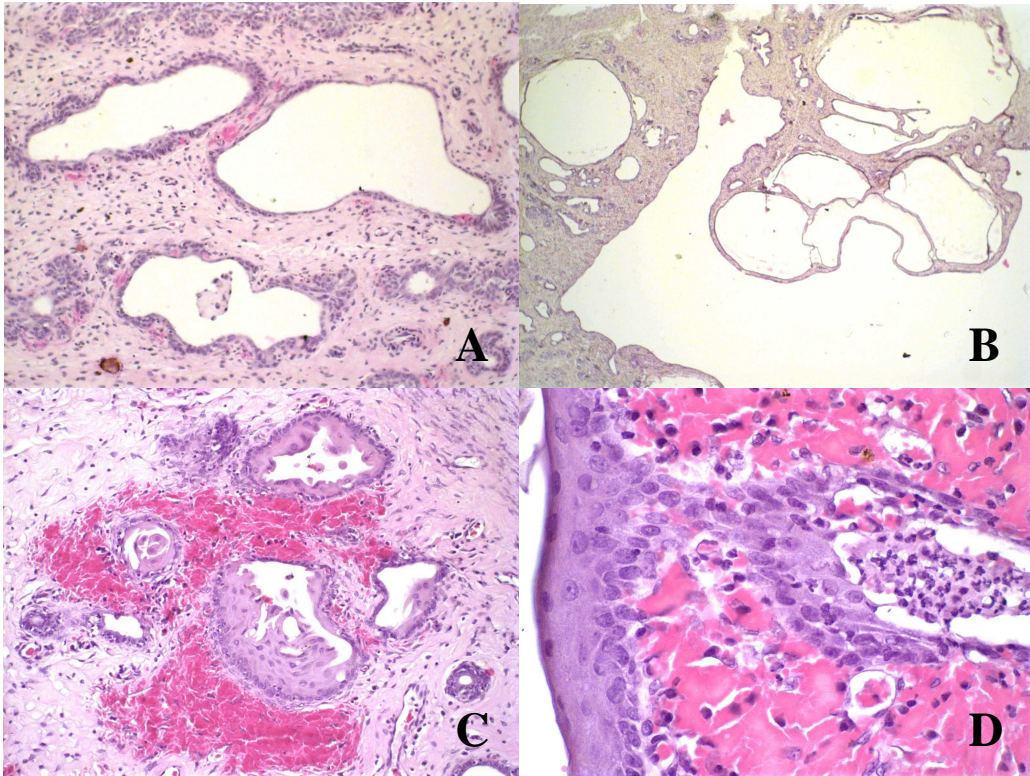


Figura 02 - (A e B): Animal A2 (inteiro, dose 0,5mg/Kg/dia). (A) Hiperplasia endometrial cística tipo I. Proliferação endometrial não associada a infiltrado inflamatório no estroma. HE, 50x. (B) Formação de pólipos endometriais. HE, 10x. (C e D): Animal A4 (inteiro, dose 0,5mg/Kg/dia). (C) Hiperplasia endometrial cística tipo III com metaplasia escamosa nas glândulas endometriais e hemorragia. HE, 50x. (D) Detalhe para metaplasia escamosa do epitélio de revestimento endometrial e hemorragia. HE, 150x.

Quadro 03 – Diagnósticos histopatológicos uterinos de cada animal dos grupos A (dose 0,5mg/Kg/dia) e C (dose 0,8mg/Kg/dia), após ovariectomia para tratamento de piometra.

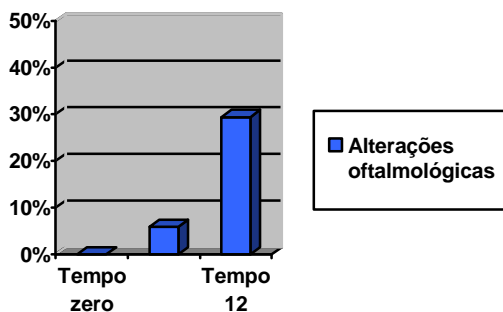
Grupo	Animal	Data OVH	Diagnóstico	Descrição	OBS
A Cadelas intactas Dose 0,5mg/Kg/dia	A1	T10 28/03/08	Hiperplasia endometrial cística tipo III	Presença de fagócitos mononucleares e polimorfonucleares no estroma endometrial periglandular associado à hemorragia.	
	A2	T12 15/04/08	Hiperplasia endometrial cística tipo I	Proliferação das glândulas endometriais com formação cística, sem reação inflamatória. Formação de pólipos endometriais.	
	A3	T12 15/04/08	Hiperplasia endometrial cística tipo I	Proliferação das glândulas endometriais com formação cística, sem reação inflamatória.	
	A4	T10 28/03/08	Hiperplasia endometrial cística tipo III	Presença de fagócitos mononucleares e polimorfonucleares no estroma endometrial periglandular associado à hemorragia e à metaplasia escamosa do epitélio de revestimento.	Metaplasia escamosa.
	A5	T12 15/04/08	Hiperplasia endometrial cística tipo III	Hiperplasia endometrial cística associada a infiltrado de fagócitos polimorfonucleares e metaplasia escamosa do epitélio de revestimento.	Metaplasia escamosa.
C Cadelas intactas Dose 0,8mg/Kg/dia	C1	T10 28/03/08	Hiperplasia endometrial cística tipo II	Presença de fagócitos mononucleares no estroma endometrial periglandular associado à hemorragia e à metaplasia escamosa do epitélio de revestimento.	Metaplasia escamosa.
	C2	T8 10/03/08	Hiperplasia endometrial cística tipo II	Presença de fagócitos mononucleares no estroma periglandular.	
	C3	T10 28/03/08	Hiperplasia endometrial cística tipo III	Hiperplasia endometrial cística associada a infiltrado de fagócitos polimorfonucleares e hemorragia.	
	C4	T12 15/04/08	Hiperplasia endometrial cística tipo II	Hiperplasia endometrial cística associada a infiltrado de poucas células mononucleares (linfócitos e plasmócitos), com início de hemorragia superficial logo abaixo do epitélio de revestimento uterino.	
	C5	T8 10/03/08	Hiperplasia endometrial cística tipo I	Proliferação das glândulas endometriais com formação cística, sem reação inflamatória.	

7.4 - Exames oftalmológicos:

7.4.1 - Todos os grupos: n = 17

Foram excluídos os animais que já apresentavam alterações oftalmológicas, como cicatrizes retinianas, opacidade de humor vítreo e precipitados ceráticos antes da administração do Tamoxifeno, (animais com alterações: A4, B3 e C5), totalizando 17 animais avaliados em T0, T06 e T12 (Gráf. 05; Quadro 04).

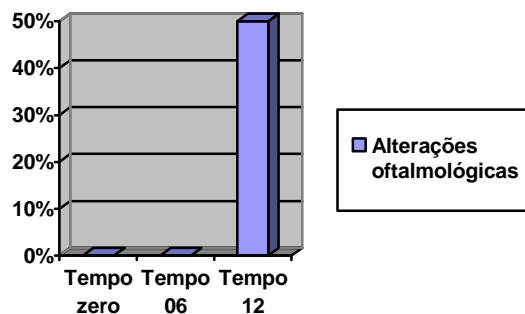
Gráfico 05 – Exame oftalmológico. Percentuais de alterações oftalmológicas em T0, T06 e T12 em todos os grupos.



7.4.2 - Grupo A: n = 4

No grupo A, foram avaliados quatro animais. Somente foi observado retinite em T12 em 50% dos animais (Gráf. 06; Quadro 04).

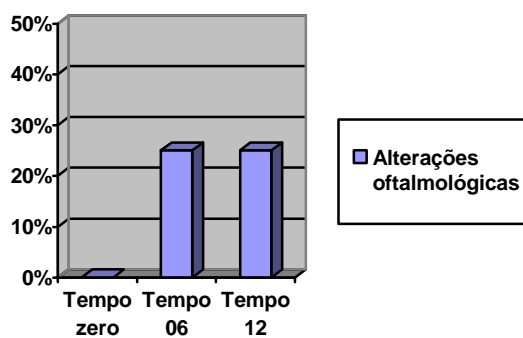
Gráfico 06 – Exame oftalmológico do grupo A. Percentuais de alterações oftalmológicas em T0, T06 e T12.



7.4.3 - Grupo B: n = 4

No grupo B, foram avaliados 04 animais. Observaram-se alterações oftalmológicas (Quadro 04) em 25% dos animais em T06. Este quadro permaneceu inalterado até T12 (Gráf. 07; Quadro 04).

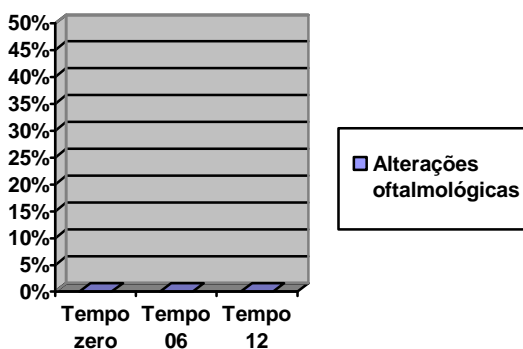
Gráfico 07 – Exame oftalmológico do grupo B. Percentuais de alterações oftalmológicas em T0, T06 e T12.



7.4.4 - Grupo C: n = 4

Não foram observadas alterações oftalmológicas nos 04 animais avaliados do grupo C pelo período de 120 dias (T12) (Gráf. 08; Quadro 04).

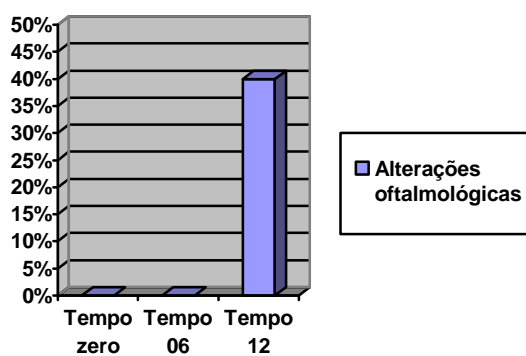
Gráfico 08 – Exame oftalmológico do grupo C. Percentuais de alterações oftalmológicas em T0, T06 e T12.



7.4.5 - Grupo D: n = 5

Foram avaliados 05 animais no grupo D, dos quais 40% apresentaram retinite em T12 (Gráf. 09; Quadro 04).

Gráfico 09 – Exame oftalmológico do grupo D. Percentuais de alterações oftalmológicas em T0, T06 e T12.



Quadro 04 – Exames oftalmológicos de cada cadela por grupo em T0, T06 e T12.

		Animal	Tempo zero	Tempo 06	Tempo 12
A Cadelas intactas 0,5 mg/Kg/dia	A1	Mônica	SAA	SAA	Retinite Pontos escuros, pequenos e múltiplos na área tapetal.
	A2	Luiza	SAA	SAA	SAA
	A3	Cris	SAA	SAA	Retinite Pontos escuros, pequenos e múltiplos na área tapetal.
	A4	Alessandra	Cicatrizes retinianas difusas	Cicatrizes retinianas difusas	Progressão Retinite Grandes pontos escuros na área tapetal
	A5	Mara	SAA	SAA	SAA
B Cadelas castradas 0,5 mg/Kg/dia	B1	Patrícia	SAA	SAA	SAA
	B2	Dolly	SAA	Retinite Manchas escuras na área tapetal	Retinite Manchas escuras na área tapetal
	B3	Aninha	Cicatrizes retinianas difusas	Cicatrizes retinianas difusas	Regressão
	B4	Paola	SAA	SAA	SAA
	B5	Sofia	SAA	SAA	SAA
C Cadelas intactas 0,8 mg/Kg/dia	C1	Angélica	SAA	SAA	SAA
	C2	Robertinha	SAA	SAA	SAA
	C3	Gissandra	SAA	SAA	SAA
	C4	Raquel	SAA	SAA	SAA
	C5	Mariazinha	Cicatrizes retinianas pequenas e difusas. Opacidade de humor vítreo. Precipitados ceráticos.	Cicatrizes retinianas pequenas e difusas. Opacidade de humor vítreo. Precipitados ceráticos.	Animal não avaliado.
D Cadelas castradas 0,8 mg/Kg/dia	D1	Nalla	SAA	SAA	SAA
	D2	Mãezinha	SAA	SAA	Retinite Pontos escuros, pequenos e múltiplos na área tapetal.
	D3	Pitty	SAA	SAA	SAA
	D4	Juliana	SAA	SAA	SAA
	D5	Flor	SAA	SAA	Retinite Pontos escuros, pequenos e múltiplos na área tapetal.

SAA = Sem alterações aparentes

7.4.6 - Bioquímica:

Foram feitas no Laboratório de Análises Clínicas (EV/UFMG) as seguintes análises bioquímicas: ALT, AST, GGT, bilirrubina total, bilirrubinas direta e indireta, fosfatase alcalina, uréia, creatinina cálcio e colesterol, a cada 10 dias, pelo período de 120 dias, totalizando 12 coletas.

Entretanto, após T09, foram retirados dois animais do experimento devido ao desenvolvimento de piometra. O número de animais com piometra aumentou sucessivamente até o fim do experimento. Por esse motivo, foram avaliados estatisticamente apenas os dados balanceados de bioquímica de T0 a T08*.

* *Vide Análise Estatística, página 09.*

◆ ALT (Alanina Aminotransferase)

Os valores médios de ALT de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 01).

Tabela 01 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de ALT (Alanina Aminotransferase) de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	60,00	6,87	63,10	15,97	67,80	17,60	62,40	10,89
T01	61,80 Aab	6,98	64,20 Aa	16,30	73,40 Aa	16,71	59,40 Aa	11,63
T02	51,60 Abc	13,26	65,00 Aa	18,06	65,20 Aabc	12,25	65,00 Aa	3,24
T03	30,60 Ad	19,19	34,00 Abc	10,41	50,25 Acd	19,82	41,60 Ab	13,50
T04	34,60 BCd	7,33	31,20 Cc	5,76	47,00 Ad	3,53	40,60 ABb	3,71
T05	64,80 Aab	17,56	55,00 Aa	14,50	63,50 Aabc	7,40	64,40 Aa	10,31
T06	71,60 Aa	8,32	56,80 Ba	14,25	68,75 ABab	4,49	65,80 ABa	5,49
T07	65,60 Aa	6,54	62,20 Aa	10,77	62,25 Aabc	2,48	68,00 Aa	6,00
T08	47,80 Ac	8,01	49,20 Aa	10,47	55,50 Abcd	1,08	57,80 Aa	6,83

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0 – 110 (U/L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ **AST (Aspartato Aminotransferase)**

Os valores médios de AST de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 02).

Tabela 02 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de AST (Aspartato Aminotransferase) de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	39,00	12,20	38,30	6,18	34,90	9,03	36,00	7,95
T01	39,40 Acd	12,93	38,40 Ac	5,12	35,20 Ae	9,44	35,20 Ad	7,91
T02	35,80 Ad	14,20	35,40 Ac	10,06	32,80 Ae	6,41	42,00 Abcd	7,81
T03	37,60 Acd	9,09	38,20 Ac	7,22	46,75 Acd	11,49	47,20 Abc	9,31
T04	60,60 Aa	8,47	56,60 Aab	15,17	64,50 Aab	9,01	63,80 Aa	5,80
T05	39,00 Acd	9,59	37,60 Ac	4,87	39,50 Ade	5,89	37,80 Acd	5,49
T06	44,80 Abc	6,14	42,40 Ac	5,89	51,75 Abc	10,61	45,20 Abc	7,69
T07	53,20 Bab	12,37	64,00 ABa	21,00	78,75 Aa	3,89	52,20 Ba	8,89
T08	49,40 ABab	9,68	45,20 Bbc	7,59	54,00 ABbc	6,02	60,00 Aa	8,86

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0 – 100 (U/L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ **GGT (Gama Glutamil-transferase)**

Os valores médios de GGT de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 03).

Tabela 03 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de GGT (Gama Glutamil-transferase) de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	2,60	1,39	3,10	2,80	3,90	1,87	4,70	2,66
T01	2,52 Ab	1,36	3,12 Ab	2,89	3,60 Ab	1,67	4,60 Aa	2,60
T02	3,16 Bb	1,63	3,86 ABb	0,97	5,80 Aab	2,28	4,92 ABa	2,24
T03	3,84 Ab	3,55	3,92 Ab	2,52	4,70 Ab	2,82	5,00 Aa	1,87
T04	6,28 ABab	5,84	4,26 Bb	2,13	10,75 Aa	4,76	6,60 ABa	2,88
T05	6,00 ABab	4,84	2,60 Bb	1,34	11,00 Aa	1,58	8,40 Aa	4,82
T06	20,00 Aa	12,46	12,00 ABa	5,78	7,25 Bab	2,58	6,80 Ba	3,70
T07	18,40 Aa	14,63	7,80 Aab	7,69	7,75 Aab	6,33	5,02 Aa	1,89
T08	9,44 Aab	8,45	2,80 Ab	2,04	5,00 Ab	1,58	5,20 Aa	4,32

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0 – 25 (U/L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com P<0,05.

◆ BT (Bilirrubina Total)

Foram observadas pequenas elevações nos valores médios de BT nos tempos 01, 02 e 03 do grupo A; tempos 02, 03 e 04 do grupo C e tempos 02, 03 e 07 do grupo D. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 04).

Tabela 04 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de BT (Bilirrubina Total) de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,56	0,41	0,43	0,19	0,39	0,13	0,47	0,21
T01	0,55 Aab	0,12	0,41 ABa	0,18	0,33 Babc	0,09	0,45 ABa	0,19
T02	0,56 Aab	0,42	0,20 Aa	0,06	0,65 Aa	0,42	0,79 Aa	0,64
T03	0,78 Aa	0,42	0,28 Aa	0,08	0,66 Aa	0,42	0,76 Aa	0,72
T04	0,23 Abc	0,09	0,34 Aa	0,17	0,51 Aab	0,33	0,37 Aa	0,17
T05	0,21 Ac	0,20	0,20 Aa	0,15	0,20 Ac	0,07	0,32 Aa	0,26
T06	0,49 Aabc	0,21	0,24 Aa	0,15	0,41 Aabc	0,15	0,46 Aa	0,19
T07	0,47 ABabc	0,22	0,22 Ba	0,07	0,22 Bbc	0,04	0,56 Aa	0,45
T08	0,31 Abbc	0,09	0,19 Ba	0,05	0,35 Aabc	0,11	0,44 Aa	0,15

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0,1 – 0,5 (□G/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ **BD (Bilirrubina direta)**

Foram observadas pequenas elevações nos valores médios de BD nos tempos 01 a 08 do grupo A; tempos 01 a 04 do grupo B; tempos 01, 02, 03, 04, 06 e 08 do grupo C e tempos 01 a 08 do grupo D. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 05).

Tabela 05 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de BD (Bilirrubina Direta) de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,24	0,14	0,40	0,32	0,23	0,09	0,40	0,22
T01	0,22 Ab	0,12	0,45 Aa	0,39	0,20 Aabc	0,10	0,38 Aab	0,21
T02	0,44 Aab	0,40	0,13 Aabc	0,05	0,41 Aab	0,40	0,69 Aab	0,43
T03	0,56 Aa	0,32	0,22 Aabc	0,13	0,49 Aa	0,40	0,62 Aa	0,48
T04	0,14 Ab	0,05	0,26 Aab	0,18	0,44 Aa	0,36	0,27 Aab	0,15
T05	0,13 Ab	0,11	0,10 Aabc	0,08	0,08 Abc	0,02	0,13 Ab	0,07
T06	0,20 Ab	0,15	0,11 Aabc	0,09	0,15 Aabc	0,04	0,24 Aab	0,23
T07	0,19 Ab	0,15	0,08 Ac	0,06	0,07 Ac	0,01	0,19 Aab	0,09
T08	0,16 ABb	0,08	0,10 Bbc	0,09	0,22 Aabc	0,08	0,27 Aab	0,05

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0,06 – 0,12 (mg/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ **BI (Bilirrubina indireta)**

Os valores médios de BI de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 06).

Tabela 06 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de BI (Bilirrubina Indireta) de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,32	0,21	0,03	0,02	0,16	0,08	0,07	0,06
T01	0,32 Aa	0,22	0,33 ABa	0,30	0,17 ABb	0,13	0,09 Bb	0,07
T02	0,12 ABabc	0,03	0,07 Bab	0,03	0,22 Aab	0,15	0,20 Aab	0,10
T03	0,22 Aba	0,13	0,06 Ab	0,05	0,16 Aab	0,10	0,15 Aab	0,14
T04	0,09 Abc	0,06	0,08 Aab	0,02	0,09 Ab	0,05	0,10 Aab	0,07
T05	0,14 Ac	0,08	0,14 Ab	0,10	0,11 Aab	0,05	0,20 Aab	0,19
T06	0,29 Aa	0,14	0,13 Aab	0,11	0,25 Aa	0,11	0,22 Aab	0,17
T07	0,27 Aa	0,13	0,15 Aab	0,07	0,15 Aab	0,05	0,37 Aa	0,36
T08	0,15 Aabc	0,07	0,09 Aab	0,03	0,13 Aab	0,04	0,16 Aab	0,11

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0,01 – 0,49 (mg/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com P<0,05.

◆ FOSFATASE ALCALINA

Os valores médios de Fosfatase Alcalina de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 07).

Tabela 07 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de Fosfatase Alcalina de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	24,90	12,54	23,80	4,56	35,70	3,27	36,20	16,89
T01	25,00 Bcd	12,82	24,80 Bbc	4,54	33,00 ABa	3,16	38,60 Aa	9,68
T02	19,20 Bd	14,63	22,60 ABbc	3,20	43,60 Aa	33,14	32,20 ABa	15,20
T03	22,20 Bd	13,51	25,40 ABbc	12,89	38,50 Aa	7,08	39,40 ABa	26,45
T04	34,00 Abc	18,97	34,60 Aab	14,01	33,50 Aa	11,23	33,40 Aa	22,61
T05	36,00 Ab	16,44	33,80 Aab	4,08	45,75 Aa	9,60	42,60 Aa	34,88
T06	42,00 Aab	12,40	40,60 Aa	21,85	39,00 Aa	3,93	40,80 Aa	12,02
T07	55,00 Aa	17,13	24,20 Bbc	5,76	37,25 ABa	4,60	41,20 ABa	23,31
T08	19,00 Bd	8,63	21,80 Bc	7,98	33,50 Aa	5,02	37,40 Aa	12,13

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 20 – 156 (U/L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com P<0,05.

◆ URÉIA

Foram observadas elevações nos valores médios de uréia nos tempos 05 a 08 do grupo B e tempo 08 do grupo C. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 08).

Tabela 08 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de Uréia de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	30,00	9,87	29,00	10,67	31,90	9,41	25,50	7,56
T01	29,00 Ac	9,61	27,00 Ac	9,38	26,80 Ac	8,72	23,60 Aa	6,73
T02	50,20 Aab	18,79	28,60 Ac	7,76	54,20 Aab	21,47	45,00 Aa	33,60
T03	42,20 Aab	5,40	41,00 Abc	11,97	40,75 Abc	12,85	42,80 Aa	18,18
T04	25,60 Ac	3,64	53,40 Ac	63,27	33,00 Abc	5,52	40,20 Aa	10,42
T05	39,40 Ab	8,14	61,80 Abc	43,45	36,75 Abc	9,80	38,00 Aa	3,46
T06	53,60 Aab	13,31	187,38 Aab	139,20	52,75 Aab	18,99	56,80 Aa	18,53
T07	55,60 Aa	9,23	71,80 Aab	47,46	51,50 Aab	14,15	40,00 Aa	8,39
T08	53,00 Aa	4,84	74,80 Aab	53,19	107,50 Aa	102,00	51,20 Aa	2,94

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 20 – 56 (mg/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ CREATININA

Foram observadas pequenas elevações nos valores médios de creatinina no tempo 07 do grupo A; nos tempos 04, 07 e 08 do grupo B e nos tempos 07 e 08 do grupo C. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 09).

Tabela 09 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de Creatinina de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,60	0,15	0,74	0,32	0,60	0,28	0,60	0,31
T01	0,62 Ad	0,16	0,78 Ab	0,38	0,62 Ac	0,26	0,50 Ac	0,29
T02	1,32 Aab	0,26	1,42 Aab	0,17	1,46 Aab	0,39	1,48 Aa	0,34
T03	1,46 Aa	0,18	1,46 Aab	0,31	1,02 Bbc	0,10	0,94 Bb	0,23
T04	1,36 Aab	0,11	2,18 Aa	1,6	1,37 Ab	0,33	1,44 Aa	0,21
T05	1,00 Ac	0,28	1,50 Aab	0,79	1,25 Ab	0,19	1,26 Aa	0,20
T06	1,08 Bbc	0,26	1,38 Aab	0,17	1,32 ABb	0,17	1,32 ABa	0,20
T07	1,70 ABa	0,15	2,28 Aa	0,76	1,70 ABab	0,36	1,44 Ba	0,19
T08	1,48 Aa	0,38	1,68 Aab	1,18	2,92 Aa	2,87	1,34 Aa	0,21

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0,5 – 1,5 (mg/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ CÁLCIO

Os valores médios de cálcio de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 10).

Tabela 10 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de Cálcio de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	11,00	0,65	9,80	4,10	11,28	0,41	10,89	0,67
T01	11,02	0,67	9,20	4,19	11,34	0,42	10,84	0,66
T02	9,60	1,17	10,34	0,27	10,30	0,33	10,42	0,38
T03	10,82	0,92	10,52	0,30	10,62	1,27	10,22	0,64
T04	9,50	0,38	10,30	1,12	9,12	0,94	9,24	0,48
T05	10,40	0,37	10,40	0,39	10,32	0,19	10,16	0,41
T06	9,70	0,57	10,22	0,20	7,67	4,08	10,98	3,17
T07	10,06	0,55	10,52	0,26	10,22	0,36	10,18	0,33
T08	9,34	0,69	9,84	0,44	11,32	2,76	9,84	0,45

NÃO – PARAMÉTRICO: Teste de Kruskal – Wallis

Valor do teste = 68,17 (p = 0,05) = Não há interação.

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 9,1 – 11,7 (mg/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ COLESTEROL

Foram observadas elevações nos valores médios de colesterol nos tempos 07 e 08 do grupo A; nos tempos 01, 07 e 08 do grupo B; nos tempos 02, 03, 04, 06, 07 e 08 do grupo C e nos tempos 07 e 08 do grupo D. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 11).

Tabela 11 – Bioquímica. Valores médios e respectivos desvios padrões de Colesterol de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	190,00	78,00	303,90	187,00	240,10	99,10	130,40	41,89
T01	196,60 Bc	61,12	389,40 Aa	175,28	243,20 Bc	99,22	127,40 Bc	37,64
T02	192,00 Bc	80,24	187,20 Bc	78,54	344,40 Aab	135,22	241,40 ABb	82,00
T03	256,60 Ab	58,51	247,60 Abc	42,53	285,00 Abc	95,06	250,00 Ab	66,62
T04	256,40 Ab	56,05	238,40 Abc	78,29	288,25 Abc	77,68	222,60 Ab	47,79
T05	237,40 Ab	49,67	236,40 Abc	37,26	269,50 Ac	80,41	231,60 Ab	54,85
T06	247,60 Ab	47,19	252,00 Abc	41,09	290,25 Abc	77,09	233,80 Ab	41,60
T07	303,60 Aa	66,72	317,40 Aab	37,48	382,00 Aa	103,33	323,40 Aa	74,62
T08	320,20 Aa	56,97	290,40 Aabc	41,22	355,75 Aab	88,89	304,80 Aa	44,09

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 135 – 278 (mg/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

7.4.7 - Hemograma:

Foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas (EV/UFGM) hemogramas completos a cada 10 dias, pelo período de 120 dias, totalizando 12 coletas.

Entretanto, após T09, foram retirados dois animais do experimento devido ao desenvolvimento de piometra. O número de animais com piometra aumentou sucessivamente até o fim do experimento. Por esse motivo, foram avaliados estatisticamente apenas os dados balanceados de hemograma de T0 a T08*.

* Vide Análise Estatística, página 09.

◆ HEMÁCIAS

Os valores médios de hemácias de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 12).

Tabela 12 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Hemácias de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	6,93	0,89	6,53	0,71	7,16	0,99	6,52	1,25
T01	6,95 Aab	1,16	6,54 Aa	0,59	7,29 Aa	1,14	6,50 Aa	0,74
T02	6,55 Ab	0,88	6,39 Aa	0,73	7,16 Aa	0,97	6,39 Aa	0,72
T03	6,66 Aab	0,93	6,51 Aa	0,30	6,65 Aa	1,04	6,52 Aa	1,23
T04	6,81 Aab	0,75	6,50 Aa	0,81	6,70 Aa	1,14	6,72 Aa	0,93
T05	7,14 Aa	1,16	6,53 Aa	0,72	6,88 Aa	1,34	6,80 Aa	1,29
T06	6,93 Aab	0,88	6,50 Aa	0,77	6,87 Aa	0,89	6,86 Aa	0,95
T07	6,78 Aab	0,78	6,26 Aa	0,84	7,04 Aa	0,53	6,83 Aa	0,82
T08	6,70 Aab	0,92	6,24 Aa	1,14	7,01 Aa	0,54	6,68 Aa	0,89

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 5,5 – 8,5 ($\times 10^6$ céls/ μ L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ HEMOGLOBINA

Os valores médios de hemoglobina de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 13).

Tabela 13 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Hemoglobina de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	15,44	1,58	15,36	1,20	16,18	2,80	14,96	3,20
T01	15,56 Aa	2,54	14,78 Aab	1,55	16,06 Aa	2,96	14,94 Aa	2,24
T02	14,72 Aa	1,52	14,50 Aab	1,57	16,18 Aa	2,62	14,50 Aa	2,07
T03	15,40 Aa	1,80	14,16 Ab	0,84	14,68 Aa	2,18	14,96 Aa	3,17
T04	15,26 Aa	1,48	14,86 Aab	1,73	14,57 Aa	2,27	15,14 Aa	2,45
T05	15,84 Aa	1,99	15,36 Aa	1,15	14,95 Aa	2,62	15,26 Aa	3,21
T06	15,44 Aa	1,56	15,22 Aa	1,44	14,97 Aa	1,75	15,38 Aa	2,39
T07	15,26 Aa	1,33	14,72 Aab	1,98	15,32 Aa	1,33	15,22 Aa	1,81
T08	15,34 Aa	2,15	14,60 Aab	2,13	15,25 Aa	1,81	14,82 Aa	2,12

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 12 – 18 (g/dL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ VOLUME GLOBULAR

Os valores médios de volume globular de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 14).

Tabela 14 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Volume Globular de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	47,54	6,09	45,10	4,97	50,36	7,30	45,10	7,89
T01	49,46 Aa	8,65	47,06 Aab	4,54	50,52 Aa	7,98	46,90 Aa	5,41
T02	47,16 Aa	5,92	47,78 Aa	5,90	50,36 Aa	6,99	46,44 Aa	6,54
T03	46,24 Aa	5,28	45,24 Aab	2,70	45,56 Aa	6,34	45,10 Aa	8,82
T04	47,68 Aa	4,98	45,24 Aab	5,55	44,62 Aa	6,51	45,96 Aa	6,90
T05	48,64 Aa	6,42	45,10 Aab	4,98	45,60 Aa	7,76	46,18 Aa	9,11
T06	47,54 Aa	5,07	44,86 Aab	5,25	45,75 Aa	4,80	46,70 Aa	6,53
T07	46,66 Aa	4,44	43,76 Ab	5,60	47,32 Aa	3,49	46,70 Aa	5,61
T08	47,54 Aa	5,74	45,32 Aab	7,09	47,87 Aa	5,28	45,92 Aa	6,15

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 37,0 – 55,0 (%)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ PLAQUETAS

Foram observadas pequenas alterações nos valores médios de plaquetas no tempo 01 do grupo A; nos tempos 04 a 07 do grupo B e no tempo 08 do grupo C. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 15).

Tabela 15 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Plaquetas de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	288,80	99,00	480,20	180,90	345,00	168,90	391,00	178,30
T01	166,20 Bb	43,55	414,20 Aab	220,91	369,20 Abc	137,41	381,60 Aa	91,47
T02	281,40 Aa	103,39	364,80 Ab	201,08	345,00 Ac	169,83	436,40 Aa	156,25
T03	352,60 Aa	120,20	452,60 Aabab	162,34	380,20 Abc	200,57	391,00 Aa	180,53
T04	338,20 Aa	145,96	504,80 Aab	190,68	351,00 Abc	144,39	389,60 Aa	73,95
T05	270,20 Aa	149,28	505,20 Aab	193,99	388,00 Abc	187,00	448,40 Aa	215,57
T06	288,80 Aa	123,82	501,00 Aab	187,60	416,00 Abc	152,13	466,40 Aa	152,23
T07	299,60 Ba	110,66	539,80 Aa	278,17	475,25 ABab	122,41	468,80 ABa	110,18
T08	265,20 Ba	128,25	490,80 Aab	214,38	541,50 Aa	107,53	417,20 ABa	100,17

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 175 – 500 ($\times 10^3$ células/ μ L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ LEUCÓCITOS TOTAIS

Foram observadas elevações nos valores médios de leucócitos totais nos tempos 01, 02 e 07 do grupo B e no tempo 02 do grupo D. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 16).

Tabela 16 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Leucócitos Totais de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A Intactas 0,5mg/Kg/dia		Grupo B Castradas 0,5mg/Kg/dia		Grupo C Intactas 0,8mg/Kg/dia		Grupo D Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	13.614,00	4.040,04	16.260,00	2.454,18	15.394,00	4.289,00	15.258,00	3.337,89
T01	14.022,80 Aa	9.144,06	22.260,00 Aab	6.163,84	14.820,00 Aab	5.616,67	13.040,00 Abc	3.874,66
T02	13.262,34 Aa	8.232,88	22.920,00 Aa	6.070,99	15.394,00 Aa	4.289,36	18.540,00 Aa	6.268,81
T03	11.203,76 Aa	7.238,68	16.360,00 Ac	2.678,24	11.858,00 Ab	3.939,00	15.258,00 Aab	3.334,56
T04	14.088,00 Aa	4.629,76	16.300,00 Ac	2.150,58	13.205,00 Aab	2.430,00	13.864,00 Abc	2.829,74
T05	12.566,00 Aa	3.395,43	16.260,00 Ac	2.454,18	13.075,00 Aab	3.440,47	10.568,00 Ac	3.255,87
T06	13.614,00 Aa	4.040,04	16.700,00 Ac	1.780,44	13.975,00 Aab	2.812,80	12.068,00 Abc	3.223,02
T07	14.678,00 Aa	4.788,15	17.980,00 Abc	2.190,20	14.975,00 Aab	2.317,73	12.866,00 Abc	3.415,15
T08	14.068,00 Aa	3.897,45	14.280,00 Ac	909,39	13.325,00 Aab	3.301,04	12.548,00 Abc	3.695,47

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 6.000 – 17.000 (cél/s/μL)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ BASTONETES

Os valores médios de bastonetes de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 17).

Tabela 17 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Bastonetes de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,00	0,00	0,00	0,00	80,20	89,00	20,00	22,23
T01	0,00	0,00	29,80	66,63	0,00	0,00	37,60	51,66
T02	0,00	0,00	0,00	0,00	80,20	136,85	0,00	0,00
T03	0,00	0,00	0,00	0,00	49,60	110,90	20,00	44,72
T04	36,40	81,39	0,00	0,00	58,25	60,57	0,00	0,00
T05	0,00	0,00	0,00	0,00	24,00	41,56	12,00	26,83
T06	0,00	0,00	0,00	0,00	25,50	44,16	18,20	40,69
T07	0,0	0,00	37,40	83,62	0,00	0,00	0,00	0,00
T08	34,60	77,36	87,00	79,74	25,00	43,30	72,80	114,61

NÃO – PARAMÉTRICO: Teste de Kruskal – Wallis

Valor do teste = 17,01 (p = 0,05) = Não há interação.

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 0 – 300 (célis/ μ L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ SEGMENTADOS

Foram observadas pequenas elevações nos valores médios de segmentados apenas no grupo B, nos tempos 01, 02, 03, 05, 06 e 07. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 18).

Tabela 18 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Segmentados de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	8.090,20	3.180,53	11.721,80	2.450,98	11.110,20	3289,00	11.260,00	1.746,61
T01	10.390,40 Aa	5.215,83	14.947,60 Aa	3.957,53	11.027,00 Aa	5.213,39	9.392,80 Aabc	2.543,01
T02	9.060,20 Aab	2.269,64	11.823,20 Aab	6.140,24	11.110,20 Aa	3285,90	11.467,20 Aa	1.780,05
T03	7.603,20 Ab	3.126,52	11.788,80 Aab	2.128,14	8.580,00 Aa	3.482,40	11.260,00 Aa	1.735,34
T04	8.211,60 Aab	4.041,20	10.939,20 Aab	2.385,59	9.054,25 Aa	2.154,39	10.061,20 Aab	1.882,65
T05	7.219,60 Bab	2.889,25	11.721,80 Aab	2.449,76	8.709,50 ABa	2.412,37	7.356,40 Bc	2.027,16
T06	8.090,20 Aab	3.182,31	11.973,80 Aab	1.552,72	9.536,00 Aa	1.689,15	8.479,00 Abc	2.179,62
T07	8.477,40 Bab	2.904,06	13.105,80 Aab	1.556,65	10.506,25 ABa	1.056,16	9.078,00 Bbc	2.494,56
T08	9.490,20 Aab	2.822,38	10.170,60 Ab	1.183,37	9.298,00 Aa	2.572,61	8.584,40 Abc	2.262,45

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 3.000 – 11.500 (célis/ μ L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ EOSINÓFILOS

Foram observadas elevações nos valores médios de eosinófilos no tempo 07 do grupo A; nos tempos 01, 02, 04, 06, 07 e 08 do grupo B; no tempo 08 do grupo C e nos tempos 01, 02 e 04 do grupo D. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 19).

Tabela 19 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Eosinófilos de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	994,00	392,30	1.089,60	580,74	725,40	719,10	976,40	817,43
T01	379,60 Bd	266,19	2.749,40 Aa	2.104,78	862,80 ABab	763,51	1.276,00 ABa	881,91
T02	585,60 Bbcd	349,02	2.386,80 Aa	1.587,53	725,40 Bb	723,90	1.521,60 ABab	635,00
T03	522,40 Acd	368,06	800,60 Ab	350,60	854,60 Aab	686,41	976,40 Aab	817,43
T04	940,00 Aabc	354,88	1.477,60 Aab	687,95	838,00 Aab	614,72	1.310,80 Aab	718,73
T05	698,20 Abcd	271,20	1.089,60 Ab	582,64	768,00 Aab	541,01	811,20 Aab	501,43
T06	994,00 Aab	394,17	1.406,20 Aab	584,27	982,00 Aab	568,09	927,80 Aab	488,60
T07	1.550,60 Aa	755,79	1.573,60 Aab	758,17	1.111,50 Aab	558,69	751,20 Ab	607,00
T08	768,80 Abcd	654,02	1.391,20 Aab	633,84	1.490,00 Aa	897,25	831,80 Aab	386,62

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 100 – 1.250 (célis/ μ L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ BASÓFILOS

Os valores médios de basófilos de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos, de T0 a T08 (Tab. 20).

Tabela 20 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Basófilos de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	52,80	51,00	30,20	28,90	0,00	0,00	99,80	100,97
T01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
T02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
T03	71,20	159,20	151,40	163,27	17,60	39,35	109,80	167,21
T04	37,60	84,07	36,80	82,28	97,00	60,90	0,00	0,00
T05	0,00	0,00	30,20	67,52	0,00	0,00	34,60	77,36
T06	52,80	77,63	36,80	82,28	70,75	76,06	62,00	87,01
T07	91,40	156,76	109,00	161,03	153,50	207,28	100,60	160,86
T08	18,80	42,03	60,00	134,16	135,00	94,79	24,60	55,00

NÃO – PARAMÉTRICO: Teste de Kruskal – Wallis

Valor do teste = 24,69 (p = 0,05) = Não há interação.

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): raros

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ LINFÓCITOS

Foi observada uma pequenas elevação nos valores médios de linfócitos apenas no tempo 02 do grupo A. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 21).

Tabela 21 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Linfócitos de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	3.799,60	3.460,09	2.373,20	1.275,58	2.143,40	1.060,90	1.733,40	681,49
T01	4.576,69 Aa	4.575,60	2.743,80 Aa	865,64	1.977,60 ABab	923,48	1.258,20 Ba	759,54
T02	5.363,25 Aa	4.623,80	2.522,00 Aa	544,02	2.143,40 Aab	1.069,98	1.945,00 Aa	822,50
T03	3.902,20 Aab	3.586,19	2.626,00 Aa	906,40	1.604,20 Ab	529,07	1.733,40 Aa	682,72
T04	3.868,90 Aab	3.830,40	2.457,40 Aa	902,71	2.189,75 Aab	436,59	1.641,60 Aa	660,65
T05	3.906,00 Aab	3.765,71	2.373,20 Aa	1.265,58	2.881,00 Aa	919,77	1.764,00 Aa	1.289,32
T06	3.799,60 Aab	3.460,92	2.184,60 Aa	1.143,62	2.567,25 Aa	616,53	1.836,80 Aa	1.184,83
T07	3.766,80 Aab	3.478,40	2.004,60 Aa	777,86	2.061,50 Aab	811,32	2.126,80 Aa	1.567,02
T08	2.548,20 Ab	1.257,29	2.012,00 Aa	1.058,19	1.557,25 Ab	425,69	1.622,60 Aa	612,10

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 1.000 – 4.800 (célis/ μ L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ MONÓCITOS

Foram observadas pequenas elevações nos valores médios de monócitos no tempo 01 do grupo A; nos tempos 02, 03 e 04 do grupo B e no tempo 02 do grupo D. Os demais tempos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 22).

Tabela 22 – Hemograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Monócitos de todos os grupos, de T0 a T08.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	677,40	320,00	1.045,20	824,56	1.335,00	885,31	1.158,40	765,87
T01	1.474,40 Aa	523,91	1.789,40 Aa	739,77	952,60 Aab	246,63	1.075,40 Aab	626,34
T02	1.335,80 Aab	653,96	1.686,00 Aa	619,85	1.335,00 Aa	856,66	1.606,20 Aa	682,55
T03	870,80 Abc	151,63	993,20 Aa	330,66	752,20 Aab	448,38	1.158,40 Aab	777,96
T04	1.032,00 Aabc	624,11	1.389,00 Aa	838,77	967,75 Aab	348,05	850,40 Ab	133,78
T05	742,40 Ac	381,19	1.045,20 Aa	939,20	692,50 Ab	293,55	589,80 Ab	376,06
T06	677,40 Ac	328,91	1.098,60 Aa	634,58	793,50 Aab	394,39	744,00 Ab	80,77
T07	791,80 Ac	272,24	1.149,60 Aa	375,39	1.142,25 Aab	340,14	809,20 Ab	348,36
T08	1.007,20 Aabc	441,10	1.029,40 Aa	737,86	819,75 Aab	310,11	1.152,00 Aab	213,49

Valores de referência para cães adultos (Kaneko et al., 1997): 150 – 1.350 (célis/ μ L)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

7.4.8 - Mielograma:

Foram feitas coletas para os exames de mielograma no Laboratório de Análises Clínicas (EV/UFMG) em T0, T06 e T12.

◆ CELULARIDADE

Os valores médios da celularidade de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos em T0, T06 e T12 (Tab. 23).

Tabela 23 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Celularidade de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	63,00	9,74	67,00	11,51	68,75	10,82	69,00	10,89
T06	60,00	12,74	69,00	10,83	62,50	12,50	69,00	10,83
T12	67,00	15,65	65,00	13,69	65,00	10,86	69,00	10,83

NÃO – PARAMÉTRICO: Teste de Kruskal – Wallis

Valor do teste = 7,58 (p = 0,05) = Não há interação.

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 25 - 75%

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ MEGACARIÓCITOS

Os valores médios de megacariócitos de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos em T0, T06 e T12 (Tab. 24).

Tabela 24 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Megacariócitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	8,80 Aa	2,04	8,00 Aa	2,00	10,25 Aa	1,47	8,60 Aa	1,51
T06	11,20 Aa	5,58	9,60 Aa	2,40	8,25 Aa	1,08	7,60 Aa	1,34
T12	10,73 Aa	5,53	10,20 Aa	3,42	9,06 Aa	1,73	7,40 Aa	2,19

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0 – 20 (x 10)

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ PROPORÇÃO MIELÓIDE: ERITRÓIDE (M:E)

Foram observados pequenos aumentos nos valores médios de proporção mielóide e eritróide em T06 e T12 dos grupos A e B e T12 do grupo C. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 25).

Tabela 25 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de M:E de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	1,44 Aa	0,90	1,11 Ab	0,14	1,20 Ab	0,22	1,69 Aa	0,50
T06	1,84 Ba	0,57	2,72 Aa	0,97	1,38 Bb	0,22	1,36 Ba	0,18
T12	1,85 Aa	0,57	2,55 Aa	1,61	2,08 Aa	0,70	1,61 Aa	0,18

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0,9 – 1,76

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com P<0,05.

◆ MIELOBLASTOS

Foram observados pequenos aumentos nos valores médios de mieloblastos em T12 dos grupos A, B e C. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 26).

Tabela 26 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Mieloblastos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,81 ABb	0,21	0,59 BCb	0,38	0,93 Aa	0,09	0,48 Ca	0,17
T06	0,48 Bc	0,29	1,08 Aab	0,38	0,52 Ba	0,11	0,61 Ba	0,27
T12	1,42 Aa	0,18	1,62 Aa	0,53	1,15 Aa	0,66	0,92 Aa	0,75

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0,4 – 1,1

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com P<0,05.

◆ PROMIELÓCITOS

Foi observado um pequeno aumento no valor médio de promielócitos em T12 do grupo B. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 27).

Tabela 27 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Promielócitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	1,38 Aa	0,57	1,15 Ab	0,55	1,74 Aa	0,27	1,94 Aa	0,93
T06	1,11 Aa	0,53	1,44 Ab	0,58	1,08 Aa	0,51	1,22 Aa	0,40
T12	1,93 Aa	0,47	2,67 Aa	0,57	2,09 Aa	0,52	2,06 Aa	1,17

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 1,1 – 2,3

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ MIELÓCITOS

Foi observado um pequeno aumento no valor médio de mielócitos em T12 do grupo B. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 28).

Tabela 28 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Mielócitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	4,24 Aa	1,81	3,52 Ab	2,83	4,48 Aa	2,46	5,04 Aa	2,17
T06	4,80 Aa	1,54	4,98 Aab	1,48	3,70 Aa	0,99	4,31 Aa	0,91
T12	5,05 Aa	0,66	6,21 Aa	3,53	3,66 Aa	0,84	4,88 Aa	2,00

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 3,1 – 6,1

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ METAMIELÓCITOS

Foi observado um pequeno aumento no valor médio de metamielócitos em T12 do grupo B. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 29).

Tabela 29 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Metamielócitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	7,33 Aab	1,04	6,49 Ab	1,70	8,79 Aa	1,67	8,15 Aa	3,69
T06	5,78 Ab	1,85	7,56 Aab	1,46	7,31 Aa	1,86	6,61 Aa	2,61
T12	8,03 Aa	1,99	9,92 Ab	2,84	6,76 Aa	1,38	8,85 Aa	3,15

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 5,3 – 8,8

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ NEUTRÓFILOS BASTONETES

Foram observados pequenos aumentos nos valores médios neutrófilos bastonetes em T12 dos grupos A e C, T06 e T12 do grupo B e T0 do grupo D. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 30).

Tabela 30 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Neutrófilos Bastonetes de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	14,21 Aa	4,77	15,59 Aa	5,53	15,94 Aa	3,01	13,75 Aa	1,52
T06	16,59 Aa	3,18	19,02 Aa	2,64	15,44 Aa	2,21	17,10 Aa	2,46
T12	17,59 Aa	2,73	18,73 Aa	2,54	19,74 Aa	4,94	17,13 Aa	3,79

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 12,7 – 17,2

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS

Foi observado um pequeno aumento no valor médio de neutrófilos segmentados em T06 do grupo B. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 31).

Tabela 31 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Neutrófilos Segmentados de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	19,31 Aa	7,53	14,12 Ac	2,51	16,78 Ab	2,33	17,54 Aa	3,27
T06	24,23 Aa	4,94	26,13 Aa	6,30	22,67 Aa	2,54	20,80 Aa	1,72
T12	21,90 Aa	2,34	20,84 Ab	6,43	24,01 Aa	2,18	21,15 Aa	3,49

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 13,8 – 24,2

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ EOSINÓFILOS

Foram observados pequenos aumentos nos valores médios de eosinófilos em T06 do grupo A e em T0, T06 e T12 do grupo B. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 32).

Tabela 32 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Eosinófilos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	4,26 Aa	1,81	7,47 Aa	3,64	2,96 Aa	0,96	5,09 Aa	3,27
T06	7,38 Aa	8,53	6,67 Aa	4,38	3,12 Aa	1,65	4,05 Aa	2,35
T12	3,15 Aa	2,10	7,19 Aa	7,07	3,86 Aa	1,50	3,54 Aa	2,35

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 1,8 – 5,6

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ BASÓFILOS

Foi observado um pequeno aumento no valor médio de basófilos em T12 do grupo C. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 33).

Tabela 33 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Basófilos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,16 Aa	0,07	0,36 Aa	0,22	0,33 Ab	0,19	0,23 Aa	0,22
T06	0,14 Aa	0,10	0,24 Aa	0,23	0,45 Aab	0,4	0,38 Aa	0,29
T12	0,34 Ba	0,26	0,45 Ba	0,33	1,13 Aa	0,60	0,40 Ba	0,22

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0 - 0,8

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ RUBRIBLASTOS

Foram observados pequenos aumentos nos valores médios de rubriblastos em T0 dos grupos C e D. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 34).

Tabela 34 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Rubriblastos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	1,08 Aa	0,75	0,95 Aa	0,51	1,16 Aa	0,42	1,48 Aa	1,44
T06	0,59 Aa	0,31	0,59 Aa	0,31	0,55 Ab	0,21	0,74 Aa	0,70
T12	0,64 Aa	0,26	0,90 Aa	0,87	0,81 Aab	0,24	0,67 Aa	0,34

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0,2 - 1,1

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ PRORRUBRÍCITOS

Foram observados aumentos nos valores médios de prorrubrícitos em T06 e T12 do grupo A, T0 e T12 do grupo B e D e T0, T06 e T12 do grupo C. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 35).

Tabela 35 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Prorrubricitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	4,12 Aa	3,38	2,97 Aa	0,81	3,86 Aa	1,36	2,74 Aa	1,70
T06	2,29 Aa	0,98	1,96 Ab	0,57	2,38 Ab	1,12	1,98 Aa	0,69
T12	2,40 Aa	1,00	2,58 Aab	1,51	2,51 Aab	0,29	2,95 Aa	0,94

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0,9 – 2,2

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ RUBRÍCITOS

Foram observados pequenos aumentos no valores médios de rubricitos em T0 do grupo C e T06 do grupo D. Os demais tempos e grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos (Tab. 36).

Tabela 36 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Rubricitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	24,57 Aa	9,53	24,84 Aa	4,70	26,82 Aa	2,99	21,17 Aa	4,40
T06	21,70 ABa	4,09	16,38 Ba	6,40	24,34 ABa	4,48	26,57 Aa	5,06
T12	21,31 Aa	4,53	17,00 Aa	8,05	20,32 Aa	8,00	22,00 Aa	1,36

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 15,5 – 25,1

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ METARRUBRÍCITOS

Os valores médios de metarrubricitos de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos em T0, T06 e T12 (Tab. 37).

Tabela 37 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Metarrubricitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	12,84 Aa	3,98	13,91 Aa	5,76	12,23 Aa	0,89	10,45 Aa	2,56
T06	9,65 Ab	1,82	8,19 Aa	1,97	12,50 Aa	1,41	11,39 Aa	3,81
T12	9,90 Ab	3,19	9,05 Aa	2,75	9,96 Ab	2,00	10,96 Aa	2,61

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 9,2 – 16,4

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ LINFÓCITOS

Os valores médios de linfócitos de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos em T0, T06 e T12 (Tab. 38).

Tabela 38 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Linfócitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	2,53 Aa	2,02	4,10 Aa	1,64	2,51 Ab	1,24	3,11 Aa	2,12
T06	4,35 Aa	3,67	3,36 Aa	3,24	3,44 Aa	0,70	2,59 Aa	0,93
T12	4,15 Aa	2,81	2,07 Aa	0,94	2,41 Ab	0,81	2,80 Aa	1,70

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 1,7 – 4,9

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ PLASMÓCITOS

Os valores médios de plasmócitos de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos em T0, T06 e T12 (Tab. 39).

Tabela 39 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Plasmócitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	1,26 Aa	0,98	1,51 Aa	0,87	0,93 Aa	0,62	1,97 Aa	1,36
T06	0,42 Aa	0,30	1,72 Aa	1,40	0,70 Aa	0,41	1,01 Aa	0,81
T12	1,20 Aa	0,67	1,60 Aa	1,38	1,15 Aa	0,35	1,15 Aa	0,85

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0,6 – 2,4

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

◆ MONÓCITOS

Os valores médios de monócitos de todos os grupos se encontraram dentro dos valores de referência para cães adultos nos em T0, T06 e T12 (Tab. 40).

Tabela 40 – Mielograma. Valores médios e respectivos desvios padrões de Monócitos de todos os grupos em T0, T06 e T12.

Tempo	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	Intactas 0,5mg/Kg/dia		Castradas 0,5mg/Kg/dia		Intactas 0,8mg/Kg/dia		Castradas 0,8mg/Kg/dia	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
T0	0,45	0,41	0,70	0,30	0,62	0,56	0,97	0,74
T06	0,48	0,35	0,57	0,47	0,76	0,72	1,31	0,96
T12	0,42	0,38	0,80	0,40	0,37	0,12	0,70	0,56

NÃO – PARAMÉTRICO: Teste de Kruskal – Wallis

Valor do teste = 9,73 (p = 0,05) = Não há interação.

Valores de referência para cães adultos (Harvey, 2001): 0,4 – 2,0

Médias seguidas das mesmas letras maiúsculas não diferem estatisticamente entre os grupos (linhas) e seguidas das mesmas letras minúsculas não diferem estatisticamente entre os tempos (colunas), submetidas à transformação logarítmica e à análise de variância e ao teste SNK, com $P < 0,05$.

8. DISCUSSÃO

Os tumores mamários são as neoplasias mais frequentes em cadelas e, ainda assim, os tratamentos empregados consistem basicamente na exérese tumoral e ovariohisterectomia, levando muitos animais a óbito devido à falta de recursos terapêuticos (Benjamin e Lee, 1999; Graham et al., 1999).

Na tentativa de aumentar a sobrevida no tratamento de cadelas com tumor de mama, espelha-se no emprego de terapias sistêmicas da medicina humana, como a hormonioterapia (Morris et al., 1993). Dentre os fármacos empregados, o Citrato de Tamoxifeno é o mais usado mundialmente há mais de 30 anos (Stearns e Gelmann, 1998; Jordan, 2006). O Tamoxifeno é um inibidor seletivo não esteroide do receptor de estrógeno, que possui um potente efeito anti-estrogênico na mama (Fisher, 1996; EBCTCG, 1998; Fisher, 1998; Stearns e Gelmann, 1998; Emens e Davidson, 2003; Tan-chiu et al., 2003). Por apresentar menos efeitos colaterais que a quimioterapia e custo mais baixo, pode se tornar também uma importante ferramenta no tratamento de tumores em cadelas.

Entretanto, os trabalhos utilizando Tamoxifeno na espécie canina são restritos, além de apresentarem efeitos colaterais graves provavelmente decorrentes de superdosagem (Morris et al., 1993).

Neste estudo, optou-se pela utilização do Tamoxifeno devido aos seus benefícios terapêuticos, baixo custo e emprego bem estabelecido na mulher.

A administração do Tamoxifeno em mulheres é feita por via oral, utilizando-se uma dose de 20mg/dia. Uma pequena proporção (6,3%) de mulheres tratadas com Tamoxifeno pode desenvolver sinais adversos, tais como: ondas de calor, corrimento vaginal, prurido vulvar, distúrbios urinários, cefaléia, intolerância gastrointestinal (náusea, vômito e diarreia), alterações dermatológicas, retenção de líquido, ansiedade, distúrbios sexuais, hipercalcemia, anormalidades hepáticas, alterações na contagem de células sanguíneas, arritmia cardíaca, fibrilação atrial, eventos cerebrovasculares e hipertrigliceridemia (Land et al., 2006; Veronesi et al., 2007). O aumento do risco de embolia pulmonar, trombose e obesidade (Lee et al., 2008) alterações oculares, como retinopatia cristalina, neurite óptica e depósitos corneanos

(Imperia et al., 1989; Pavlidis, 1992; Nouredin et al., 1993; Tang et al., 1997; Lazzaroni et al., 1998) e moderado aumento do risco de câncer endometrial (Hulka e Hall, 1993; Fisher, 1994; Cohen, 2004) também têm sido associados ao uso de Tamoxifeno.

Em medicina veterinária, a ação agonista do Tamoxifeno nos receptores de estrógeno em outros tecidos também provoca efeitos colaterais. No útero da cadela há aumento do número de receptores de estrógeno, seguido pelo aumento do número de receptores de progesterona devido a mecanismos de *feedback* hormonal. A progesterona atua na diminuição do aporte leucocitário e da contratilidade uterina, levando ao aumento do risco de contaminação bacteriana ascendente, desencadeando a piometra (Morris et al., 1993; Nascimento e Santos, 2003), observada no presente estudo em 40% dos animais do grupo A (cadelas intactas, menor dose) e 80% dos animais do grupo C (cadelas intactas, maior dose), avaliados ao final de 120 dias.

Após a ovariectomia, o coto uterino restante é também capaz de desenvolver piometra devido ao efeito agonista do Tamoxifeno nos receptores de estrógeno (Morris et al., 1993). Todavia, este diagnóstico não foi confirmado pela ultra-sonografia, embora 100% dos animais do grupo B (cadelas castradas, menor dose) e 60% dos animais do grupo D (cadelas castradas, maior dose) apresentavam secreção vaginal de aspecto purulento ou sanguinopurulento ao final de 120 dias.

O edema vulvar observado é decorrente da ação agonista do medicamento nos receptores hormonais genitais, simulando a ação do estrógeno como se o animal manifestasse os sinais de estro (Morris et al., 1993). Observou-se que com apenas 10 dias de administração do Tamoxifeno, 100% dos animais apresentaram edema de vulva.

Baseando-se em trabalhos anteriores (Morris et al., 1993; Baker, 1994), foram escolhidas as doses de 0,5 e 0,8mg/Kg/dia. É esperado que a dose menor apresente menos efeitos colaterais. Observou-se que um maior percentual (80%) de animais do grupo C (0,8 mg/Kg) desenvolveu piometra, em comparação ao grupo de animais intactos tratados com a dose menor (40%). Entretanto, não houve diferença entre os percentuais de sinais clínicos como edema de vulva,

descarga vaginal, vômito, diarreia ou inapetência entre os grupos castrados de menor (grupo B) e maior dose (grupo D).

Considerando que a administração do Tamoxifeno em animais com o útero preservado é de alto risco para desenvolvimento de piometra, um grave efeito colateral que pode colocar a vida do animal em risco (Dow, 1958; Schlafer e Gifford, 2008), sugere-se que este medicamento seja administrado exclusivamente em animais castrados. Dessa forma, como não foi observada diferença dos outros sinais avaliados induzidos pela administração do Tamoxifeno (entre os grupos castrados de maior e menor dose), sugere-se, para possíveis tentativas de tratamento de cadelas com tumor de mama, a utilização da dose maior, com o objetivo de aumentar as chances de sucesso terapêutico.

A ação agonista do Tamoxifeno no útero provoca, na mulher, efeitos colaterais relevantes, como endometrite e hiperplasia endometrial, considerada uma lesão pré-maligna, aumentando os riscos de desenvolvimento de carcinoma endometrial (Hulka e Hall, 1992; Cohen, 2004; Ganz e Land, 2008; Bland et al., 2009). Evidenciou-se que, assim como em mulheres, cadelas intactas tratadas com Tamoxifeno também apresentaram proliferação das células endometriais devido ao estímulo agonista nos receptores de estrógeno uterinos. Esses resultados são compatíveis com os observados por Morris (1993) e Baker (1994), sugerindo que a estimulação estrogênica pelo Tamoxifeno nas células uterinas das cadelas ocorre mesmo em doses reduzidas. O número de receptores estrogênicos aumenta em decorrência à estimulação hormonal, com conseqüente hiperplasia das células endometriais e aumento do número de receptores de progesterona (Morris et al., 1993). O nível sérico desse hormônio permanece inalterado, mas como o número de receptores encontra-se aumentado, ocorre diminuição do aporte leucocitário ao útero e redução da contratilidade uterina. Este processo promove a redução da defesa imunitária do órgão e facilita a infecção bacteriana ascendente, causada principalmente por *Escherichia coli*, o que desencadeia a piometra (Nascimento e Santos, 2003).

Metaplasia é a transformação de um tipo de tecido adulto, epitelial ou mesenquimal, em outro da mesma linhagem. Consiste em um processo adaptativo que surge em resposta a várias agressões e é considerada potencialmente uma lesão pré-maligna (Filho, 2004). Observou-se que três animais dos dois grupos apresentaram metaplasia escamosa do epitélio de

revestimento uterino, provavelmente decorrente da estimulação estrogênica no órgão, também evidenciada em estudos anteriores em mulheres tratadas com Tamoxifeno (Deligdisch et al., 2000; Cunha et al., 2004) e em cadelas diagnosticadas com o complexo hiperplasia endometrial cístico-piometríctico (De Cock et al., 1997).

Além da hiperplasia endometrial cística, um animal do grupo A também apresentou pólipos endometriais, descritos em trabalhos anteriores em cadelas com piometra (Schafer e Gifford, 2008), produzidos pela deposição de tecido conjuntivo intersticial fibroso que pode se projetar para o lúmen uterino, formando os pólipos. Essas lesões também foram descritas em mulheres após o tratamento com Tamoxifeno (Hulka e Hall, 1992; Deligdisch et al., 2000; Cohen, 2004).

Observou-se que ao final de 120 dias, 29,4% dos 17 animais avaliados apresentaram alterações oftalmológicas semelhantes às observadas em mulheres, porém estas são acometidas em apenas 6,3% (Imperia et al., 1989; Pavlidis et al., 1992). Esta diferença pode ser devida a uma maior sensibilidade das cadelas em comparação à mulher, uma vez que os mecanismos de ação do Tamoxifeno estão relacionados à expressão de variantes específicas ao tipo celular do receptor de estrógeno e aos diferentes mecanismos de interação receptor-DNA. Além disso, este medicamento atua mais como agonista do que como antagonista na espécie canina, sugerindo também variações espécie-específicas (Hoffman e Schuler, 2000).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de menor (A e B) e maior (C e D) dose, uma vez que 100% dos animais do grupo C avaliados não apresentavam alterações oftalmológicas aparentes ao final de 120 dias. Em contrapartida, animais dos grupos de menor dose (A e B) apresentavam lesões a partir dos 60 dias de avaliação, sugerindo uma análise individual criteriosa, independentemente da dose ou situação hormonal (animal castrado ou intacto).

Na medicina humana, tais alterações são reversíveis após suspensão ou término do tratamento, além de serem compatíveis com a qualidade de vida das pacientes, tendo em vista os efeitos benéficos do Tamoxifeno (Pavlidis et al., 1992; Nouredin et al., 1993; Tang et al., 1997; Lazzaroni et al., 1998). Da mesma forma, é esperado que as alterações oftalmológicas

sejam reversíveis também na espécie canina após a suspensão do tratamento. Os efeitos colaterais oftalmológicos do Tamoxifeno observados nas cadelas do presente estudo não comprometeram a qualidade de vida dos animais, uma vez que nenhum animal apresentou sinais de redução da capacidade visual.

Não foram observadas alterações nos valores médios de ALT, AST, GGT, bilirrubina indireta, fosfatase alcalina e cálcio nos exames de bioquímica, que permaneceram dentro da faixa de normalidade para cães adultos (Harvey, 2001).

Foram observadas pequenas alterações nos valores médios de bilirrubina total e bilirrubina direta, principalmente nos grupos A (cadelas inteiras, menor dose) e D (cadelas castradas, maior dose). Não foram observadas alterações fora dos valores de referência nos valores médios de bilirrubina indireta de todos os grupos.

A bilirrubina no soro é mensurada pela reação de Van den Bergh, também chamada “díazotização”, na qual a bilirrubina é adicionada ao ácido sulfanílico diazotado (DSA). A bilirrubina solúvel em água reage diretamente com o DSA, enquanto a albumina conjugada com a bilirrubina indireta irá reagir com o DSA na presença de um acelerador. A bilirrubina total é calculada pela soma dos valores de bilirrubina direta e indireta. As causas mais comuns de aumento da bilirrubina direta são as doenças hepato-celulares e das vias biliares como hepatites, colangites, cirroses, obstrução biliar intra ou extra-hepática, mononucleose infecciosa, neoplasias e colecistites. Em cães, tipicamente na doença colestática, a fração conjugada (bilirrubina indireta) é elevada, representando 50 a 70% do total de bilirrubina sérica (Kaneko et al., 2008).

Sugere-se que os pequenos aumentos nos valores de bilirrubina direta observados nos animais avaliados não sejam de fundamental importância, uma vez que os valores de fosfatase alcalina, enzima reconhecida pela sensibilidade na detecção de colestase, encontram-se dentro da faixa de normalidade.

Foram observadas discretas alterações nos valores médios de uréia e creatinina, principalmente nos tempos 04 a 08 do grupo B (cadelas castradas, menor dose) e tempos 07 e 08 do grupo C (cadelas intactas, maior dose).

A uréia é uma pequena molécula hidrossolúvel sintetizada pelo fígado no ciclo de Krebs-Henseleit e constitui a principal forma na qual o nitrogênio é eliminado pelos mamíferos. As proteínas são a principal fonte de amônio para a síntese de uréia e pode estar aumentada em cães alimentados com dieta rica em proteínas (Kaneko et al., 2008), como ocorrido com os animais do experimento, que receberam ração *super-premium*, de alta digestibilidade.

A creatinina é uma pequena molécula produzida pela degradação de creatina e fosfato de creatina, uma molécula de reserva energética presente principalmente nos músculos esqueléticos. Em carnívoros e onívoros, a creatinina também é originada da creatina e creatinina da alimentação, podendo estar aumentada após as refeições, principalmente se o alimento estiver sido processado (Kaneko et al., 2008). Da mesma forma como justificado o aumento dos valores médios de uréia nos animais avaliados, sugere-se que o fornecimento de ração de alta qualidade, rica em proteínas, seja responsável pelo aumento dos valores médios de creatinina observado.

Foram observadas ligeiras alterações nos valores médios de colesterol, principalmente nos tempos finais (07 e 08), de todos os grupos.

O colesterol é o precursor de hormônios esteróides, vitamina D e ácidos biliares, sendo encontrado apenas em animais (não está presente em plantas ou microorganismos). O colesterol pode ser sintetizado ou obtido pela dieta se esta contiver produtos de origem animal (Kaneko et al., 2008).

Acredita-se que o aumento dos valores médios de colesterol observados nos animais do experimento, principalmente nos tempos finais, seja decorrente da dieta composta por 15% de lipídeos (Ração *Pro-Plan*, Purina/Nestlé®) oferecida aos animais durante todo o período de experimentação, e não considerado como efeito colateral do Tamoxifeno.

Não foram observadas alterações nos valores médios de hemácias, hemoglobina, volume globular, bastonetes e basófilos nos exames de hemograma, que permaneceram dentro da faixa de normalidade para cães adultos (Harvey, 2001).

Diferentemente dos resultados observados em mulheres (Land et al., 2006; Veronesi et al., 2007), as cadelas tratadas com Tamoxifeno não apresentaram alterações sugestivas de anemia, como alterações nos valores médios de hemácias, hemoglobina e volume globular.

Foi observada uma redução no valor médio de plaquetas em T01 do grupo A, provavelmente decorrente de alguma alteração individual prévia ao tratamento com Tamoxifeno, como uma hemoparasitose resultando em trombocitopenia, mas que foi recuperada ao longo do período. Observamos um ligeiro aumento nos valores médios de plaquetas em T04 a T07 do grupo B e T08 do grupo C. Esses achados são compatíveis com os estudos feitos em mulheres tratadas com Tamoxifeno para câncer de mama, nos quais se observou aumento do risco para o desenvolvimento de doenças tromboembólicas (Cosman et al., 2005; Ganz e Land, 2008).

Foram observados pequenos aumentos nos valores médios de leucócitos totais em T01, T02 e T07 do grupo B e T02 do grupo D. Tais alterações sugerem uma resposta individual a um estímulo infeccioso, que não a piometra induzida pelo Tamoxifeno, uma vez que os animais acometidos foram os animais dos grupos B e D, que eram animais castrados. Poder-se-ia pensar em piometra de coto uterino se os animais dos grupos A e C também tivessem apresentado essas alterações, o que não ocorreu, embora tenha sido diagnosticada a piometra em duas cadelas inteiras do grupo C em T08.

Da mesma forma, os pequenos aumentos dos valores médios de leucócitos segmentados observados somente no grupo B sugerem uma variação individual não relacionada aos efeitos colaterais do Tamoxifeno.

Os valores médios de eosinófilos se mostraram ligeiramente aumentados em todos os grupos apenas nos tempos iniciais, regredindo posteriormente. Essa variação não foi uniforme entre os grupos, sugerindo um processo alérgico ou de hipersensibilidade não relacionado ao Tamoxifeno.

Apenas a média dos valores de linfócitos em T02 do grupo A se mostrou discretamente acima do valor de referência, não sendo significativa.

Foram observados pequenos aumentos nos valores médios de monócitos nos tempos iniciais dos grupos A, B e D, que depois regrediram e se mantiveram estáveis, sugerindo que os

animais avaliados tivessem alguma alteração prévia, como uma infecção crônica, por exemplo, não relacionada aos efeitos colaterais do Tamoxifeno.

Não foram observadas alterações nos valores médios de celularidade, megacariócitos, metarrubríctos, linfócitos, plasmócitos e monócitos nos exames de mielograma, que permaneceram dentro da faixa de normalidade para cães adultos (Harvey, 2001).

Foram observados discretos aumentos nos valores médios de promielócitos, mielócitos, metamielócitos, neutrófilos segmentados, basófilos e rubríctos em apenas um tempo de um grupo específico cada, não sendo considerados significativos.

Os aumentos observados nos valores médios de rubriblastos em T0 dos grupos C e D e de prorrubríctos em T06 e T12 do grupo A, T0 e T12 do grupo B e D e T0, T06 e T12 do grupo C não foram considerados significativos, uma vez que não houve alteração nos valores médios de celularidade, que poderia estar aumentada em casos de anemia, que não foram observados.

A celularidade da medula é estimada pela proporção de células versus presença de gordura nas partículas. Se as partículas são compostas de mais de 75% de células, a medula é interpretada como hiper celular e quando há menos de 25% de células, como hipocelular. A celularidade geral da medula decresce com o avanço da idade do animal e pode se tornar hiper celular quando um ou mais tipos celulares exibem uma proliferação aumentada em resposta a necessidades periféricas, como ocorre na resposta à anemia ou à inflamação purulenta (Harvey, 2001).

A proporção mielóide: eritróide (M:E) é calculada pelo exame de 500 células e divisão do número de células granulocíticas, incluindo granulócitos maduros, pelo número de células eritróides nucleadas. A proporção M:E pode estar aumentada quando a porção mielóide se encontra acima do esperado ou quando ocorre alta celularidade na medula, aumentando a porção eritróide (Harvey, 2001). Foram observados pequenos aumentos nos valores médios de M:E em T06 e T12 dos grupos A e B e T12 do grupo C. Como não foram observados aumentos nos valores médios de celularidade, sugere-se que este pequeno aumento em M:E seja decorrente do aumento da porção mielóide, confirmado pelo ligeiro aumento nos valores médios de mieloblastos em T12 dos grupos A, B e C e de neutrófilos bastonetes em T12 dos

grupos A e C, T06 e T12 do grupo B e no tempo zero do grupo C. Como a produção de eosinófilos na medula é paralela à de neutrófilos (Harvey, 2001), observou-se também um pequeno aumento nos valores médios de eosinófilos em T06 do grupo A e T0, T06 e T12 do grupo B.

Esses achados são semelhantes aos resultados de hemograma, no qual foram observados ligeiros aumentos nos valores médios de leucócitos totais em T01, T02 e T07 do grupo B. Tais alterações sugerem uma resposta individual a um estímulo infeccioso não relacionado aos efeitos colaterais do Tamoxifeno.

Observou-se que os efeitos adversos em cadelas decorrentes da administração oral de Tamoxifeno são similares aos efeitos observados em mulheres tratadas com este medicamento para o câncer de mama. Os efeitos colaterais oftalmológicos do Tamoxifeno são reversíveis após a suspensão e ou término do tratamento e compatíveis com a qualidade de vida das pacientes. As lesões uterinas observadas nos exames histopatológicos, como complexo hiperplasia endometrial cístico-piometríctico, metaplasia e pólipos endometriais, compatíveis com os sinais observados nos exames clínicos periódicos, podem ser prevenidas pela ovariectomia eletiva anterior ao tratamento com Tamoxifeno, sugerindo-se que apenas cadelas castradas sejam tratadas com este medicamento. As discretas alterações observadas nos exames de bioquímica, hemograma e mielograma estão mais associadas a alterações individuais do que a efeitos colaterais do Tamoxifeno, com exceção do aumento do número de plaquetas observado, que pode aumentar o risco para desenvolvimento de alterações tromboembólicas, também descrito em mulheres. Dessa forma, como não foi observada diferença dos outros parâmetros avaliados causados pela administração do Tamoxifeno entre os grupos castrados de maior e menor dose, sugere-se, para possíveis tentativas de tratamento de cadelas com tumor de mama, a utilização da dose maior (0,8mg/Kg/dia), com o objetivo de aumentar as chances de sucesso terapêutico. Conclui-se que o Tamoxifeno pode se tornar uma importante ferramenta no tratamento de tumores de mama também em medicina veterinária, tendo em vista o seu potencial terapêutico para aumentar a sobrevida da cadela com tumor, desde que os efeitos colaterais deste medicamento sejam avaliados e controlados individualmente.

9. CONCLUSÕES

Diante das condições em que foi realizado o presente trabalho e de acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que:

- Existem similaridades entre a cadela e a mulher no que se refere aos efeitos colaterais sobre os diversos tecidos, como: hiperplasia de células endometriais; metaplasia escamosa do epitélio de revestimento e desenvolvimento de pólipos endometriais; lesões oftalmológicas e aumento da contagem de plaquetas.
- Sugere-se que as discretas alterações observadas nos exames de bioquímica (ALT, AST, GGT, bilirrubinas direta e indireta, bilirrubina total, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, cálcio e colesterol), hemograma e mielograma completos estão mais associadas a alterações individuais do que a efeitos colaterais do Tamoxifeno.
- Não existe diferença entre as duas doses de Tamoxifeno propostas (0,5 e 0,8mg/Kg/dia) com relação aos efeitos colaterais observados no presente estudo.
- Conclui-se que existe diferença entre cadelas inteiras e cadelas castradas tratadas com Tamoxifeno. As cadelas intactas desenvolveram lesões uterinas como metaplasia escamosa do epitélio de revestimento, pólipos endometriais e complexo hiperplasia endometrial cístico/piométrico.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAKER, R.W. Comments to the editor on “Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia”. **The Veterinary Record**, 134 (1), p.24, Jan 1994.
2. BENJAMIN, S. A., LEE, A. C. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasm based on life-span observations in beagles. **Veterinary Pathology**, v.36, p.423-436, 1999.
3. BERTAGNOLLI, A; SOARES, P; VANASCH, B; AMORIM, A; CIRNES, L; MAXIMO, V; CASSALI, G. D. An assessment of the clonality of the components of canine mixed mammary tumours by mitochondrial DNA analysis. **The Veterinary Journal**, p. PMID: 18752974, 2008.
4. BERTAGNOLLI, A. C.; CASSALI, G. D.; GENELHU, M. C. L. S.; COSTA, F. A.; OLIVEIRA, J. F. C.; GONCALVES, P. B. D. Immunohistochemical Expression of p63 and Np63 in Mixed Tumors of Canine Mammary Glands and Its Relation with p53 Expression. **Veterinary Pathology**, v. 46, p.407-415, 2009.
5. BLAND, A. E.; CALINGAERT, B.; SECORD, A. A.; LEE, P. S.; VALEA, F. A.; BERCHUCK, A.; SOPER, J. T.; HAVRILESKY, L. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. **Gynecologic Oncology**, v.112, p.150-4, 2009.
6. BRODEY, R. S.; GOLDSCHIMIDT, M. H.; ROSZEL, J. R. Canine mammary gland neoplasms. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.19, p.61-90, 1983.
7. CARDOSO, S. V.; CALIARI, M. V.; AGUIAR, M. C. F.; CASSALI, G. D. Immunohistochemical staining of metallothionein in canine mammary tumors: better survival with higher expression. **Oncology Reports**, v.12, n.6, p.1317-1321, 2004.
8. CASSALI, G. D., Estudo morfológico, imuno-histoquímico e citométrico de tumores mamários de cadela - Aspectos comparativos com neoplasias de mama humana, **Tese doutorado**, Belo Horizonte: Escola de Veterinária - Universidade Federal de Minas Gerais, 73p, 2000.
9. CASSALI, G. D.; SILVA, P.; REMA, A.; GÄRTNER, F.; TAFURI, W. L.; SCHMITT, F. A new methodology for the improvement of diagnostic immunohistochemistry in canine veterinary pathology: automated system using human monoclonal and polyclonal antibodies. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.53, n.3, p.326-331, 2001.
10. CASSALI, G. D.; GÄRTNER, F.; SCHMITT, F. C. Pleomorphic lobular carcinoma of the canine mammary gland: histopathologic and immunohistochemistry features. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.6, p.592-594, 2002a.

11. CASSALI, G. D.; SERAKIDES, R.; GÄRTNER, F.; SCHMITT, F. C. Invasive micropapillary carcinoma. A case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.4, p.366-369, 2002b.
12. CASSALI, G. D.; GOBBI, H.; MALM, C.; SCHMITT, F. C. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration biopsy for diagnosis of canine mammary tumors: comparative features with the human tumours. **Cytopathology** (Oxford), v.18, p.191-196, 2007a.
13. CASSALI, G. D.; SALVADOR, A.; FREITAS, C.; DUTRA, A. P.; SCHMITT, F. C. DNA flow cytometry of canine mammary tumors: comparative aspects with human breast tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, p.1163-1168, 2007b.
14. CLARK, G. M., Prognostic Factors. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K (eds). **Diseases of the breast**. Massachusetts: Lippincott, Williams & Willkins, p.587-620, 2000.
15. CHU, L. L; RUTTEMAN, G. R.; KONG, J. M.; GHAREMANI, M.; SCHMEING, M.; MISDORP, W.; VAN GARDEREN, E.; PELLETIER, J. Genomic organization of the canine p53 gene and its mutational status in canine mammary neoplasia. **Breast cancer research and treatment**, v .50, p.11-25, 1998.
16. COHEN, I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. **Gynecologic Oncology**, v.94, p.256-66, 2004.
17. COHEN, D.; REIF, J.; BRODY, R. S.; KEISER, H. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. **Cancer Research**, v.34, p.2859-2868, 1974.
18. COSMAN, F.; BAZ-HECHT, M.; CUSHMAN, M.; VARDY, M. D.; CRUZ, J. D.; NIEVES, J. W.; ZION, M.; LINDSAY, R. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review oh the literature. **Thrombosis Research**, v.116, p.1-13, 2005.
19. CUNHA, G. R.; COOKE, P. S.; KURITA, T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. **Archives of Histology and Cytology**, v.67, p.417-34, 2004.
20. DE COCK, H.; VERMEIRSCH, H.; DUCATELLE, R.; DE SCHEPPER, J. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. **Theriogenology**, v.48, p.1035-47, 1997.
21. DEES, E. C.; DAVIDSON, N. E. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer, **Seminars in Oncology**, v.28, p.322-231, 2001.
22. DELIGDISH, L.; KALIR, T.; COHEN, C. J.; de LATOUR, M.; Le BOUEDEC, G.; PENAULT-LLORCA, F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. **Gynecologic Oncology**, v.78, p.181-6, 2000.

23. DONNAY, I.; RAUÏS, J.; DEVLEESCHOUWER, N. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues, **American Journal of Veterinary Research**, v.56, n.9, p.1118-1194, 1995.
24. DOW, C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **The Veterinary Record**, v.70, n.49, p.1102-10, 1958.
25. **DRUGDEX® Evaluations**
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/A1D294/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F529E5/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFActionId/hcs.main.RepeatKeywordSearch.Search?ContentSetId=31&ResultMode=All&userSearchTerm=tamoxifen&userSearchOption=BeginWith
 Acessado aos 19/12/2009.
26. DUTRA, A. P.; GRANJA, N. V. M.; SCHMITT, F. C.; CASSALI, G. D. c-erbB-2 expression and nuclear pleomorphism in canine mammary tumors: comparative aspects with human breast tumor. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.37, p.1673-1681, 2004.
27. DUTRA, A. P.; AZEVEDO JÚNIOR, G. M.; SCHMITT, F. C.; CASSALI, G. D. Assessment of cell proliferation and prognostic factors in canine mammary gland tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, p.1403-1412, 2008.
28. EMENS, L. A.; DAVIDSON, N. E. Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. **Clinical Cancer Research**, v.9, p.468-469, 2003.
29. EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group**. *Lancet*, v.351, p.1451-1467, 1998.
30. FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A. C.; CAVALCANTI, M. F.; SCHMITT, F. C.; CASSALI, G. D. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, p.1-6, 2009.
31. FILHO, G. B. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: **Bogliolo Patologia Geral**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 3ª Ed, p.173-234, 2004.
32. FISHER, E. R.; FISCHER, B.; SASS, R. *et al.* Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol n4). **XI Bilateral Breast Cancer**. *Cancer*, v.54, p.3002-3011, 1984.
33. FISHER, B.; CONSTANTINO, J. P.; REDMOND, C. K. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. **Journal of the National Cancer Institute**, v.86, n.7, p.527-537, 1994.

34. FISHER, B.; CONSTANTINO, J. P.; WICKERHAM, D. L. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v.18, p.1371-1388, 1998.
35. FISHER, B.; DIGNAN, J.; BRYANT, J.; DeCILLIS, A. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. **Journal of the National Cancer Institute**, v.42, p.1529, 1996.
36. FOSSUM, T. W. Surgery of the reproductive and genital systems. In: **Small Animal Surgery**. Mosby, St. Louis, 2nd Ed, p.639-46, 2002.
37. GANZ, P. A.; LAND, S. R. Risks, benefits, and effects on quality of life of selective estrogen-receptor modulator therapy in postmenopausal women at increased risk of breast cancer. **Menopause**, v.15, p.797-803, 2008.
38. GENELHU, M. C. L. S.; CARDOSO, S. V.; GOBBI, H.; CASSALI, G. D. A comparative study between mixed-type tumours from human salivary and canine mammary glands. **BMC Cancer** (Online), v.7, p.1, 2007.
39. GERALDES, M.; GÄRTNER, F.; SCHMITT, F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumors. **The Veterinary Record**, v.146, p.403-406, 2000.
40. GRAHAM, J. C.; O'KEEFE, D. A.; GELBERG, H. B. Immunohistochemical assay for detecting estrogen receptors in canine mammary tumors. **American Journal Veterinary Research**, v.60, p.627-630, 1999.
41. HARVEY, J. W. Bone marrow examination. In: **Atlas of Veterinary Hematology, Blood and Bone Marrow of Domestic Animals**. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1st Ed, p.113-23, 2001.
42. HELLMÉN, R.; BERGSTRÖM, L.; HOLMBERG. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. **Veterinary Pathology**, v.30, p.20-27, 1993.
43. HENDERSON, I. C.; CANELLOS, G. P. Cancer of the breast, the past decade. **The New England Journal of Medicine**, 302, p.1730-1736, 1980.
44. HOFFMANN, B.; SCHULER, G. Receptors blockers – general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. **Animal Reproduction Science**, v. 60-61, p.295-312, 2000.
45. HULKA, C. A.; HALL, D. A. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. **American Journal of Roentgenology** v.160, 809-12, 1993.
46. IMPERIA, P. S.; LAZARUS, H. M.; LASS, J. M. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. **Survey of ophthalmology**, v.34, p.209-230, 1989.

47. JORDAN, V. C. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. **British Journal of Pharmacology**, v.147, S269-S276, 2006.
48. KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5ed. San Diego: Academic Press, 1997.
49. HANEKO, J. J., HARVEY, J. W., BRUSS, M. L. The erythrocyte: physiology, metabolism, and biochemical disorders. Hepatic Function. Kidney function and damage. In: **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Academic Press Elsevier, Burlington, 6th Ed, p.173-240, 379-412, 485-528, 2008.
50. KINSINGER, L. S.; HARRIS, R.; WOOLF, S. H. Chemoprevention of breast cancer: a summary of the evidences for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v.137, p.59-69, 2002.
51. KLAASSEN, C. D.; DOULL, J.; AMDUR, M. O. **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. McGraw-Hill, INC. Health Professions Division, p.12-49, 7th Ed, 2007.
52. LAND, S. R.; WICKERHAM, D. L.; COSTANTINO, J. P. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with Tamoxifen or Raloxifene for breast cancer prevention: The NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. **The Journal of the American Medical Association**, v.295, No.23, p.2742-2751, 2006.
53. LAS MULAS, M.; MILLÁN, Y.; DIOS, R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alfa and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. **Veterinary Pathology**, v.43, p.243-247, 1992.
54. LAS MULAS, J. M.; J. ORDA´S, M. Y.; MILLA´N, F.; CHACO´N M.; DE LARA, A.; MONTEROS, E.; REYMUNDO, C.; JOVER, A. Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor β in Normal and Tumoral Canine Mammary Glands. **Veterinary Pathology**, v.41.3, p.269-272, 2004.
55. LAVALLE, G.; BERTAGNOLLI, A.; TAVARES, W. L. F.; SILVA, M. ; CASSALI, G. COX-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis (or microvessel density) and overall survival. **Veterinary Pathology**, v.46, p.1-6, 2009.
56. LAZZARONI, F.; SCOROLLI, L.; PIZZOLEO, C. F.; SAVINI, G.; De NIGRIS, A.; GIOSA, F.; MEDURI, R. A. Tamoxifen retinopathy: does it really exist? **Graefes Archive of Clinical Experimental Ophthalmology**, 236(6): 669-73, Sep 1998.
57. LEBEAU, A. The age of the dog and the man: statistic assay on the canine mortality. (L'âge du chien et celui del'homme. Essai de statistique sur la mortalite canine). **Bulletin Academia Veterinary of France**, v.26, p.229-232, 1953.

58. LEE, W.; CHENG, M.; CHAO, H.; WANG, P. The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from Tamoxifen to Raloxifene. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology** v.47, No1, p.24-31, 2008.
59. MARTIN, P. M.; COTARD, M.; MIALOT, J. P.; ANDRE, F.; RAYNAUD, J. P. Animal model for hormone-dependent human breast cancer. Relationship between steroid receptor profiles in canine and feline mammary tumors and survival rate. **Cancer Chemotherapy & Pharmacology**, v.12(1), p.13-17, 1984.
60. MACEWEN, E.G; WITHROW, S.J. In: *Clinical Veterinary Oncology*. J. B. Lippincott Company, 1989.
61. MCGUIRE, W. L.; CHAMNESS, G. C.; FUQUA, S. A. W. Abnormal estrogen receptor in clinical breast cancer. **Journal of Molecular Biology**, v.43, p.243-247, 1992.
62. MILLER, W. R. Oestrogens and breast cancer: biological considerations. **British Medical Bulletin**, v.47, p.470-483, 1991.
63. MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland. In: **Mammary tumors in domestic animals**, 3ed. University of California, p.518-522, 1990.
64. MORRIS, J. S.; DOBSON, J. M.; BOSTOCK, D. E. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. **The Veterinary Record**, v.27, p.539-541, 1993.
65. NASCIMENTO, E. F.; SANTOS, R. L. Patologias do útero. In: **Patologia da reprodução dos animais domésticos**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2^a Ed, p.48-69, 2003.
66. NIETO, A.; PENˆA, L.; PEˆREZ-ALENZA, M. D.; SAˆNCHEZ, M. A.; FLORES, J.M.; CASTANˆO, M.: Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. **Veterinary Pathology**, v.37, p.239-247, 2000.
67. NOUREDDIN, B. N.; SEOUD, M.; BASHSHUR, Z.; SALEM, Z.; SHAMSEDDIN, A.; KHALILI, A. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. **Eye**, (Pt 6) 729-33, Dec 1993.
68. OWEN, L. N.; BRIGGS, M. H. Contraceptive steroid toxicity in the beagle dog and its relevance to human carcinogenicity. **Current Medical Research Opinion**, v.04, p.309-329, 1976.
69. PATRONEK, G. J., WATERS, D. J. & GLICKMAN, L. T. Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. **J. Gerontol ABiol. Sci. Med. Sci.** 52, B171-B178,1997.
70. PAVLIDIS, N. A.; PETRIS, C.; BRIASSOULIS, E. Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. **Cancer**, v.69, n.12, p.2961-2964, 1992.

71. PELETEIRO, M. C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 39, p.10-34, 1994.
72. REHM, S.; SOLLEVELD, H. A.; PORTELLI, S. T.; WIER, P. J. Histologic changes in ovary, uterus, vagina, and mammary gland of mature beagle dogs treated with the SERM idoxifene. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v.80, p.225-32, 2007.
73. REINHOLD, K.; PORZOLT, F. When to recommend and to pay for first-line adjuvant breast cancer treatment? A structured review of the literature. **The breast**, 2005.
74. ROSEN, P. P.; OBERMAN, H. A. Tumors of the mammary gland. Washington: **Armed Forces Institute of Pathology**, v.390, 1993.
75. RUTTEMAN, G. R. O.; MISDORP, W. O.; VAN DEN BROM, W. Anterior pituitary function in female dogs with spontaneous mammary tumors: I. Growth hormone, **Anticancer Research**, v.9, p.235-240, 1989.
76. RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G.: Tumors of the mammary gland. *In: Small Animal Clinical Oncology*, ed. Withrow SJ, MacEwen BR, pp. 455–477. WB Saunders, Philadelphia, PA, 2001.
77. SCHLAFER, D. H.; GIFFORD, A. T. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. **Theriogenology**, v.70, p.349-58, 2008.
78. SCHNEIDER, R. Comparison of age, sex and incidence rates in human and canine breast cancer. **Cancer**, v.26(2), p.419-426, 1970.
79. SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. N. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. **Journal of the National Cancer Institute**, v.43, p.1249-1261, 1969.
80. STEARNS, V.; GELMANN, E. P. Does tamoxifen cause cancer in humans? **Journal of Clinical Oncology**, v.16, p.779-792, 1998.
81. STOVRING, M.; MOE, L.; GLATTRE, E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. **American Journal of Pathology**, v.150, p.590-596, 1997.
82. STRANDBERG, J. D.; GOODMAN, D. G. Breast cancer - Animal model: canine mammary neoplasia. **American Journal of Pathology**, v.75(1), p.225-228, 1974.
83. TAN-CHIU, E.; WANG, J.; COSTANTINO, J. P. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v.95, p.302-307, 2003.
84. TANG, R.; SHIELDS, J.; SCHIFFMAN, J.; LI, H.; LOCHER, D.; HAMPTON, J.; PRAGER, T.; PARDO, G. Retinal changes associated with Tamoxifen treatment for breast cancer. **Eye**, (Pt 3) 295-7, 1997.

85. VERONESI, U.; MAISONNEUVE, P.; ROTMENSZ, N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Late results of the Italian randomized Tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. **Journal of the National Cancer Institute**, v.99, p.727-737, 2007.
86. WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, p846. Ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2007.

11. ANEXOS

11.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética:



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL
- C E T E A -**

CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 40/2006**, relativo ao projeto intitulado "**Tamoxifeno no tratamento dos tumores mamários da cadela – Aspectos comparativos com neoplasias da mama humana**", que tem como responsável **Geovanni Dantas Cassali**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG)**, tendo sido aprovado na reunião de **17/ 05/2006**.

Este certificado expira-se em **17/ 05 / 2011**.

CERTIFICATE

We hereby certify that the **Protocol nº 40/2006**, related to the project entitled "**Tamoxifen in the treatment of mammary tumors of the bitch. Comparatives aspects with human mammary neoplasia**", under the supervision of **Geovanni Dantas Cassali**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation (CETEA/UFMG)**, and was approved in **May 17, 2006**.

This certificate expires in **May 17, 2011**.

Belo Horizonte, 17 de Maio de 2006.

Prof. Humberto Pereira Oliveira
Presidente do CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Prédio da Reitoria – Campus Pampulha
Avenida Antônio Carlos, 6627 - 7 Andar, Sala 7018
31270-901 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (31) 3499-4592 – Fax: (31) 3499-4027
www.ufmg.br/prpq/cetea - cetea@prpq.ufmg.br

11.2. Anexo 2 – Produção científica relacionada à dissertação:

- Participação do V Oncovet, II Simpósio de Oncologia Veterinária, III Brazilian Symposium of the CL Davis Foundation (14 e 18 de maio de 2008, USP - São Paulo) com resumo expandido:

- “Avaliação da dose e efeitos colaterais do Tamoxifeno em cadelas”

Obtenção de Menção Honrosa na categoria Oncologia Experimental.

- TAVARES, W. L. F. ; FIGUEIREDO, M. S. ; SOUZA, A. G. ; BERTAGNOLLI, A. C. ; LAVALLE, G. ; CAVALCANTI, G. A. O. ; CASSALI, G. D. Evaluation of dose and side effects of tamoxifen in female dogs. In: V ONCOVET, 2009, São Paulo. Veterinary and Comparative Oncology, 2009. v. 7. p. 93-94.
- CAMPOS, C. B. ; TAVARES, W. L. F. ; FIGUEIREDO, M. S. ; SOUZA, A. G. ; LAVALLE, G. ; VIANA, F. A. B. ; MELO, M. M. ; CASSALI, G. D. Evaluation of ophthalmological side effects of two different doses of tamoxifen in female dogs. In: 34 World Small Animal Veterinary Association Congress,, 2009, São Paulo. Clínica Veterinária (Supplement). São Paulo: Guará, 2009. v. 14. p. 172-173.
- TAVARES, W. L. F. ; FIGUEIREDO, M. S. ; SOUZA, A. G. ; BERTAGNOLLI, A. C. ; LAVALLE, G. ; CASSALI, G. D. Avaliação da dose e efeitos colaterais do Tamoxifeno em cadelas. In: V Oncovet, 2008, São Paulo. Anais do Oncovet. São Paulo: FMVZ-USP, 2008. v. 01. p. 26-28.

- Artigo completo submetido para publicação – **Veterinary and Comparative**

Oncology:

- “Evaluation of dose and side effects of Tamoxifen in healthy female dogs”

EVALUATION OF DOSE AND SIDE EFFECTS OF TAMOXIFEN IN HEALTHY FEMALE DOGS

W. L. F. Tavares, G. E. Lavallo, M. S. Figueiredo, A. G. Souza, A. C. Bertagnolli, F. A. B. Viana, P. R. O. Paes, R. A. Carneiro, G. A. O. Cavalcanti, M. M. Melo, G. D. Cassali*

*Laboratory of Comparative Pathology, Department of General Pathology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, 486 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

ABSTRACT

Mammary tumors are the most frequent neoplasms in female dogs, but the strategies employed in animal treatment are limited. The aim of this study was to evaluate the side effects of different doses of Tamoxifen in intact and spayed female dogs. Tamoxifen was administered for 120 days at 0.5 and 0.8mg/Kg/day and the effects were assessed through clinical examination, hemograms, serum biochemistry, ophthalmological examination and myelograms. The uterus was examined histopathologically after ovariohysterectomy. The side effects of Tamoxifen in female dogs were similar to those observed in women treated for breast cancer. The uterine lesions can be prevented by elective ovariohysterectomy before Tamoxifen treatment, suggesting that only spayed animals should be given this medication. It is suggested that the higher dose (0.8 mg/Kg/day) be used to achieve better chances of therapeutic success in treating canine mammary tumors, since the side effects can be correctly assessed and controlled individually.

Key-words: Female dog, Tamoxifen, Dose, Side Effects.

*Corresponding author: cassaliq@icb.ufmg.br

INTRODUCTION

The incidence of cancer in pet animals has risen in recent years, along with the incidence of other diseases related to animal aging. This is due to increased life expectancy resulting from advances in nutrition, vaccination, leash laws, and general veterinary medicine¹.

Cancers develop naturally in pet animals in the presence of an intact immune system, where tumor, host and microenvironment are synergistic. The initiation and progression of human and canine cancers are influenced by similar factors such as age, nutrition, sex, reproductive status and environmental exposure^{2,3}.

Mammary tumors are the most frequent neoplasms in female dogs⁴. Despite their importance and high incidence, tumoral extirpation is the main strategy for animal treatment. However, it is estimated that approximately 48% of animals die within one year after surgical intervention because the tumor recurs or metastases develop⁵. Thus, it is necessary to adopt low-cost alternative therapeutic approaches that can increase overall survival and improve the animal's quality of life.

In human medicine, systemic therapies such as chemotherapy and hormone manipulation are used to increase overall survival. Tamoxifen citrate is a selective inhibitor of estrogen receptors and exerts a potent anti-estrogen effect on the breast^{6,7}. Previous studies⁸ have evaluated the efficacy of Tamoxifen in preventing the recurrence of canine mammary tumors. The drug was administered orally at a mean dose of 1 mg/Kg (minimum dose: 0.8 mg/Kg; maximum dose: 2.5 mg/Kg). The results showed that 56% of the animals (n=18) developed side effects such as pyometra, vulvar swelling and pseudogestation behavior, evidencing the need to assess drug tolerance in female dogs⁸. A dose of 0.5 mg/Kg was suggested in another study to minimize side effects⁹.

Considering the lack of therapeutic resources for canine mammary neoplasms and the proven benefits of Tamoxifen in treating human breast tumors, new studies of the value of this medication in veterinary medicine are necessary. The epidemiological¹⁰, clinical^{11,12,13}, biological^{11,14}, and genetic similarities¹⁵ between human breast cancer and canine mammary tumors allow comparisons to be made¹⁶.

The aim of this study was to evaluate the side effects of two different doses of Tamoxifen (0.5 mg/Kg/day and 0.8 mg/Kg/day) in healthy female dogs and to verify possible similarities to the human species.

MATERIALS & METHODS

Healthy female dogs of fertile age, mixed breed, with mean weight 20 Kg were evaluated. After complete clinical examination, the animals were randomly distributed into four groups:

- A: 5 intact animals receiving 0.5 mg/kg/day Tamoxifen;
- B: 5 spayed animals receiving 0.5 mg/Kg/day Tamoxifen;
- C: 5 intact animals receiving 0.8 mg/Kg/day Tamoxifen;
- D: 5 spayed animals receiving 0.8 mg/Kg/day Tamoxifen.

All animals were subjected to the same ovariectomy procedure, anesthetic protocol and immediate post-operative care. They were kept in experimental kennels from UFMG/Brazil without restriction of food or water. They were monitored daily for 120 days, period of chronic exposure to Tamoxifen¹⁷. Tamoxifen was administered once a day at the same time during feeding and the dose was adjusted to each animal's exact body weight.

The drug effect was assessed by complete clinical examination, hemograms and serum biochemistry every 10 days for 120 days, starting before drug administration (T0). Ophthalmological examinations were performed at T0 and at 60 (T06) and 120 (T12) days of treatment. The uteri and ovaries from groups A and C were removed after T12 and examined histopathologically¹⁸. Clinical examinations were performed every 10 days (T0 = before drug administration, T01 = 10 days, T02 = 20 days, T03 = 30 days... T12 = 120 days). Rectal temperature, heart rate, respiratory rate, ectoscopy (general status, mucosa, skin, lymph nodes, articulations, genitalia and mammary glands) and abdominal cavity (form, content, stomach, liver, spleen, intestines, lymph nodes, kidneys, urinary bladder and uteri) were assessed. Blood samples were taken from the cephalic vein into EDTA tubes for hemograms and into serum tubes for biochemical analysis (ALT, AST, GGT, direct bilirubin, total bilirubin, indirect bilirubin, alkaline phosphatase, urea, creatinine, calcium and cholesterol) every ten days (T0 to T12).

Ophthalmological examinations were performed by a specialist at T0 and after 60 (T06) and 120 (T12) days of drug administration. Each animal received two drops of mydriatic eye solution (*Mydriacyl*®, Tropicamide, 1%) 15 minutes before examination of the fundus (HEINE EN 30 Indirect Ophthalmoscope© and BETA 200 Direct Ophthalmoscope©).

Myelogram examinations were performed at T0, T06 and T12. The breastbone region was trimmed and treated with 70% alcohol as antiseptic. Lydocaine (2%) without blood vessel constrictor was used for local anesthesia. Bone marrow was aspirated through a 40x12 hypodermic needle and a disposable 10 mL syringe. The slides were air-dried and subjected to May-Grümwald Giemsa staining.

The uteri and ovaries were surgically removed from groups A and C animals after T12 and examined histopathologically. The samples were fixed with 10% formaldehyde in buffered saline and embedded in paraffin. Histological sections of 4µm were hematoxylin-eosin stained for morphological assessment. Uterine lesions were classified as described by Dow (1958)¹⁸.

All animals were spayed, revaccinated and forwarded for adoption after the completion of the study.

Statistical Analysis

To evaluate the parametric data from the hemograms, biochemistry and myelograms, ANOVA with a SNK test was performed. After T09, two animals were removed from the study owing to the development of pyometra. The number of animals with pyometra increased steadily until the end of the experiment. For this reason, only the statistically balanced hemogram and biochemistry data (T0 to T08) were assessed. The Kruskal-Wallis test was used to evaluate the non-parametric hemogram, biochemistry and myelogram data¹⁹. Clinical, ophthalmological, and uterine histopathological examinations were descriptive.

RESULTS

Clinical examinations

Group A (intact female dogs, 0.5 mg/Kg/day):

Before the administration of Tamoxifen (T0), no animal presented clinical alterations. After 10 days of drug administration (T01), however, 40% of the female dogs presented vulvar edema, and the other 60% also presented signs of purulent vaginal discharge. After 60 days of drug administration (T06), 100% of the animals presented vulvar edema associated with vaginal discharge. This remained stable until T12. Until T10, this group remained complete (five animals). After that, two animals presented pyometra and were removed from the study.

Group B (spayed female dogs, 0.5 mg/Kg/day):

The clinical evaluation of group B at T0 showed no alterations. At T01, however, only 20% of the animals remained without clinical signs, while 60% presented vulvar edema and the other 20% showed vaginal discharge associated with vulvar edema. At T06, 100% of the animals presented both clinical signs. This remained stable until T12. All five dogs in group B were evaluated from T0 to T12.

Group C (intact female dogs, 0.8 mg/Kg/day):

The clinical evaluation of group C at T0 showed no alterations. At T01, 40% of the animals presented vulvar edema and 60% presented vulvar edema associated with vaginal discharge. At T06, 100% of the animals presented both clinical signs. This remained stable until T12. All five animals in group C were evaluated until T08. After that, two animals presented pyometra and were removed from the study. After clinical examination at T10, two other animals were diagnosed with pyometra and were removed from the study (Fig. 1, A and B). Only one animal from group C was clinically evaluated at T11 and T12.

Group D (spayed female dogs, 0.8 mg/Kg/day):

The clinical evaluation of group D at T0 showed no alterations. At T01, however, 100% of the animals presented vulvar edema. At T06, 20% of the animals presented vaginal discharge associated with vulvar edema. At T12, 40% of the animals presented vulvar edema and 60% presented both clinical signs. All five dogs in group D were evaluated from T0 to T12.

All diagnoses of pyometra were confirmed by ultrasonography. Rare events of vomiting, diarrhea and appetite loss were observed throughout the period of the experiment.

Uterine histopathological examinations

Two animals in group A developed cystic endometrial hyperplasia type I, with proliferation of endometrial glands, cyst formation and endometrial polyps, with no inflammatory reaction (Fig. 2, C and D). The other three animals presented cystic endometrial hyperplasia type III, with mononuclear and polymorphonuclear infiltration in the periglandular endometrial stroma, associated with hemorrhage. Two animals in group A also presented squamous metaplasia of the uterine cover epithelium (Fig. 2, A and B). Only one animal in group C presented cystic endometrial hyperplasia type I, while three in this group developed cystic endometrial hyperplasia type II associated with mononuclear cells (macrophages, lymphocytes and plasmocytes), with superficial hemorrhage below the uterine cover epithelium. One animal

also developed squamous metaplasia and endometrial polyps. One animal presented cystic endometrial hyperplasia type III (Fig. 1, C and D).

Ophthalmological examinations

Animals that already had ophthalmological alterations such as retinal scars, opacity of the vitreous humor and ceratic precipitations before the administration of Tamoxifen were excluded (animals: A4, B3 and C5). Thus, 17 animals were evaluated at T0, T06 and T12. Four animals in groups A, B and C and five in group D were assessed. At T12, 50% of the animals in group A presented retinitis. At T06, 25% of the animals in group B presented retinitis. This remained stable until T12. No alterations were observed among the group C animals up to the end of the experiment. In group D, 40% of the animals developed retinitis at T12.

Serum biochemistry

The liver enzymes ALT (Alanine transaminase), AST (Aspartate transaminase), GGT (Gamma glutamyl transpeptidase) and ALP (Alkaline phosphatase) were assessed. Also, bilirubin (direct/DB, indirect/IB and total/TB), urea, creatinine, calcium and cholesterol were evaluated every 10 days (T0 to T12). After T09, two animals were removed from the study owing to the development of pyometra. The number of animals with pyometra increased until the end of the experiment. For this reason, only statistically balanced hemogram and biochemistry data (T0 to T08) were assessed. The mean values of ALT, AST, GGT, ALP, IB and calcium in all groups remained within the normal ranges for adult dogs²⁰ from T0 to T08. The mean values of TB at T01, T02 and T03 in group A, T02, T03 and T04 in group C and T02, T03 and T07 in group D increased slightly. There were also slight increases in the mean values of DB at T01 to T08 in group A, T01 to T04 in group B, T01, T02, T03, T04, T06 and T08 in group C and T01 to T08 in group D; in the mean values of urea at T05 to T08 in group B and T08 in group C; in the mean values of creatinine at T07 in group A, T04, T07 and T08 in group B and T07 and T08 in group C; and in the mean values of cholesterol at T07 and T08 in group A, T01, T07 and T08 in group B, T02, T03, T04, T06, T07 and T08 in group C and T07 and T08 in group D.

Hemogram

Complete hemograms were recorded every 10 days. After T09, two animals were removed from the study owing to the development of pyometra and only the statistically balanced

hemogram data (T0 to T08) were assessed. The mean values of erythrocytes, hemoglobin, globular volume and platelets remained within the normal ranges for adult dogs²⁰ in all groups from T0 to T08. Slight increases were observed in the mean values of total leucocytes at T01, T02 and T07 in group B and T02 in group D.

Myelogram

Myelograms were recorded at T0, T06 and T12. The mean values of cellularity, megakaryocytes, metarubricytes, lymphocytes, plasmocytes and monocytes of all groups remained within the normal range for dogs²¹ up to the end of the experiment. Slight increases were observed in the mean values of promyelocytes, myeloblasts, myelocytes, metamyelocytes, segmented neutrophils, basophils, eosinophils, rubriblasts, prorubricytes and rubricytes. Increases in the mean myeloid:erythroid balance were observed at T06 and T12 in groups A and B and at T12 in group C.

DISCUSSION

Mammary tumors are the most common neoplasms in female dogs. The treatment consists basically of tumoral extirpation and many animals die because of the lack of therapeutic resources^{4,5}.

Tamoxifen is a selective non-steroidal inhibitor of estrogen receptors that for many years has been widely used in treating human breast cancer^{6,22,23,24,25,26}. However, studies using Tamoxifen for treatment of canine mammary tumors have been limited⁸.

Tamoxifen is orally administered to women at a dose of 20 mg/day. A small proportion of patients (6.3%) may develop adverse effects such as tumor flaring, vaginal discharge, vulvar itching, urinary disturbances, headache, gastrointestinal intolerance, dermatological alterations, liquid retention, anxiety, sexual disturbances, hypercalcemia, hepatic abnormalities, altered blood cell counts, cardiac arrhythmia, atrial fibrillation, cerebrovascular events and hypertriglyceridemia^{27, 28}. Increased risks of pulmonary embolism, thrombosis and obesity²⁹, ocular alterations^{30,31,32,33,34} and a moderately increased risk for endometrial cancer^{35,36,37} have been associated with Tamoxifen.

The action of Tamoxifen on canine uterine estrogen receptors promotes an increase in the number of progesterone receptors through hormonal feedback mechanisms. The progesterone itself decreases leucocyte recruitment, unleashing pyometra^{8,38}, which was observed in 40% of the animals in group A (intact female dogs, 0.5 mg/Kg/day) and 80% in group C (intact female dogs, 0.8 mg/Kg/day), assessed after 120 days of experimentation.

After ovariectomy, the uterine stump may develop pyometra owing to the agonist action of Tamoxifen on its estrogen receptors⁸. However, this diagnosis was not confirmed by ultrasonography, although 100% of the animals in group B (spayed dogs, 0.5 mg/Kg/day) and 60% in group D (spayed dogs, 0.8 mg/Kg/day) presented purulent or sanguineous-purulent vaginal discharge after 120 days.

Vulvar edema also occurs; the agonist action of Tamoxifen on genital hormonal receptors simulates estrogen action as the animal shows signs of estrus⁸. After only 10 days of drug administration, vulvar edema was observed in 100% of the animals.

On the basis of previous studies^{8,9}, doses of 0.5 and 0.8 mg/Kg/day were chosen. The lower dose is expected to cause fewer adverse effects. More animals (80%) in group C (0.8 mg/Kg/day) than in the group of intact dogs treated with a lower dose (40%) developed pyometra. However, there was no difference in the percentages of clinical signs such as vulvar edema, vaginal discharge, vomiting, diarrhea and appetite loss between the spayed animals in the lower (B) and higher (D) dose groups. Considering the risk of pyometra when administering Tamoxifen to intact female dogs, it is suggested that this medication be prescribed to spayed animals only. Since there was no difference between the lower and higher dose groups in the other side effects induced by Tamoxifen, the higher dose may increase the chances of therapeutic success.

The agonist action of Tamoxifen on the human uterus promotes side effects such as endometritis and endometrial hyperplasia, considered a pre-malignant lesion, raising the risk for development of endometrial carcinoma^{35,37,39,40}. It is evident that, as in women, intact female dogs treated with Tamoxifen show endometrial cell proliferation because of the agonist stimulation of uterine estrogen receptors. These results corroborate previous studies^{8,9}, suggesting that Tamoxifen causes estrogenic stimulation of canine endometrial cells even in reduced doses. The number of estrogen receptors increases due to hormonal stimulation, with consequent endometrial hyperplasia and an increased number of

progesterone receptors⁸. The serum level of this hormone remains unaltered, but as the number of receptors is increased, leucocyte recruitment to the uterus is reduced and uterine shrinkage is impaired. This process promotes reduction of uterine immune defenses and facilitates ascendant bacterial infection, mainly caused by *Escherichia coli*, unleashing pyometra³⁸.

Metaplasia is the transformation of an adult tissue, epithelial or mesenchymal, into another of the same lineage. It is an adaptation in response to various aggressions and is considered a pre-malignant lesion⁴¹. Three animals from groups A and C presented squamous metaplasia of the uterine cover epithelium, probably due to uterine estrogenic stimulation, also evidenced in previous studies of women treated with Tamoxifen^{42,43} and female dogs diagnosed with cystic endometrial hyperplasia complex–pyometra⁴⁴. Besides cystic endometrial hyperplasia, one animal of group A also presented endometrial polyps, described in previous studies of female dogs with pyometra⁴⁵. Polyps are produced by fibrous interstitial connective tissue that may protrude into the uterine lumen. These lesions have also been described in women after treatment with Tamoxifen^{35,37,42}.

It was observed that 29.4% of the 17 animals assessed after 120 days presented ophthalmological alterations similar to those observed in 6.3% of women^{30,31}. The difference may be because female dogs are more sensitive to Tamoxifen than women, since the mechanisms of action of this drug are related to specific variant estrogen receptor expression in different cell types and different mechanisms of DNA-receptor interaction. Thus, Tamoxifen acts more as agonist than antagonist in canines, suggesting species differences⁴⁶. No significant difference was observed between the lower (A and B) and higher (C and D) dose groups, since 100% of the animals in group C showed no ophthalmological alterations after 120 days. The lower dose groups (A and B) presented ophthalmological lesions after 60 days of evaluation, suggesting individual differences independent of dose or hormonal situation (intact or spayed animal). In human medicine, these lesions are reversible after suspension or termination of treatment and are compatible with the patient's quality of life^{31,32,33,34}. It is therefore expected that this lesion will also be reversible in canine species after treatment is suspended. The ophthalmological side effects of Tamoxifen observed in the female dogs in this study did not compromise quality of life, since no animal presented signs of reduced visual acuity.

The mean values of ALT, AST, GGT, ALP, IB and calcium remained within the normal ranges for adult dogs²⁰ in all groups from T0 to T08. Slight increases were observed in the

mean values of TB at T01, T02 and T03 in group A, T02, T03 and T04 in group C and T02, T03 and T07 in group D, and in the mean values of DB at T01 to T08 in group A, T01 to T04 in group B, T01, T02, T03, T04, T06 and T08 in group C and T01 to T08 in group D. The most common causes of increased direct bilirubin are hepatocellular and biliary duct diseases such as hepatitis, cholangitis, cirrhosis, biliary obstruction, infectious mononucleosis, neoplasms and colestitis. In dogs, typically in cholestatic disease, the conjugated fraction (indirect bilirubin) is elevated, representing 50-70% of the total serum bilirubin²⁰. It is suggested that the slight increases in the mean values of DB are not relevant, since the mean values of alkaline phosphatase, an enzyme recognized for the sensitive detection of cholestase, remained within the normal range for adult dogs²⁰.

Slight increases were observed in the mean values of urea at T05 to T08 in group B and T08 in group C, and in the mean values of creatinine at T07 in group A, T04, T07 and T08 in group B and T07 and T08 in group C. Urea is a small water-soluble molecule synthesized in the liver and is the main excretory form of nitrogen in most mammals. Proteins are the main sources of ammonia for urea synthesis so levels may be high in animals fed with protein-rich diets²⁰, like the animals in this study, which received high digestibility rations. Creatinine is a small molecule produced by degradation of creatine and creatine phosphate. It is formed mainly in skeletal muscle as an energy reserve. In carnivores and omnivores, creatinine is also derived from creatine and creatinine in the food and may be high after feeding, especially processed food²⁰. It is suggested that the super premium ration offered to the animals in this study was responsible for the observed increases in creatinine.

Slight increases were observed in the mean values of cholesterol at T07 and T08 in group A, T01, T07 and T08 in group B, T02, T03, T04, T06, T07 and T08 in group C and T07 and T08 in group D. Cholesterol is the precursor of steroid hormones, vitamin D and bile acids, and is found only in animals. It may be synthesized or obtained from a diet containing products of animal origin²⁰. It is suggested that the slight increases in mean cholesterol, observed mainly during the final period of experimentation, may be derived from the diet offered to the animals (15% lipids) and not related to the side effects of Tamoxifen.

The mean values of erythrocytes, hemoglobin, globular volume and platelets remained within the normal range for adult dogs²⁰ in all groups from T0 to T08. In contrast to women^{27,28}, the female dogs treated with Tamoxifen showed no signs of anemia such as decreased erythrocytes, hemoglobin or globular volume. Slight increases were observed in the mean values of total leucocytes at T01, T02 and T07 in group B and T02 in group D. These

alterations suggest an individual response to an unidentified infection, not related to pyometra, since spayed animals (groups B and D) were affected.

The mean values of cellularity, megakaryocytes, metarubricytes, lymphocytes, plasmocytes and monocytes in all groups remained within the normal ranges for dogs²¹ up to the end of the experiment. Slight increases were observed in the mean values of promyelocytes, myeloblasts, myelocytes, metamyelocytes, segmented neutrophils, basophils, eosinophils, rubriblasts, prorubricytes and rubricytes in only one evaluation, considered not significant. Increases in the mean myeloid: erythroid balance at T06 and T12 in groups A and B and T12 in group C were observed. It is suggested that this resulted from a gain in the myeloid portion, since no increase was observed in the mean cellularity. These results are similar to the hemogram results, which showed a rise in total leucocytes. These alterations suggest an individual response to an infection unrelated to the side effects of Tamoxifen.

The side effects of Tamoxifen in female dogs proved similar to those observed in women treated for breast cancer. The ophthalmological side effects are reversible after suspension or termination of treatment and they are also compatible with the patient's quality of life. The uterine lesions observed in histopathological examinations, such as cystic endometrial hyperplasia–pyometra, metaplasia and endometrial polyps, compatible with the signs observed in periodic clinical examinations, can be prevented by elective ovariohysterectomy before Tamoxifen treatment, suggesting that only spayed animals should be treated with this medication. The slight alterations observed in biochemistry, hemograms and myelograms in this study are more associated with individual alterations than with the side effects of Tamoxifen. Thus, since no difference was observed in the other parameters of Tamoxifen side effects, it is suggested that the higher dose (0.8 mg/Kg/day) be used to achieve better chances of therapeutic success in treating canine mammary tumors.

In conclusion, Tamoxifen can become an important tool for veterinary medicine, considering its therapeutic potential for increasing the overall survival of female dogs with mammary tumors, if its side effects be correctly assessed and controlled individually.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by CNPq and FAPEMIG – Brazil.

REFERENCES

1. PAOLONI, M; KHANNA, C. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature Reviews Cancer* 2008; **8**, 147-157.
2. PATRONEK GJ, WATERS DJ, GLICKMAN LT. Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 1997; **52**, B171–B178.
3. WITHROW SJ, VAIL DM. In: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, St. Louis, Ed. Saunders Elsevier, 2007: 846.
4. BENJAMIN SA, LEE AC. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasm based on life-span observations in beagles. *Veterinary Pathology* 1999; **36**, 423-436.
5. GRAHAM JC, O'KEEFE DA, GELBERG HB. Immunohistochemical assay for detecting estrogen receptors in canine mammary tumors. *American Journal Veterinary Research* 1999; **60**, 627-630.
6. STEARNS V, GELMANN EP. Does tamoxifen cause cancer in humans? *Journal of Clinical Oncology* 1998; **16**, 779-792.
7. JORDAN VC. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *British Journal of Pharmacology* 2006; **147**, S269-S276.
8. MORRIS JS, DOBSON JM, BOSTOCK DE. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *The Veterinary Record* 1993; **27**, 539-541.
9. BAKER RW. Comments to the editor on "Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia". *The Veterinary Record* 1994; **134 (1)**, 24.
10. HELLMÉN R, BERGSTRÖM L, HOLMBERG. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Veterinary Pathology* 1993; **30**, 20-27.

11. MOULTON JE. Tumors of the mammary gland. In: *Mammary tumors in domestic animals*, 3th edn., University of California, 1990: 518-522.
12. MILLER WR. Oestrogens and breast cancer: biological considerations. *British Medical Bulletin* 1991; **47**, 470-483.
13. LAS MULAS M, MILLÁN Y, DIOS R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alfa and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. *Veterinary Pathology* 1992; **43**, 243-247.
14. GERALDES M, GÄRTNER F, SCHMITT F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumors. *The Veterinary Record* 2000; **146**, 403-406.
15. CHU LL, RUTTEMAN GR, KONG JM, GHAREMANI M, SCHMEING M, MISDORP W, VAN GARDEREN E, PELLETIER J. Genomic organization of the canine p53 gene and its mutational status in canine mammary neoplasia. *Breast cancer research and treatment* 1998; **50**, 11-25.
16. CASSALI GD, GOBBI H, MALM C, SCHMITT FC. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration biopsy for diagnosis of canine mammary tumors: comparative features with the human tumors. *Cytopathology* 2007; **18**, 191-196.
17. KLAASSEN CD, DOULL J, AMDUR MO. In: *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 7th edn, McGraw-Hill, INC. Health Professions Division, 2007: 12-49.
18. DOW C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The Veterinary Record* 1958; **70**, 1102-1110.
19. SAMPAIO IBM. In: *Estatística aplicada à experimentação animal*. Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, 1998: 221. (Portuguese).
20. KANEKO JJ, HARVEY JW, BRUSS ML. The erythrocyte: physiology, metabolism, and biochemical disorders. Hepatic Function. Kidney function and damage. In:

Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 6th edn, Academic Press Elsevier, Burlington, 2008: 173-240, 379-412, 485-528.

21. HARVEY JW. Bone marrow examination. In: *Atlas of Veterinary Hematology, Blood and Bone Marrow of Domestic Animals*, 1st edn, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001: 113-23.
22. FISHER, B.; DIGNAN, J.; BRYANT, J.; DeCILLIS, A. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. **Journal of the National Cancer Institute**, v.42, p.1529, 1996.
23. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; **351**, 1451-1467.
24. FISHER B, CONSTANTINO JP, WICKERHAM DL. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; **18**, 1371-1388.
25. EMENS LA, DAVIDSON NE. Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2003; **9**, 468-469.
26. TAN-CHIU E, WANG J, COSTANTINO JP. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; **95**, 302-307.
27. LAND SR, WICKERHAM DL, COSTANTINO JP. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with Tamoxifen or Raloxifene for breast cancer prevention: The NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *The Journal of the American Medical Association* 2006; **295**, 2742-2751.
28. VERONESI U, MAISONNEUVE P, ROTMENSZ N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Late results of the Italian randomized Tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; **99**, 727-737.

29. LEE W, CHENG M, CHAO H, WANG P. The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from Tamoxifen to Raloxifene. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008; **47**, 24-31.
30. IMPERIA PS, LAZARUS HM, LASS JM. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Survey of ophthalmology* 1989; **34**, 209-230.
31. PAVLIDIS NA, PETRIS C, BRIASSOULIS E. Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. *Cancer* 1992; **69**, 2961-2964.
32. NOUREDDIN BN, SEOUD M, BASHSHUR Z, SALEM Z, SHAMSEDDIN A, KHALILI A. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. *Eye* 1993; **6**, 729-733.
33. TANG R, SHIELDS J, SCHIFFMAN J, LI H, LOCHER D, HAMPTON J, PRAGER T, PARDO G. Retinal changes associated with Tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye* 1997; **3**, 295-297.
34. LAZZARONI F, SCOROLLI L, PIZZOLO CF, SAVINI G, De NIGRIS A, GIOSA F, MEDURI RA. Tamoxifen retinopathy: does it really exist? *Graefe's Archive of Clinical Experimental Ophthalmology* 1998; **236(6)**, 669-673.
35. HULKA CA, HALL DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology* 1993; **160**, 809-812.
36. FISHER B, CONSTANTINO JP, REDMOND CK. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; **86**, 527-537.
37. COHEN I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology* 2004; **94**, 256-266.
38. NASCIMENTO EF, SANTOS RL. Patologias do útero. In: *Patologia da reprodução dos animais domésticos*, 2nd edn, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2003: 48-69. (Portuguese)

39. GANZ PA, LAND SR. Risks, benefits, and effects on quality of life of selective estrogen-receptor modulator therapy in postmenopausal women at increased risk of breast cancer. *Menopause* 2008; **15**, 797-803.
40. BLAND AE, CALINGAERT B, SECORD AA, LEE PS, VALEA FA, BERCHUCK A, SOPER JT, HAVRILESKY L. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecologic Oncology* 2009; **112**, 150-154.
41. FILHO GB. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: *Bogliolo Patologia Geral*, 3th edn, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004: 173-234. (Portuguese)
42. DELIGDISH L, KALIR T, COHEN CJ, de LATOUR M, Le BOUEDEC G, PENAUILLORCA F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecologic Oncology* 2000; **78**, 181-186.
43. CUNHA GR, COOKE PS, KURITA T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Archives of Histology and Cytology* 2004; **67**, 417-434.
44. DE COCK H, VERMEIRSCH H, DUCATELLE R, DE SCHEPPER J. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology* 1997; **48**, 1035-1047.
45. SCHLAFER DH, GIFFORD AT. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology* 2008; **70**, 349-358.
46. HOFFMANN B, SCHULER G. Receptors blockers – general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Animal Reproduction Science*, 2000; **60-61**, 295-312.

ABBREVIATED TITLE FOR USE AS A RUNNING HEADLINE:

Side effects of Tamoxifen in dogs

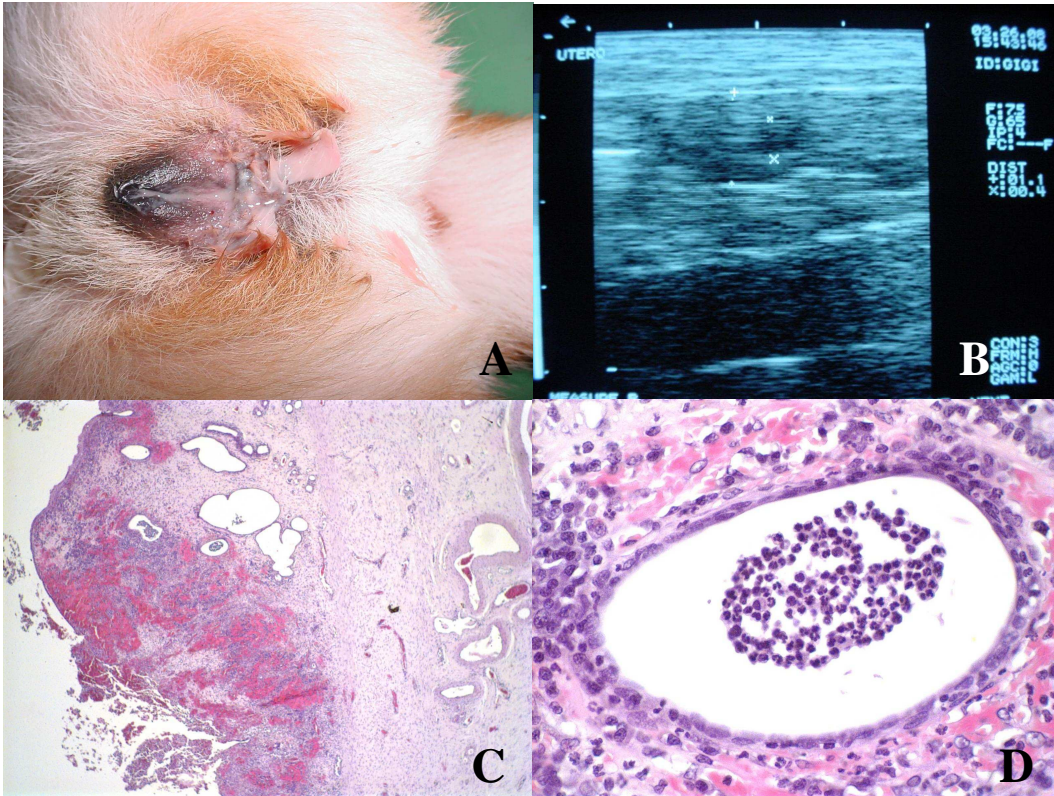


Figure 1 – Animal: C3, Pyometra. (A) Intact female dog with purulent vaginal discharge after oral administration of Tamoxifen, 0.8 mg/kg/day, for 100 days. (B) Ultrasonography revealing uterine body (1.5 cm) and uterine horns slightly dilated, thickened uterine wall with irregular mucosa and retention of secretion within the organ. (C) Uterine histopathology after ovariectomy revealing cystic endometrial hyperplasia type III associated with hemorrhage. HE, 10x. (D) Detail showing presence of polymorphonuclear cells in glandular lumen. HE, 150x.

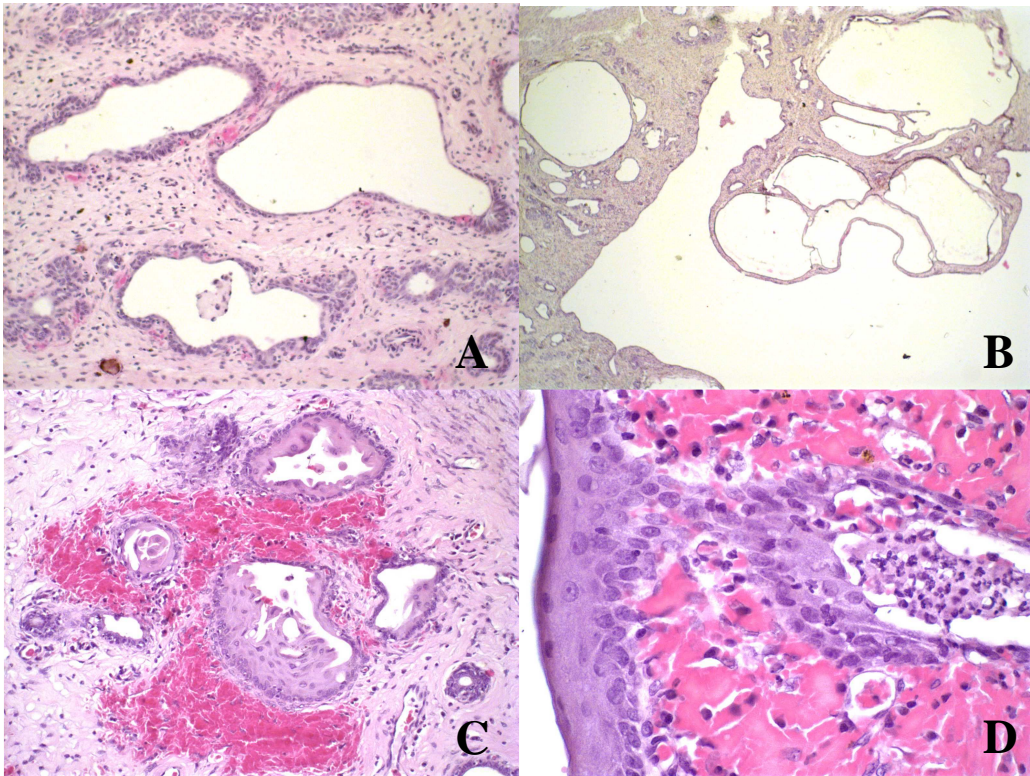


Figure 2 - (A and B): Animal: A2 (intact, 0.5 mg/kg/day). (A) Cystic endometrial hyperplasia type I. Endometrial proliferation not associated with stromal inflammatory infiltration. HE, 50x. (B) Endometrial polyp formation. HE, 10x. (C and D): Animal: A4 (intact, 0.5 mg/kg/day). (C) Cystic endometrial hyperplasia type III with squamous metaplasia of endometrial cover epithelium and hemorrhage. HE, 50x. (D) Detail showing squamous metaplasia of endometrial cover epithelium and hemorrhage. HE, 150x.

11.3. Anexo 3 – Produção científica não relacionada à dissertação no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2009:

Artigos aceitos para publicação:

- SOUZA, P. C.; SOUZA, C. A.; OCARINO, N. M.; TAVARES, W. L. F.; BOELONI, J. N.; CASSALI, G. D; SERAKIDES, R. Association of nucleolar organizing regions and Ki-67 expression with recurrence rate of hair follicle tumor in dogs: 82 cases (2000-2006). *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 60, p. 1075-1083, 2008.
- LAVALLE, G.; BERTAGNOLLI, A.; TAVARES, W.; SILVA, M.; CASSALI, G. COX-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis (or microvessel density) and overall survival. *Veterinary Pathology*, v. 46, p. 1-6, 2009.
- Colaboração no trabalho intitulado: “Mast cell and angiogenesis in canine mammary tumors”, submetido para publicação – *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia - UFMG*.
- LAVALLE, G. ; BERTAGNOLLI, A. C. ; TAVARES, W. L. F. ; CASSALI, G. Evaluation of cox-2 expression in canine mammary gland carcinomas correlation with survival time. In: V ONCOVET, 2009, São Paulo. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2009. v. 7. p. 86-87.
- CAMPOS, C. B. ; LAVALLE, G. ; BERTAGNOLLI, A. C. ; TAVARES, W. L. F. ; CASSALI, G. COX-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with

angiogenesis. In: 34 World Small Animal Veterinary Association Congress, 2009, São Paulo. Clínica Veterinária (Supplement). São Paulo: Guará, 2009. v. 14. p. 178-179.

11.4. Anexo 4 – Exames clínicos:

Evolução Clínica

Animal: Mônica

Raça: SRD

Peso: 18,8Kg

Grupo: A1

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,4	128	58	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,3	120	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T2 05/01/08	38,1	96	144	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal. Conjuntivite olho direito.	SAA	
T3 15/01/08	38,3	100	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	37,9	180	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,3	140	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,4	100	52	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal sanguinolenta.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T7 24/02/08	38,9	120	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	38,5	120	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T9 15/03/08	38,4	160	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T10 25/03/08	38,2	148	80	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação. Aumento da sensibilidade e tensão abdominal.	Ovariohisterectomia 28/03/08
T11 04/04/08						
T12 14/04/08						

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Luiza

Raça: SRD

Peso: 17,6Kg

Grupo: A2

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,1	125	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,3	144	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	37,8	160	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	38,3	120	52	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,4	140	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,0	148	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	38,4	140	132	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T7 24/02/08	39,0	140	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	SAA	
T8 05/03/08	40,1	144	124	Febre. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T9 15/03/08	39,1	140	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T10 25/03/08	38,6	140	28	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva discreto.	Aumento volume uterino à palpação.	
T11 04/04/08	39,0	140	27	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T12 14/04/08	39,2	144	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento volume uterino à palpação.	

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fácies)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Cris

Raça: SRD

Peso: 11,4Kg

Grupo: A3

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,1	98	23	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,3	104	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T2 05/01/08	38,8	140	48	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	39,4	120	56	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,5	160	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T5 04/02/08	38,1	156	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,2	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume à palpação.	
T7 24/02/08	39,0	144	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume à palpação.	
T8 05/03/08	38,4	148	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T9 15/03/08	38,8	156	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento volume uterino à palpação.	
T10 25/03/08	38,6	132	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T11 04/04/08	38,3	140	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento volume uterino à palpação.	
T12 14/04/08	38,2	160	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fácies)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Alessandra

Raça: SRD

Peso: 13,2Kg

Grupo: A4

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38	123	190	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,9	124	104	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T2 05/01/08	38,4	120	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	38,5	84	180	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,6	100	180	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T5 04/02/08	38,6	120	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,3	108	140	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T7 24/02/08	38,8	124	taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	38,8	104	164	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T9 15/03/08	38,4	128	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodo poplíteo direito aumentado de volume. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T10 25/03/08	38,2	120	Taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal esverdeada.	Aumento de volume uterino, liberação de secreção esverdeada à palpação.	Ovariohisterectomia 28/03/08
T11 04/04/08						
T12 14/04/08						

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Mara

Raça: SRD

Peso: 17,0Kg

Grupo: A5

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,4	106	taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,6	128	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,2	120	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	38,1	72	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T4 25/01/08	38,7	160	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,1	160	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	37,8	136	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T7 24/02/08	38,3	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	38,4	136	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T9 15/03/08	38,9	160	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T10 25/03/08	38,4	160	32.	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T11 04/04/08	39,0	136	28	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T12 14/04/08	38,7	128	52	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Patrícia

Raça: SRD

Peso: 16,6Kg

Grupo: B1

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,6	116	120	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,5	128	52	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,6	92	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	38,8	80	64	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T4 25/01/08	38,6	116	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,8	136	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	38,1	112	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal sanguinolenta.	Aumento de volume do coto uterino.	
T7 24/02/08	38,8	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Aumento de volume do coto uterino.	
T8 05/03/08	37,8	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T9 15/03/08	39,1	132	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T10 25/03/08	38,3	120	40.	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T11 04/04/08	38,5	112	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal de coloração achocolatada e odor pútrido.	Aumento de volume do coto uterino.	
T12 14/04/08	39,1	136	72	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto, ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias), CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero), Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes.

Evolução Clínica

Animal: Dolly

Raça: SRD

Peso: 26,3Kg

Grupo: B2

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,7	115	Taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	39,2	120	60	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T2 05/01/08	38,1	140	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal. Diarréia.	SAA	
T3 15/01/08	38,6	140	60	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,8	136	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,7	136	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,2	128	112	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T7 24/02/08	38,9	136	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	SAA	
T8 05/03/08	38,4	120	132	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume do coto uterino.	
T9 15/03/08	39,3	132	152	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T10 25/03/08	38,8	124	120	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T11 04/04/08	38,9	120	140	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T12 14/04/08	39,1	120	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Aninha

Raça: SRD

Peso: 11,8Kg

Grupo: B3

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,1	99	34	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA. Orelha esquerda com lesão ulcerada de 1,5cm, hiperêmica e com alopecia.	SAA	Tratamento local da orelha com pomada antibiótica
T1 26/12/07	39,3	120	48	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva. Orelha esquerda com lesão ulcerada de 1,5cm, hiperêmica e com alopecia.	SAA	Tratamento local da orelha com pomada antibiótica
T2 05/01/08	38,5	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	39,2	100	60	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	39,1	132	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,8	124	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	37,9	112	48	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T7 24/02/08	39,2	132	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T8 05/03/08	38,7	112	taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T9 15/03/08	39,0	104	112	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T10 25/03/08	38,6	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal de coloração esbranquiçada.	SAA	
T11 04/04/08	39,4	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino e sensibilidade à palpação.	
T12 14/04/08	39,7	120	60	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva discreto e descarga vaginal.	SAA	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto, ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcies), CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero), Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes.

Evolução Clínica

Animal: Paola

Raça: SRD

Peso: 16,1Kg

Grupo: B4

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,1	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,4	124	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T2 05/01/08	38,3	124	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	39,0	68	48	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,1	144	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,3	136	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,3	156	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal sanguinolento.	Aumento de volume do coto uterino.	
T7 24/02/08	38,1	152	52	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Aumento de volume do coto uterino.	
T8 05/03/08	38,0	124	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T9 15/03/08	38,7	120	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T10 25/03/08	38,0	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodo cervical superficial aumentado de volume. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	Foliculite na região ventral posterior.
T11 04/04/08	38,3	100	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva discreto e descarga vaginal purulenta de coloração achocolatada.	Aumento de volume do coto uterino.	Foliculite na região ventral posterior.
T12 14/04/08	38,5	100	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva discreto e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto, ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcies), CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero), Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes.

Evolução Clínica

Animal: Sofia

Raça: SRD

Peso: 18,4Kg

Grupo: B5

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,6	180	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	40,0	152	192	Febre. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,6	112	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	38,9	120	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,2	160	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T5 04/02/08	38,5	160	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,5	136	80	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal esverdeada.	SAA	
T7 24/02/08	39,0	164	180	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T8 05/03/08	38,7	144	240	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T9 15/03/08	38,2	136	48	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T10 25/03/08	38,1	140	Taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal profusa de coloração achocolatada.	Aumento de volume do coto uterino.	
T11 04/04/08	38,3	160	Taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal profusa de coloração achocolatada.	Aumento de volume do coto uterino.	
T12 14/04/08	39,8	144	Taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal profusa de coloração achocolatada.	Aumento de volume do coto uterino.	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto, ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias), CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero), Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes.

Evolução Clínica

Animal: Angélica

Raça: SRD

Peso: 23,6Kg

Grupo: C1

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,3	142	taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,4	104	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T2 05/01/08	38,3	124	96	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	38,1	100	64	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,2	140	52	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T5 04/02/08	38,3	148	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	37,9	124	76	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T7 24/02/08	38,5	108	96	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	38,4	140	68	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T9 15/03/08	39,2	144	38	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T10 25/03/08	38,0	140	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal esverdeada.	Aumento de volume uterino, liberação de secreção esverdeada à palpação.	Ovariohisterectomia 28/03/08
T11 04/04/08						
T12 14/04/08						

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Robertinha

Raça: SRD

Peso: 12,7Kg

Grupo: C2

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,4	121	33	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,5	128	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T2 05/01/08	38,3	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	38,4	124	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,9	120	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	39,1	128	24	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,8	132	36	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T7 24/02/08	39,1	124	24	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	39,5	152	120	Febre. Animal apático. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos poplíteos aumentados de volume. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Sensibilidade à palpação. Aumento de volume uterino, liberação de secreção esverdeada à palpação.	Ovariohisterectomia 10/03/08
T9 15/03/08						
T10 25/03/08						
T11 04/04/08						
T12 14/04/08						

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Gissandra

Raça: SRD

Peso: 14,0Kg

Grupo: C3

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,6	95	50	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	37,9	84	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T2 05/01/08	38,9	124	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	39,7	100	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,8	120	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,3	108	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	37,9	116	46	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos ligeiramente aumentados de volume. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T7 24/02/08	38,9	112	120	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	37,9	120	144	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T9 15/03/08	38,3	120	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T10 25/03/08	39,4	160	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos ligeiramente aumentados de volume. Mamas SAA. Edema de vulva discreto.	Aumento de sensibilidade à palpação e tensão abdominal.	Ovariohisterectomia 28/03/08
T11 04/04/08						
T12 14/04/08						

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Raquel

Raça: SRD

Peso: 18,8Kg

Grupo: C4

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,4	100	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,8	140	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,3	132	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	38,5	140	62	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	39,0	160	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T5 04/02/08	38,7	148	48	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	39,1	160	84	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T7 24/02/08	38,4	160	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	38,5	180	56	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T9 15/03/08	38,2	140	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal de coloração esbranquiçada.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T10 25/03/08	38,5	160	56	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T11 04/04/08	38,4	140	80	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T12 14/04/08	39,2	160	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume uterino à palpação.	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto, ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias), CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero), Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes.

Evolução Clínica

Animal: Mariazinha

Raça: SRD

Peso: 17,0Kg

Grupo: C5

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,0	89	120	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,9	88	60	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,6	96	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	38,8	80	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,7	100	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	39,0	108	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	38,2	100	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T7 24/02/08	39,3	120	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Aumento de volume uterino à palpação.	
T8 05/03/08	38,0	112	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta profusa.	Aumento de volume uterino e sensibilidade à palpação.	Ovariohisterectomia 10/03/08
T9 15/03/08						
T10 25/03/08						
T11 04/04/08						
T12 14/04/08						

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fácies)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Nalla

Raça: SRD

Peso: 11,3Kg

Grupo: D1

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,6	104	104	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	39,0	124	120	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,1	120	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	38,5	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T4 25/01/08	38,8	128	20	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,5	136	104	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,3	124	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T7 24/02/08	38,7	144	60	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T8 05/03/08	38,7	108	taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T9 15/03/08	38,7	124	92	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T10 25/03/08	38,6	112	100	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T11 04/04/08	38,7	120	88	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T12 14/04/08	38,8	120	80	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Mãezinha

Raça: SRD

Peso: 13,3Kg

Grupo: D2

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	39,1	104	66	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	39,1	136	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,3	124	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	38,6	100	120	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,8	136	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,7	132	176	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T6 14/02/08	38,3	112	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T7 24/02/08	39,9	128	taqui pnéia	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Sensibilidade moderada à palpação abdominal. Aumento de volume do coto uterino.	
T8 05/03/08	38,8	120	180	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal purulenta.	Sensibilidade moderada à palpação abdominal. Aumento de volume do coto uterino.	
T9 15/03/08	38,6	136	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Sensibilidade à palpação abdominal.	
T10 25/03/08	38,9	160	100	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva discreto.	Sensibilidade à palpação abdominal.	
T11 04/04/08	38,7	144	200	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume do coto uterino e sensibilidade à palpação abdominal.	
T12 14/04/08	39,1	140	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Pitty

Raça: SRD

Peso: 20,2Kg

Grupo: D3

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,5	96	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	39,5	120	96	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	39,4	116	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	39,1	120	64	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	39,2	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,5	120	48	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	39,3	140	160	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T7 24/02/08	39,8	140	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T8 05/03/08	39,2	128	100	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T9 15/03/08	38,8	92	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T10 25/03/08	39,2	136	48	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume do coto uterino.	
T11 04/04/08	39,7	120	76	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos ligeiramente aumentados de volume. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T12 14/04/08	38,6	120	80	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos ligeiramente aumentados de volume. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume do coto uterino.	

TR = Temperatura retal, BT = Batimentos cardíacos por minuto, MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fácies)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações, SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Juliana

Raça: SRD

Peso: 20,2Kg

Grupo: D4

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,8	82	60	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	39,5	124	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,1	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T3 15/01/08	38,3	100	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,6	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T5 04/02/08	38,0	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	38,3	116	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T7 24/02/08	38,9	136	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T8 05/03/08	39,0	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume do coto uterino.	
T9 15/03/08	38,5	120	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	Conjuntivite olho direito.
T10 25/03/08	38,6	120	24	Estado geral bom. Mucosas hiperêmicas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T11 04/04/08	38,7	112	24	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	Dermatite região ventral posterior.
T12 14/04/08	38,5	120	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fâcias)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

Evolução Clínica

Animal: Flor

Raça: SRD

Peso: 21,4Kg

Grupo: D5

Tempo	TR	BT	MV	ECTO	CA	Obs
T0 12/12/07	38,8	140	33	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Genitália SAA.	SAA	
T1 26/12/07	38,8	132	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T2 05/01/08	38,3	120	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T3 15/01/08	38,6	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	SAA	
T4 25/01/08	38,1	140	32	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T5 04/02/08	38,2	132	44	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T6 14/02/08	38,7	120	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T7 24/02/08	38,9	120	28	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T8 05/03/08	38,2	132	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	Aumento de volume do coto uterino.	
T9 15/03/08	38,0	124	36	Estado geral bom. Mucosas ligeiramente pálidas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva e descarga vaginal.	Aumento de volume do coto uterino.	
T10 25/03/08	38,4	140	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T11 04/04/08	38,4	140	40	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	
T12 14/04/08	37,8	140	36	Estado geral bom. Mucosas normocoradas. Linfonodos SAA. Mamas SAA. Edema de vulva.	SAA	

TR = Temperatura retal

BT = Batimentos cardíacos por minuto

MV = Movimentos respiratórios por minuto

ECTO = Ectoscopia (estado geral, mucosas, pele, linfonodos, articulações, glândulas paranasais, genitália, glândulas mamárias, fácies)

CA = Cavidade abdominal (forma, conteúdo, estômago, fígado, baço, intestinos, linfonodos, rins, bexiga, útero)

Obs = Observações

SAA = Sem alterações aparentes

11.5. Anexo 5 – Exames citológicos:

CITLOGIA VAGINAL – 1ª COLETA (T0 - 14/12/07)

Grupo	Animal	Nome	Céls. parabasais	Céls. intermediárias	Céls. superficiais	Neutrófilos	Hemácias	Muco	Diagnóstico
A Cadelas intactas Dose 0,5 mg/Kg/dia	A1	Mônica	95%	5%	-	-	-	-	ANESTRO
	A2	Luiza	100%	-	-	-	-	-	ANESTRO
	A3	Cris*	-	-	-	-	-	-	-
	A4	Alessandra	100%	-	-	++	-	-	ANESTRO
	A5	Mara	100%	-	-	-	-	+	ANESTRO
B Cadelas castradas Dose 0,5 mg/Kg/dia	B1	Patrícia	80%	20%	-	-	-	-	ANESTRO
	B2	Dolly	75%	25%	-	-	-	++	ANESTRO
	B3	Aninha	100%	-	-	-	-	++	ANESTRO
	B4	Paola	100%	-	-	+++	-	-	ANESTRO
	B5	Sofia*	-	-	-	-	-	-	-
C Cadelas intactas Dose 0,8 mg/Kg/dia	C1	Angélica	100%	-	-	+	-	++	ANESTRO
	C2	Robertinha	100%	-	-	-	-	+	ANESTRO
	C3	Gissandra	100%	-	-	+	-	-	ANESTRO
	C4	Raquel	100%	-	-	-	-	+	ANESTRO
	C5	Mariazinha	100%	-	-	-	-	-	ANESTRO
D Cadelas castradas Dose 0,8 mg/Kg/dia	D1	Nalla	90%	10%	-	-	-	-	ANESTRO
	D2	Mãezinha	100%	-	-	-	-	+	ANESTRO
	D3	Pitty	100%	-	-	-	-	-	ANESTRO
	D4	Juliana	60%	30%	10%	+++	-	+	PROESTRO
	D5	Flor	90%	10%	-	-	-	-	ANESTRO

* = Sem lâmina

CITLOGIA VAGINAL – 2ª COLETA (T6 - 14/02/08)

Grupo	Animal	Nome	Céls. parabasais	Céls. intermediárias	Céls. superficiais	Neutrófilos	Hemácias	Muco	Diagnóstico
A Cadelas intactas Dose 0,5 mg/Kg/dia	A1	Mônica	10%	30%	60%	+++	-	-	PROESTRO
	A2	Luiza	5%	80%	15%	+++	-	-	PROESTRO
	A3	Cris	-	-	100%	-	-	-	ESTRO
	A4	Alessandra	-	25%	75%	-	-	-	PROESTRO
	A5	Mara	-	25%	75%	+	-	-	PROESTRO
B Cadelas castradas Dose 0,5 mg/Kg/dia	B1	Patrícia	5%	95%	-	+++	-	+	ANESTRO
	B2	Dolly	-	90%	10%	-	-	+	PROESTRO
	B3	Aninha	5%	95%	-	-	++	-	ANESTRO
	B4	Paola	5%	95%	-	+++	+++	-	ANESTRO
	B5	Sofia	5%	95%	-	+++	-	-	ANESTRO
C Cadelas intactas Dose 0,8 mg/Kg/dia	C1	Angélica	-	30%	70%	-	-	-	PROESTRO
	C2	Robertinha*	-	-	-	-	-	-	-
	C3	Gissandra	-	30%	70%	-	-	-	PROESTRO
	C4	Raquel	-	20%	80%	-	-	-	ESTRO
	C5	Mariazinha	-	90%	10%	-	-	-	PROESTRO
D Cadelas castradas Dose 0,8 mg/Kg/dia	D1	Nalla	-	70%	30%	-	-	-	PROESTRO
	D2	Mãezinha	-	70%	30%	-	-	-	PROESTRO
	D3	Pitty	-	90%	10%	-	-	-	PROESTRO
	D4	Juliana	-	70%	30%	-	-	-	PROESTRO
	D5	Flor	-	90%	10%	-	-	-	PROESTRO

* = Sem lâmina

CITLOGIA VAGINAL – 3ª COLETA (T12 - 14/04/08)

Grupo	Animal	Nome	Céls. parabasais	Céls. intermediárias	Céls. superficiais	Neutrófilos	Hemáceas	Muco	Diagnóstico
A Cadelas intactas Dose 0,5 mg/Kg/dia	A1	Mônica*	-	-	-	-	-	-	-
	A2	Luiza	-	95%	5%	+++	-	-	PROESTRO
	A3	Cris	-	15%	85%	-	-	+	ESTRO
	A4	Alessandra*	-	-	-	-	-	-	-
	A5	Mara	-	80%	20%	++	-	+	PROESTRO
B Cadelas castradas Dose 0,5 mg/Kg/dia	B1	Patrícia	-	-	100%	+++	+	+++	ESTRO
	B2	Dolly	-	30%	70%	+	-	+++	PROESTRO
	B3	Aninha	10%	60%	30%	-	-	+++	PROESTRO
	B4	Paola	10%	90%	-	+	-	++	ANESTRO
	B5	Sofia	10%	90%	-	-	-	+	ANESTRO
C Cadelas intactas Dose 0,8 mg/Kg/dia	C1	Angélica*	-	-	-	-	-	-	-
	C2	Robertinha*	-	-	-	-	-	-	-
	C3	Gissandra*	-	-	-	-	-	-	-
	C4	Raquel	-	10%	90%	-	-	-	ESTRO
	C5	Mariazinha*	-	-	-	-	-	-	-
D Cadelas castradas Dose 0,8 mg/Kg/dia	D1	Nalla	-	30%	70%	-	-	+	PROESTRO
	D2	Mãezinha	-	30%	70%	+	-	++	PROESTRO
	D3	Pitty	-	75%	25%	-	-	+	PROESTRO
	D4	Juliana	10%	70%	20%	-	-	-	PROESTRO
	D5	Flor	-	90%	10%	-	-	++	PROESTRO

* = Sem lâmina

11.6. Anexo 6 – Dosagem hormonal:

DOSAGEM HORMONAL (E₂ E P₄)
T0 - 14/12/07

Grupo	Animal	Nome	Estradiol pg/ml	Progesterona ng/ml	Diagnóstico Hormonal
A Cadelas intactas Dose 0,5 mg/Kg/dia	A1	Mônica	9,60	0,12	INÍCIO DO PROESTRO
	A2	Luiza	49,10	0,64	PROESTRO
	A3	Cris	12,80	0,25	PROESTRO
	A4	Alessandra	5,00	0,07	ANESTRO
	A5	Mara	64,80	0,91	PROESTRO
B Cadelas castradas Dose 0,5 mg/Kg/dia	B1	Patrícia	5,00	0,05	ANESTRO
	B2	Dolly	7,50	0,60	ANESTRO
	B3	Aninha	5,00	0,05	ANESTRO
	B4	Paola	5,00	0,03	ANESTRO
	B5	Sofia	5,00	0,27	ANESTRO
C Cadelas intactas Dose 0,8 mg/Kg/dia	C1	Angélica	5,00	0,20	ANESTRO
	C2	Robertinha	22,80	0,42	PROESTRO
	C3	Gissandra	53,0	0,74	ESTRO
	C4	Raquel	5,00	7,97	FIM DO ESTRO
	C5	Mariazinha	5,00	24,90	FIM DO ESTRO
D Cadelas castradas Dose 0,8 mg/Kg/dia	D1	Nalla	5,00	0,11	ANESTRO
	D2	Mãezinha	5,00	0,08	ANESTRO
	D3	Pitty	114,60	1,05	PROESTRO
	D4	Juliana	25,10	1,99	PROESTRO
	D5	Flor	40,10	0,34	PROESTRO

TECSA Laboratórios – Diagnósticos Pet

ESTRADIOL

Material utilizado: sangue

Método: Eletroquimioluminescência

Sensibilidade: 5,0 pg/ml

Valores de referência:

Cão Macho: até 20 pg/ml

Cão Fêmea: Proestro/Estro: 20 a 50 pg/ml

Gestação: até 20 pg/ml

PROGESTERONA

Material utilizado: sangue

Método: Quimioluminescência

Valores de referência:

< 2,0 ng/ml indica que não está ocorrendo ovulação

2,0 a 5,0 ng/ml indica que a ovulação está próxima

6,0 a 10,0 ng/ml indica o fim do período fértil

> 10,0 ng/ml, gestação ou alguma patologia como piometra ou pseudogestação

Níveis acima de 15,0 ng/ml podem ocorrer após o período fértil.

SODIKOFF, Charles H., Laboratory profiles of small animal diseases – A guide to laboratory diagnosis, 2a edição. Ed. Mosby, p.34, 1995.