

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**EFEITO DA ARNICA MONTANA 6D E 30D ADMINISTRADAS POR VIA
TRANSMUCOSA ORAL E SUBCUTÂNEA NO CONTROLE DA DOR
PÓS-OPERATÓRIA DE GATAS SUBMETIDAS
À OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA.**

Denise de Fátima Rodrigues

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Doutor

BOTUCATU - SP

Julho 2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**EFEITO DA ARNICA MONTANA 6D E 30D ADMINISTRADAS POR VIA
TRANSMUCOSA ORAL E SUBCUTÂNEA NO CONTROLE DA DOR
PÓS-OPERATÓRIA DE GATAS SUBMETIDAS
À OVARISSALPINGOHISTERECTOMIA.**

Denise de Fátima Rodrigues

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Doutor

Orientador : Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna

BOTUCATU - SP

Julho 2011

DEDICATÓRIA

Dedico a minha mãe Therezinha por seu amor incondicional.

Ao meu pai Alcides, que sempre senti estar ao meu lado.

À minha filha, razão da minha vida.

Ao meu marido Leandro por ter estado ao meu lado nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna pela confiança, estímulo, orientação e paciência. Por tão valiosa seriedade profissional e amizade, a minha eterna gratidão.

À Dra. Juliana Tabarelli Brondani, que me auxiliou durante todo o experimento, tirou dúvidas nos momentos importantes, e com sua organização e discernimento me ensinou a ser uma pesquisadora mais eficiente.

Ao colega Bruno Wanatabe Minto pelo auxílio técnico, amizade e apoio durante todo o trabalho.

As residentes de Anestesiologia Flávia Augusta Oliveira e Renata Alvaides pelo auxílio e amizade que foram fundamentais para a realização do trabalho.

A funcionária e amiga Ana Maria Tardevo pelo auxílio, amizade e paciência que foram importantes para a realização de um bom trabalho.

Aos amigos Bianca Paludeto e Alfredo Lima pelo auxílio, carinho, paciência e amizade durante todo o trabalho.

A todos os funcionários da seção de pós-graduação, pela paciência, atenção e carinho durante todos os anos do meu doutorado. Mas especialmente à José Roberto de Lalla Junior, pela enorme paciência que teve ao atender no guichê e responder aos emails.

A estatística Juliana Gadum Lalla, que além da estatística, auxiliou no aprendizado técnico e teve uma paciência infindável.

As funcionárias da faxina que de forma anônima, uma a cada dia limpavam a sala com cuidado, carinho e sempre na minha presença para não interferir no estudo.

Aos colegas de curso, professores e funcionários, que tornaram mais agradáveis as muitas horas de trabalho.

Aos proprietários que cederam seus animais mesmo que temporariamente para este experimento.

A todas as gatas deste estudo, que mais me ensinaram do que participaram.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP/Botucatu.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq), pela
bolsa concedida mediante o processo 559772/2008-4

.

Experiência não é o que acontece com um homem;
é o que um homem faz com o que lhe acontece.

Aldous Huxley

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características da sutura cirúrgica quanto à edema, exsudato e formação de crostas de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....30

TABELA 2 – Momentos de avaliações dos parâmetros de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....31

TABELA 3 – Média $\pm$ desvio padrão do peso (kg), de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....34

TABELA 4 – Mediana e valores dos quartis (25% e 75%) do grau de sedação avaliado pela EAV, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....36

TABELA 5 – Mediana e valores dos quartis (25% e 75%) do grau de sedação avaliado pelo escore, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por Via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....37

TABELA 6 – Média $\pm$ desvio padrão do grau de dor avaliado pela EAVID, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO

(GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....	38
--	----

TABELA 7 – Mediana e valores dos quartis (25% e 75%) do grau de dor avaliado pela ECV, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....	40
--	----

TABELA 8 – Porcentagem de resgates realizados em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....	41
---	----

TABELA 9 – Número de animais resgatados ao longo do tempo em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....	42
---	----

TABELA 10 – Porcentagem de animais onde não foi possível utilizar os filamentos de vonfrey para a realização do teste de alodinia, em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....	42
--	----

TABELA 11 – Número de animais que não aceitaram o Vonfrey ao longo do tempo em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....	43
---	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Porcentagem de resgates realizados em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....41

FIGURA 2 – Porcentagem de animais onde não foi possível utilizar os filamentos de vonfrey para a realização do teste de alodinia, em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).....43

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

%:	porcentagem
μ :	mi
σ :	sigma
AINEs:	anti-inflamatórios não-esteroides
ALT:	alanina amino-transferase
ANOVA:	análise de variância
<i>Arnica</i> :	<i>Arnica montana</i>
CAM:	concentração alveolar mínima
CEEA:	câmara de ética em experimentação animal
cm:	centímetro
COX:	ciclo-oxigenase
DH:	decimal Hahnemanniana
EAV:	escala analógica visual
EAVID:	escala analógica visual interativa e dinâmica
ECV:	escala de contagem variável
ETCO ₂ :	pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração
FA:	fosfatase alcalina
FC:	frequência cardíaca
FR:	frequência respiratória
G:	grama
GA30SC:	grupo <i>Arnica</i> 30 subcutânea
GA30VO:	grupo <i>Arnica</i> 30 via oral
GA6VO:	grupo <i>Arnica</i> 6 via oral
GC:	grupo cetoprofeno
GM:	grupo morfina
H:	hora
IL:	interleucina
IM:	intramuscular
IV:	intravenosa
k:	Kappa
Kg:	quilograma
ME:	mediana

mg/Kg:	miligrama por quilograma
mg/mL:	miligrama por mililitro
min:	minuto
mL/Kg/h:	mililitro por quilograma por hora
mL/Kg/min:	mililitro por quilograma por minuto
mL:	mililitro
mm:	milímetro
mmHg:	milímetro de mercúrio
mN:	milinewton
MPA:	medicação pré anestésica
n:	número de animais
NFkB:	fator de transcrição nuclear kappa B
nº:	número
OSH:	ovariossalpingohisterectomia
p:	significância estatística
PAS:	pressão arterial sistólica
PG:	prostaglandina
PGD ₂ :	prostaglandina D ₂
PGE ₂ :	prostaglandina E ₂
PGI ₂ :	prostaciclina I ₂
S:	desvio padrão
SC:	subcutânea
SD:	sistema digestório
seg:	segundo
SNC:	sistema nervoso central
SU:	sistema urinário
T:	temperatura
TNF-α:	fator de necrose tumoral alfa
TX:	tromboxano
UI/Kg:	Unidade Internacional por quilo
VAS:	visual analog scale
VO:	via transmucosa oral

SUMÁRIO	PÁGINA
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1. Dor.....	9
2.2. Controle da dor.....	12
2.3. Cetoprofeno.....	13
2.4. Morfina.....	14
2.5. <i>Arnica</i>	16
3. OBJETIVOS.....	21
4. MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1. Local.....	23
4.2. Animais.....	23
4.3. Grupos avaliados.....	23
4.4. Período pré-operatório.....	24
4.5. Período trans-operatório.....	25
4.6. Período pós-operatório.....	26
4.6.1. Avaliação pós-operatória.....	26
4.7. Avaliação do grau de sedação.....	26
4.7.1. Grau de sedação – EAV.....	26
4.7.2. Grau de sedação – escore.....	27
4.8. Avaliação do grau de dor.....	27
4.8.1. Avaliação do grau de dor - EAVID.....	27
4.8.2. Avaliação do grau de dor - escala de contagem variável.....	27
4.9. Grau de hiperalgesia e alodinia.....	28
4.10. Sistema digestório.....	29

4.10.1. Mensuração de Peso.....	29
4.10.2. Controle da defecação.....	29
4.10.3. Vômito.....	29
4.11. Sistema urinário.....	29
4.12. Cicatrização.....	30
4.13. Análise estatística.....	32
 5. RESULTADOS.....	 34
5.1. Peso.....	34
5.2. Apetite.....	34
5.3. Vômito.....	35
5.4. Defecação.....	35
5.5. Micção.....	35
5.6. Cicatrização.....	35
5.7. Sedação pela EAV.....	35
5.8. Sedação (escore).....	36
5.9. EAVID.....	37
5.10. ECV.....	39
5.11. Resgate.....	41
5.12. Alodinia e hiperalgesia.....	42
 6. DISCUSSÃO	 45
 7. CONCLUSÕES.....	 55
 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 57
 9. ARTIGO CIENTÍFICO.....	 69
 10. ANEXOS.....	 86

RODRIGUES, D. F. **EFEITO DA *ARNICA MONTANA* 6D E 30D ADMINISTRADAS POR VIA TRANSMUCOSA ORAL E SUBCUTÂNEA NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA DE GATAS SUBMETIDAS À OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA.** Botucatu. 2011. 112f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária Zootecnia, campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

RESUMO

Avaliou-se o efeito analgésico de *Arnica* em comparação à utilização de cetoprofeno, no pós operatório de 50 gatas submetidas à ovarioossalpingohisterectomia (OSH). Para tanto, as gatas foram divididas em cinco grupos (n=10) e de forma aleatória os animais foram tratados com 1 ml de *Arnica* 30DH SC (GA30SC); *Arnica* 30 DH VO (VO) (GA30VO); *Arnica* 6 DH VO (GA6VO); 2mg/kg de cetoprofeno SC (GC) na primeira aplicação, e 1mg/Kg nas restantes ou 0,1mg/kg de morfina SC (GM). Após 30 minutos realizou-se a OSH e os animais foram avaliados quanto à sedação e dor pós-operatória, por meio de EAV, ECV e hiperalgesia, pelo limiar mecânico nociceptivo por meio dos monofilamentos de Von Frey. Quando o escore da ECV e EAVID atingiram 33% do valor máximo foi realizado o resgate analgésico administrando-se 0,3 mg/kg de morfina IM. Além das escalas anteriormente citadas também foi observado a ocorrência de emese, defecação, micção, peso e cicatrização. Com exceção dos animais tratados com morfina, não houve incidência de vômito. Não houve diferença significativa entre os grupos na defecação, micção, peso e cicatrização. A hiperalgesia foi observada apenas nos momentos em que a EAVID e ECV ultrapassaram 33%, isto é nos momentos em que foi realizado o resgate analgésico. O cetoprofeno e a morfina foram mais eficazes que a *Arnica*, não houve diferença entre as dinamizações 6DH e 30DH VO, nem entre as vias SC e oral de administração da *Arnica* em gatas submetidas à OSH.

Palavras – chave: *Arnica montana*; OSH; gatas; analgesia; cetoprofeno, morfina.

RODRIGUES, D. F. **ANALGESIC EFFECT OF 6D AND 30D *ARNICA MONTANA* ADMINISTERED ORALLY AND SUBCUTANEOUSLY IN CATS SUBMITTED TO OVARYOHYSTERECTOMY**. BOTUCATU. 2011. 112F. TESE (DOUTORADO) – FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA ZOOTECNIA, CAMPUS BOTUCATU, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

ABSTRACT

The analgesic effect of *Arnica* was compared to ketoprofen in 50 cats undergoing ovariosalpingohysterectomy (OSH). Cats were randomly divided into five groups of same number (n=10). The animals were treated with 1 ml of *Arnica montana* 30DH subcutaneously (SC) (GA30SC); *Arnica montana* 30 DH orally (GA30VO); *Arnica montana* 6 DH orally (GA6VO); 2 mg/kg of ketoprofen SC (GC) or 0.1 mg/kg of morphine SC (GM). Surgery was performed 30 minutes after treatments and the animals were evaluated for sedation and postoperative pain through visual analogue scale (VAS), variable count scale (VCS) and hyperalgesia, measuring the mechanical nociceptive threshold by von Frey monofilaments. When VAS and VCS score reached 33% of the of the maximum, analgesic rescue was performed by administering 0.3 mg/kg of morphine intramuscularly. Occurrence of vomiting, stools, urine output, weight and healing was evaluated in addition to the aforementioned scales. Except for the animals treated with morphine, there was no vomiting. There was no significant difference between groups in the stools, urine output, weight and healing. The hyperalgesia was observed only when the VCS exceeded 33% of the total score, when animals received rescue analgesia, but there were no differences between groups. Ketoprofen and morphine were more effective than *Arnica montana* for postoperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. There was no difference between oral *Arnica montana* at 6DH and 30DH or subcutaneous and oral administration of *Arnica montana* in cats undergoing ovariohysterectomy.

Keywords: *Arnica montana*.; OSH; cats; analgesia; ketoprofen; morphine

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A avaliação da dor em animais de companhia e a eficácia de seu tratamento têm sido objeto de diversos estudos, já que o controle da dor está diretamente correlacionado com a melhoria das condições de bem estar animal e qualidade da recuperação pós-cirúrgica (Moberg, 1985; Taylor & Robertson, 2004), pelo fato de minimizar o estresse, a dor e o sofrimento (Moberg, 1985; Broom & Molento, 2004).

A dor e consequentemente o estresse, apresentam componentes comportamentais, cognitivos, psicológicos, neurais, endócrinos e metabólicos interrelacionados. Quando há falha nos processos de ajuste ao estresse, os animais desenvolvem anormalidades de comportamento e distúrbios nas funções cardiovascular, respiratória, urinária, muscular, imunológica e neuroendócrina (Werner & Taboada, 1994; Lascelles & Waterman, 1997; Broom & Molento, 2004; Cunha et al, 2009).

Além do ponto de vista humanitário, o controle da dor diminui o estresse, favorece o bem-estar, melhora o apetite, a disposição, auxilia na reparação tecidual pós-operatória e minimiza as respostas cardiovascular, respiratória e imunológica associadas à cirurgia (Broom & Molento, 2004; Taylor & Robertson, 2004).

Os trabalhos que avaliam a dor em caninos (Vilella et al., 2009; Pohl et al., 2011) e felinos (Meneghello, 2002; Taylor & Robertson, 2004; Brondani et al., 2009, 2011) apresentam resultados variáveis de acordo com a medicação, a técnica cirúrgica utilizada, o observador e o método de observação. Há evidência da necessidade de um observador treinado para avaliar a dor e determinar a necessidade do controle da mesma (Taylor & Robertson, 2004; Epstein, 2010). Para tal, é necessário o conhecimento do comportamento normal do felino, e da alteração ocorrida, quando em presença de dor e utilização de escalas validadas para avaliação da dor (Brondani et al, 2011). As mensurações de alterações fisiológicas quantitativas, tais como FC e FR, PA e cortisol plasmático podem auxiliar na avaliação da dor, desde que associadas às alterações comportamentais (Smith et al., 1996; Cambridge et al., 2000, Brondani et al, 2011).

Vários fármacos podem ser utilizados para minimizar a dor e seus efeitos deletérios, dentre eles os AINEs, opioides (Johnson, 1991; Lascelles et al., 1999; Wright, 2002), fitoterápicos e medicamentos homeopáticos, principalmente a *Arnica montana* (Hyland & Lewith, 2002; Seeley et al., 2006, Vilella et al., 2009). Dentre os mais estudados estão os AINEs que proporcionam boa eficácia analgésica, entretanto apresentam importantes efeitos adversos, como gastroenterite, possibilidade de alterações de hemostasia e diminuição do fluxo sanguíneo renal, que pode levar à insuficiência renal aguda no pós-operatório (Mathews, 1996; Wright, 2002). Em altas doses ou em uso prolongado podem inibir a agregação de plaquetas, aumentando o tempo de coagulação sanguínea (Cruz et al., 1999, Luna et al 2006).

A morfina é o opioide clássico indicado para alívio da dor no pré, trans e pós-operatório em diversas espécies (Robertson & Taylor, 2004). Entretanto pode causar alguns efeitos adversos como, depressão do sistema respiratório, constipação intestinal, náusea, vômito e liberação de histamina (Taylor, 1999, Pascoe, 2000, Mastrocinque & Fantoni, 2003, Aleixo & Tudury, 2005, Guedes et al., 2006, 2007).

Há outros meios para o tratamento da dor que podem ser eficientes, como por exemplo, a acupuntura (Ferrari et al, 2006, Cassu et al., 2008, Luna, 2008, Tafarel & Freitas, 2009), a fitoterapia e a homeopatia (Hyland & Lewith, 2002; Seeley et al., 2006, Vilella et al, 2009). Dentre os medicamentos homeopáticos, um dos mais citados é a *Arnica* que é extraída de flores secas oriundas das montanhas européias. Em sua forma original é tóxica e apresenta como ingredientes ativos as lactonas de sesquiterpene como helanalina, 11[alpha],13-dihydrohelenalina, chamissonolida, e seus derivados de ester. Seu mecanismo de ação se dá pela redução da inflamação por inibição do fator de transcrição nuclear [kappa]B, que controla a transcrição de muitos genes, inclusive as citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (Bedi & Shenefelt, 2002; Seemann et al., 2010; Kawakami et al., 2011; Staneva et al., 2011).

Embora a utilização da homeopatia para o controle da dor em gatos seja incipiente na literatura (Meneghello, 2002), há resultados promissores com estudos em seres humanos, que utilizaram a *Arnica* para tratamento de

traumas e contusões (Jeffrey & Belcher, 2002; O'meara et al., 2002), equimoses (Seeley et al., 2007), hematomas (Leu et al., 2010) e na diminuição da inflamação e da dor (Ernst, 2003; Robertson et al., 2007, Silva et al., 2010). Entretanto há também resultados conflitantes que não foram promissores quando se avaliou o uso analgésico da *Arnica* (Vickers et al., 1998, Stevinson et al., 2003), o que sugere a necessidade de estudos que comprovem ou não a sua eficácia quanto a este quesito, particularmente em animais.

Os relatos da eficácia analgésica e anti-inflamatória da *Arnica* em estudos humanos, descritos anteriormente, em cães (Vilella et al., 2009) e em gatos (Meneghello, 2002) e particularmente a busca de soluções econômicas para o tratamento dos animais, a independência da indústria farmacêutica, a ausência de resíduos e efeitos adversos no organismo e a facilidade de administração do fármaco, que não precisa ser deglutido para surtir efeito, estimula a realização de estudos que avaliem a eficácia ou da *Arnica* como AINE e analgésico em felinos. A administração de fármacos por via oral em felinos pode ser difícil quando se requer a deglutição. Desta forma a vantagem da *Arnica* é a possibilidade de ser administrada por via transmucosa oral, sem necessidade de deglutição ou mesmo por via injetável, quando não for possível a administração transmucosa oral, já que aparentemente a via injetável apresenta resultados promissores no tratamento da dor (Mariani et al (2009).

Uma outra questão importante no que concerne ao medicamento homeopático é a necessidade de ajuste da dinamização de acordo com o quadro clínico. Baixas dinamizações (3 a 12CH e 6 a 24D) são indicadas para casos agudos e devem ser administradas com maior frequência, dada a menor duração de efeito. Dinamizações médias (15 CH ou 30D) são normalmente empregadas em casos subagudos e requerem uma menor frequência de tratamento, dada a maior duração de efeito (Dantas, 1987, Hahnemann, 1989, Teixeira, 2006). Entretanto estas indicações são empíricas e desprovidas de uma avaliação de maior rigor científico.

A partir das premissas anteriormente citadas formularam-se as seguintes hipóteses:

1. A utilização da *Arnica montana* administrada por via transmucosa oral no pré e pós-operatório apresentará um efeito analgésico tão eficiente quanto o cetoprofeno.

2. A *Arnica montana* administrada por via SC apresentará maior efeito analgésico do que a *Arnica montana* por via transmucosa oral.
3. A *Arnica montana* na dinamização de 30DH terá maior eficácia que a *Arnica montana* 6DH.

REVISÃO DE LITERATURA

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Dor

A dor é definida como um sofrimento físico ou moral, aflição, angústia e pesar. A percepção da sensação de dor se inicia a partir do reconhecimento e transformação do estímulo nociceptivo pelos receptores em atividade elétrica, fenômeno denominado de transdução. Os nociceptores geram um potencial de ação que é transmitido pelas terminações nervosas ao longo das fibras nervosas (Lamont, 2002, Górniak, 2011).

Os nociceptores são receptores sensoriais que fornecem informações sobre dano celular oriundo do trauma, inflamação ou isquemia. Quando estimulados desencadeiam um potencial de ação que é transportado até a medula espinhal por dois tipos específicos de fibras. As fibras mielinizadas A delta respondem a estimulação térmica ou mecânica e estão relacionadas com a sensação dor rápida e súbita, que ocorre imediatamente após a lesão. As fibras C, ou polimodais não-mielinizadas, transmitem estímulos de natureza química, térmica ou mecânica e respondem pela dor fraca, duradoura e insidiosa (Millan, 1999; Lemke, 2004; Klaumann et al., 2008).

Adicionalmente, os nociceptores ao serem estimulados liberam na área lesada neuropeptídeos que estimulam as células inflamatórias a liberarem mediadores químicos (Lemke, 2004). Desta forma, os estímulos de baixa intensidade, que normalmente não ativariam os nociceptores, começam a fazê-lo, o que resulta em dor, fenômeno conhecido por alodinia (Woolf, 1991; Millan, 1999; Lemke, 2004). Como ocorre redução no limiar dos nociceptores periféricos, a sensibilização periférica se manifesta de forma clínica por um aumento da resposta a um dado estímulo nocivo, denominado de hiperalgesia (Millan, 1999; Lamont, 2002, Lemke, 2004).

O organismo ativa o sistema de controle inibitório descendente da dor, por meio da secreção, a partir de áreas encefálicas de substâncias morfinomiméticas, nomeadas encefalinas, dinorfinas e endorfinas, que ativam os centros encefálicos supressores da dor e diminuem a sensibilidade dolorosa. Adicionalmente há liberação de serotonina por feixes das terminações nervosas periféricas estimulados a partir de sinais oriundos do

hipotálamo e tronco cerebral. A serotonina inibe as sinapses de dor nas terminações nervosas dos nervos periféricos (Millan, 1999; Lemke, 2004; Górnaiak, 2011).

Diferenciar a dor aguda da crônica é importante para indicação do tratamento. A dor aguda resulta de lesões traumáticas, cirúrgicas, inflamações e infecções de aparecimento repentino e respondem bem a utilização de analgésicos (Woolf, 1991, Lemke, 2004). Já a dor crônica, continua após o término da agressão e da lesão, é auto perpetuante e pouco responsiva aos analgésicos tradicionais (Taylor & Robertson, 2004).

Há uma discrepância entre o grau de lesão tecidual e o comportamento demonstrado pelo animal (Taylor & Robertson, 2004; Robertson & Lascelles, 2010). É necessário distinguir dois componentes sensoriais da dor: o perceptivo-discriminativo, que identifica, localiza e qualifica o estímulo doloroso e a reação à dor, que compreende uma série de respostas de defesa, que vão desde a retirada reflexa de um membro, até comportamentos complexos como a fuga e a defesa, que além de padrões de condutas inatos, envolvem aspectos importantes de aprendizagem (Jonhson, 1991; Lemke, 2004; Teixeira, 2005). Desta forma além dos aspectos sensoriais, são importantes os aspectos cognitivos, relacionados com a experiência prévia e os emocionais, que envolvem o indivíduo e outros fatores concomitantes, como por exemplo o medo, que podem contribuir sobejamente para a forma de adaptação e reação ao fenômeno (Brondani et al., 2011).

Para se realizar analgesia preventiva deve-se diminuir a hiperexcitabilidade reflexa neuronal que ocorre na medula espinhal em resposta aos estímulos oriundos dos nociceptores periféricos, já que a sensibilização central, quando estabelecida, é difícil de ser suprimida. Desta forma, a analgesia preventiva é importante para obtenção de uma analgesia pós-operatória eficiente (Conceição, 1997, Lemke, 2004).

Apesar dos constantes avanços no reconhecimento e tratamento da dor em felinos, a dor ainda é subestimada e subtratada, quando comparada com cães (Taylor & Robertson, 2004; Cunha et al., 2009). Estudos mais antigos revelam que os gatos recebem menos analgésicos que os cães (Lascelles et al., 1999) e apesar deste cenário ter melhorado recentemente (Willians et al., 2005). Niedfeldt & Robertson (2006) relata que de 472 registros médicos de

felinos analisados no período de 1992 a 2003, apenas 125 animais foram tratados para dor, o que demonstra que a dor em gatos ainda é menos tratada do que em cães.

As respostas comportamentais, atividades, estado mental, postura e vocalização são indicadores confiáveis de dor e da avaliação de resposta a analgésicos em gatos no período pós-operatório (Taylor & Robertson, 2004, Brondani et al., 2011).

Felinos quando apresentam dor aguda tendem a se esconder, vocalizam quando manipulados, ficam com o corpo curvado e rígido, apresentam inapetência, apatia, letargia, expressão aflita e não realizam a auto-limpeza (Johnson, 1991; Cambridge et al., 2000; Lamont, 2002; Taylor & Robertson, 2004; Brondani et al., 2009, 2011).

As escalas para avaliação comportamental da dor em cães e gatos são baseadas na observação das alterações citadas anteriormente e dada a complexidade do comportamento felino, o uso destas escalas melhoram de forma significativa o reconhecimento e a interpretação do fenômeno da dor nesta espécie (Cambridge et al., 2000; Taylor & Robertson, 2004; Brondani et al., 2011).

As mensurações fisiológicas mais objetivas, como FC e FR, pressão sanguínea e cortisol plasmático pode ser utilizadas para complementar estas escalas e viabilizar uma avaliação mais detalhada (Smith et al., 1996; Cambridge et al., 2000; Hardie, 2002; Taylor & Robertson, 2004), principalmente a mensuração da PA nas primeiras 24 horas após a cirurgia (Brondani et al., 2011)

O tratamento da dor deve ser preferencialmente preventivo, isto é, antes da cirurgia, para evitar a sensibilização dos neurônios da medula espinhal e consequente hiperalgesia pós-operatória (Lamont, 2002, Robertson, 2006), bem como deve ser mantido no período pós-operatório (Lamont, 2002; Taylor & Robertson, 2004; Robertson, 2005; Brondani et al., 2009).

2.2. Controle da Dor

Ao animal ser exposto à dor, deve-se antecipar o tratamento para minimizar os efeitos deletérios do processo (Lamont, 2002; Taylor & Robertson, 2004; Robertson, 2005), tais como taquicardia, taquipnéia, aumento da PA, aumento da liberação de cortisol e corticosterona, midríase e dificuldade de cicatrização de feridas cirúrgicas (Mathews, 2000; Wright, 2002).

A analgesia preventiva é uma tentativa de abolir ou atenuar a dor pós-operatória e de evitar ou limitar sua fase subaguda ou mesmo crônica, mediante o impedimento ou a redução das alterações associadas à sensibilidade periférica e central. Porém, a analgesia profilática não elimina a necessidade de manter a analgesia no período pós-operatório e sim, diminui a frequência e a dose das medicações analgésicas (Kissin, 2002; Robertson, 2005). Dentre os fármacos frequentemente utilizados para o controle e tratamento da dor, estão os AINEs, os opioides (Mathews, 1996; Dobbins et al., 2002) e outras formas de controle da dor como a homeopatia (Stevinson et al., 2003).

Alguns estudos compararam os fármacos tradicionais *versus* homeopatia para o tratamento da dor em seres humanos e animais (Alecu, 2007; Vilella et al., 2009). Esses estudos apresentam resultados variados devido aos diferentes métodos de pesquisa e análise, o que sugere a necessidade de maior comprovação científica do efeito da homeopatia na prevenção e tratamento da dor (Jeffrey & Belcher, 2002; Meneghello, 2002). Na homeopatia, provavelmente o medicamento mais utilizado com este fim é a *Arnica* sendo indicado para tratamento de contusões (Jeffrey & Belcher, 2002), equimoses (Seeley et al., 2007), processos inflamatórios e dor (Ernst, 2003; Robertson et al., 2007).

2.3. Cetoprofeno

Na Medicina Veterinária os AINEs apresentam boa eficácia como analgésicos, mas também possuem outras ações como anti-inflamatória, antitrombótica, antiendotóxica e antipirética (Taylor, 1999; Lamont, 2002).

O processo inflamatório se inicia após a lesão tecidual, quando ocorre a ativação de fosfolipase A2, uma enzima circulante e inativa no sangue. Com sua ativação há degradação de um fosfolípido que dá origem ao ácido aracdônico reativo à duas enzimas, a lipoxigenase e as COX1, 2 e 3. A ação da lipoxigenase leva à produção de leucotrienos, que são substâncias ligadas à inflamação e a processos alérgicos. A ação catalítica da COX2 sobre o ácido aracdônico produz substâncias álgicas ligadas ao processo inflamatório. A COX1 se encontra sob a forma livre circulante no sangue e quando ativada apresenta ação homeostásica, protegendo a mucosa gastrointestinal contra a ação erosiva do ácido clorídrico, tornando a camada de muco gástrico mais espessa e aumentando o fluxo sanguíneo gastrointestinal e renal (Taylor, 1999; Lamont, 2002).

Os AINEs bloqueiam a ação da COX, enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em eicosanoides (prostanoides, PGI₂, PGE₂ e PGD₂ e TXs (Taylor, 1999). A ação antitrombótica está relacionada à inibição da síntese de TXs e a ação antiendotóxica, à diminuição quantitativa de eicosanoides, como as PG e TXs, substâncias essas responsáveis por algumas das alterações cardiovasculares e metabólicas presentes no choque endotóxico (Taylor, 1999).

A inibição da COX-1, além de causar efeito analgésico também pode alterar a homeostase digestória, renal e de coagulação sanguínea, enquanto que a inibição da COX-2 causa alívio da dor e da inflamação (Mathews, 1996; Taylor, 1999; Lamont, 2002; Wright, 2002).

Os AINEs mais frequentemente utilizados na medicina de felinos são o flunixin meglumine, cetoprofeno, ácido tolfenâmico, meloxicam e carprofeno (Mathews, 2002).

O cetoprofeno, é um derivado do ácido propiônico, potente inibidor de COX, bradicinina e lipoxigenase. Previne a formação de leucotrienos, apresenta atividade anti-inflamatória e analgésica, entretanto não é um AINE

de atuação preferencial no COX2, como carprofeno e meloxicam (Hellebrekers, 2002).

Apresenta ação analgésica central, por atravessar a barreira hematoencefálica e atuar diretamente no tálamo. Além disso possui ação analgésica periférica, por inibição de PG e bradicinina (Ochroch et al., 2003; Oliveira et al., 2009).

Slingsby & Waterman-Pearson (1998) observaram que o cetoprofeno foi mais eficiente no alívio da dor pós-operatória por 18 hs em gatas submetidas a ovariectomia, quando comparado à meperidina e buprenorfina. Não houveram efeitos adversos tais como vômito, diarreia e melena nos animais.

Em cães os efeitos adversos mais observados pela administração do cetoprofeno são hemorragias e sufusões, aumento do tempo de sangramento, agregação plaquetária, distúrbios gástricos (Cruz et al., 1999) e renais (Krummel et al, 2000), sendo na maioria das vezes causados quando usados por tempo prolongado (Luna et al., 2006). Este é o AINE mais utilizado no Brasil para o tratamento da dor em felinos, provavelmente por ter sido o primeiro de uso licenciado para a espécie (Lorena, 2010)

2.4. Morfina

A morfina, 7,8 didehydro – 4,5 epoxy – 17 methylmorphinan – 3,6 diol, é um opioide (Pascoe, 2000), extraído das papaveráceas. Por ser o protótipo dos analgésicos opioides (Perez-Cajaraville et al., 2005), possibilitou, por meio da manipulação de sua estrutura química, a criação de outros opioides (Hamilton & Baskett, 2000; Taylor et al, 2009).

O principal sítio de ação da morfina é o receptor μ (μ), encontrado na medula espinhal. Embora este fármaco seja classificado como agonista puro deste receptor, ele pode atuar também de forma moderada em receptor kappa (κ) e sigma (σ) (Pascoe, 2000; Robertson & Taylor, 2004).

Em felinos domésticos, a meia vida do fármaco, administrado pela via IV e IM é de aproximadamente 76,3 e 93,6 minutos respectivamente (Taylor et al., 2001), com intervalo posológico de aproximadamente quatro a seis horas. Esse período é prolongado devido à deficiência de glicuronil-transferase nesta espécie (Taylor & Robertson, 2004).

A morfina é indicada para alívio da dor no pré ou pós-operatório de qualquer procedimento cirúrgico (Taylor & Robertson, 2004). Distribui-se pelos diferentes tecidos como SNC, fígado, rins, pulmões e músculos (Robertson & Taylor, 2004).

A morfina pode provocar sedação, depressão cardiovascular e respiratória, náusea, vômito, hipotensão e liberação de histamina (Taylor, 1999, Pascoe, 2000, Mastrocinque & Fantoni, 2003, Aleixo & Tudury, 2005, Guedes et al., 2006, 2007) de acordo com a dose, via e forma de administração (Cunha et al., 2002; Robertson & Taylor, 2004; Guedes et al 2006, 2007). Os dois últimos efeitos adversos podem ser evitados com a aplicação da morfina por via IM, SC ou IV de forma lenta ou diluída (Cunha et al., 2002; Guedes et al 2006, 2007) Além desses efeitos, também pode se observar aumento de secreção do hormônio antidiurético, o que pode desencadear um quadro de anúria (Górniak, 2011).

Segundo Watts et al. (1973), gatos tratados com 0,1 mg/kg de morfina apresentaram boa analgesia e tranquilização aparente. Por outro lado, doses de 1,0 mg/Kg não intensificaram a analgesia e produziram apenas discreto aumento na tranquilização. Já doses de 10 mg/Kg, produziram maior analgesia, porém observaram-se efeitos adversos como hipermotilidade, ataxia, midríase, salivação e intolerância ao barulho.

A morfina pode causar constipação pela diminuição das secreções pancreáticas, biliares e gástricas (Górniak, 2011). A ocorrência de náuseas e vômitos, está relacionada a estimulação da zona deflagradora dos quimiorreceptores localizados nas paredes laterais do quarto ventrículo da área postrema. Porém no gato necessita-se de uma dose elevada para produzir o vômito (Aleixo & Tudury, 2005; Górniak, 2011).

No felino, a morfina não produz excitação central na dose de 0,1-0,2mg/Kg (Lascelles & Waterman 1997; Robertson, 2008). A excitação relatada em um trabalho de Joel e Arndts (1925) se deveu ao uso de uma dose 100 vezes maior do que atualmente indicada. Em felinos a morfina causa midríase, fato não observado em outras espécies (Lascelles et al., 1999). Desta forma a morfina pode ser usada como medicação pré-anestésica e na analgesia pós-cirúrgica em felinos, podendo ser associada com outros fármacos, sem causar

excitação ou quadros de depressão cardiovascular e respiratória (Robertson, 2008).

2.5. *Arnica montana*

Segundo Hahnemann, médico alemão fundador da homeopatia, os remédios homeopáticos são substâncias derivadas de animais, plantas e minerais, tomados de forma altamente diluída adicionado a uma farmacotécnica própria, que é a dinamização. A seleção do remédio correto baseia-se na lei dos semelhantes, estabelecida por Hipócrates, que cita que - "o semelhante cura o semelhante", a qual deu a homeopatia seu nome (Dantas, 1987; Teixeira, 2006).

O princípio conceitual da homeopatia é a lei da semelhança, que estabelece que qualquer substância que produza um padrão de sintomas num ser humano saudável, pode curar esses mesmos sintomas numa pessoa doente. A dinamização foi inserida como elemento diferencial, que consiste na diluição e agitação das substâncias utilizando uma escala e um método próprio, para evitar as agravações medicamentosas e fornecer segurança de uso ao sistema homeopático (Fontes, 2005; Teixeira, 2006).

A publicação do *Organon*, considerado a primeira referência da homeopatia, ocorreu em 1810. Este livro reúne todos os trabalhos de experimentação de Hahnemann e discute os fundamentos da terapêutica, incluindo o princípio da semelhança, a escolha individualizada do medicamento adequado a cada paciente, a condução de uma consulta homeopática, a hipótese do mecanismo de ação das substâncias (efeito primário e secundário) e a aplicabilidade desta possibilidade de reação orgânica segundo os princípios da semelhança e dos contrários. Essa condição encontra fundamentação científica no estudo do "efeito rebote", e também em eventos iatrogênicos graves e até mesmo fatais de fármacos modernos que atuam de forma antagônica aos sintomas (Teixeira, 2006).

A homeopatia constitui-se como um corpo de práticas e concepções médicas não dependente de inventos tecnológicos. O seu surgimento não difere de nenhuma outra realidade científica, pois foi revolucionária na época

de sua criação tanto sobre o aspecto clínico como conceitual. Representa uma revolução do pensamento pela maneira como aborda a enfermidade, já que se apropria do efeito do próprio organismo no combate à enfermidade (Luz, 2005).

Apesar das dúvidas em relação à eficácia da homeopatia, esta especialidade é recomendada pela Organização Mundial de Saúde, foi incluída no Sistema Único de Saúde e planos de saúde privados e é uma especialidade reconhecida tanto na medicina, como na medicina veterinária pelos respectivos conselhos profissionais. Entretanto, a terapêutica homeopática carece de uma explicação científica, no que diz respeito ao mecanismo de ação dos medicamentos, daí a grande controvérsia no seu uso (Dantas, 1987; Teixeira, 2006). Dessa forma, é importante a realização de estudos com metodologias adequadas que comprovem ou não a eficácia desta terapêutica.

Os medicamentos homeopáticos, tiveram sua utilização concretizada com a aprovação da Política Nacional de Práticas Interativas e Complementares (PNPIC) de maio de 2006, por meio da portaria 971 do Ministério da Saúde, que estabeleceu as diretrizes para a sua incorporação e implementação com o intuito de incentivar e apoiar projetos de assistência, ensino e pesquisa em homeopatia nas diversas esferas do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2006a). Segundo Rossi et al.(2008), na Europa, vários países disponibilizam a homeopatia em seu sistema de saúde pública, dentre eles a Itália que iniciou o uso na Toscana e já ampliou para outras regiões.

Devido ao desconhecimento da forma de ação exata dos medicamentos homeopáticos, estudos patogenéticos realizados pela comissão científica da Associação Médica Brasileira (CP-AMHB), por meio do protocolo de experimentação patogenética, pretendem explicar como os medicamentos homeopáticos agem, ampliando a possibilidade do conhecimento de novas substâncias ativas para a homeopatia (Teixeira, 2006).

Dentre os medicamentos homeopáticos mais estudados e empregados como analgésicos, têm-se a *Arnica* que é extraída de flores e rizomas secos oriundos das montanhas européias. Seus ingredientes ativos são as lactonas de sesquiterpene como helanalina, 11[alpha],13-dihydrohelenalina, chamissonolida, e seus derivados de éster. Seu mecanismo de ação na forma fitoterápica se dá por redução da inflamação devido a ação da helanalina, com inibição do fator de transcrição nuclear [kappa]B (NFKB), de forma semelhante

aos corticóides (Klaas et al, 2002), controlando a transcrição de muitos genes, inclusive citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (Bedi & Shenefelt, 2002; Macedo et al, 2004; Seemann et al., 2010; Staneva et al., 2011).

Embora a utilização da homeopatia para o controle da dor em gatos seja incipiente na literatura, há resultados promissores em estudos com seres humanos. Hyland & Lewith (2002) reportaram que medicamentos homeopáticos mostraram-se mais efetivos quando comparados com placebo, em alguns estudos e sem diferenças estatísticas em outros. Observa-se que estudos que utilizaram um número maior de amostragem apresentaram resultados mais satisfatórios (Jeffrey & Belcher, 2002, O'meara et al., 2002).

A *Arnica* produziu efeito mais rápido que o placebo para diminuir a equimose em pessoas submetidas à lift-facial (Seeley et al, (2007). Em outros estudos a *Arnica* foi mais efetiva que o placebo para a diminuição da inflamação local e da dor em seres humanos em diferentes procedimentos (Ernst, 2003; Robertson et al., 2007, Mariani et al. 2009). Martins et al. (2009), testaram in vitro extratos de *Arnica* em fibroblastos da mucosa bucal humana demonstrando haver biocompatibilidade.

A *Arnica* sob a forma de gel tópica a 5% diminuiu de forma significativa a dor lombar e aumentou a flexibilidade dos pacientes quando comparados ao placebo (Silva et al., 2010) e da mesma forma a pomada a 20% foi mais eficaz que o placebo e vitamina K à 1% com retinol 0,3% na redução de hematomas provocados por tratamentos dermatológicos com laser (Leu et al., 2010).

Alecu et al. (2007), observaram que ratos tratados com *Arnica* apresentaram diminuição do diâmetro do edema e da duração dos efeitos do trauma quando comparados ao placebo. Aparentemente este efeito está relacionado à redução do número de células inflamatórias segundo análise histológica do tecido muscular (Alfredo et al., 2009) e vascular (Kawakami et al, 2011).

Apesar de haver poucos estudos sobre a utilização de *Arnica* em cães e gatos, os resultados foram promissores para o controle da dor (Meneghello, 2002; Macedo et al., 2004; Vilella et al., 2009). Pinto (2000) trataram cães e gatos submetidos à mastectomia radical com *Arnica* e observaram melhora na cicatrização tecidual. Vilella et al. (2009) compararam o efeito analgésico da

associação da *Arnica* com meloxicam observaram que a *Arnica* potencializou o efeito analgésico e anti-inflamatório do meloxicam.

OBJETIVOS

3 – OBJETIVOS

3.1. Avaliar a eficácia da *Arnica* como analgésico pós-operatório da OSH em gatas em comparação ao cetoprofeno e à morfina.

3.2. Comparar a eficácia analgésica da *Arnica* de acordo com a potência ou dinamização em gatas submetidas à OSH.

3.3. Comparar a eficácia analgésica da *Arnica* administrada por VO ou SC em gatas submetidas à OSH.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Local

O estudo foi realizado no Laboratório de Anestesiologia Experimental – Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP; após aprovação pela CEUA da mesma instituição sob o protocolo de número: 21/2008-CEEA (Anexo 1).

4.2. Animais

Foram utilizadas 50 gatas de diversas raças, com idade entre seis meses e quatro anos e peso entre 2 e 4 Kg ($2,67 \pm 0,12$). Apenas entraram no experimento, animais hígidos e que não apresentavam outras alterações clínicas e/ou hematológicas, confirmadas pelo exame clínico, hemograma e dosagens séricas de uréia, creatinina, FA e ALT.

Todos os proprietários foram esclarecidos sobre o estudo e assinaram autorização para realização do estudo, incluindo os exames, a cirurgia e a permanência na Universidade durante cinco dias (Anexo 2).

4.3. Grupos avaliados

Os animais foram divididos por meio de sorteio em cinco grupos, cada um composto por dez animais distribuídos de forma aleatória em cada grupo. Os animais do grupo A30SC receberam 1 mL de Arnica 30DH¹ via SC e 1 mL de solução fisiológica² (placebo) por VO. Os do grupo A30VO receberam 1 mL de Arnica 30DH VO e 1 mL de solução fisiológica por via SC. Os do grupo A6VO foram tratados com 1 mL de Arnica 6DH¹ VO e 1 mL de solução fisiológica por via SC. Os do grupo M, receberam a morfina³ na dose de 0,1 mg/Kg por via SC e 1 mL de solução fisiológica por VO. Todos os tratamentos

¹ Arnica montana - Injectcenter, injetáveis estéreis – Ribeirão Preto, SP.

² Solução fisiológica, cloreto de sódio 0,9% - Fresenius Kabi Brasil Ltda – Aquiraz, CE.

³ Morfina - Dimorf® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

anteriores foram administrados 30 min antes da cirurgia e a cada 12 hs por um período de 72 hs. Os animais do grupo C receberam cetoprofeno⁴ na dose de 2 mg/Kg por via SC e 1mL de solução fisiológica por VO, 30 minutos antes da cirurgia, seguido do mesmo fármaco na dose de 1,0 mg/Kg a cada 24 hs por um período de 72 hs. Adicionalmente administrou-se 1 mL de solução fisiológica a cada 12 hs por VO e 1 mL de solução fisiológica por via SC nos intervalos de 12 hs onde não for administrado o cetoprofeno, durante 72 hs.

A avaliação da eficácia analgésica e demais parâmetros após administração dos fármacos foi realizada pelo método cego, no qual o avaliador não possuía conhecimento de qual fármaco havia sido administrado. A manipulação dos animais foi realizada sempre pela mesma pessoa, desde higienização do local, alimentação dos animais, administração de medicamentos, colheitas de sangue e avaliação pré e pós-operatória.

4.4. Período pré-operatório:

Os animais selecionados para o estudo foram submetidos a um período de adaptação em gaiolas individuais onde receberam alimentação sólida e pastosa (ração comercial⁵) e água *ad libitum*, 24 hs antes da cirurgia. Neste dia de adaptação as gatas foram observadas nas primeiras 12 hs quanto ao seu comportamento, estado mental e foram pesadas. Considerou-se como momento basal e valores controle a avaliação realizada oito horas antes da cirurgia, quando os animais foram avaliados quanto ao comportamento, EAV, EVC, estado mental e sensibilidade quanto aos monofilamentos de von Frey⁶.

Realizou-se exame clínico completo com aferição das FC e FR, avaliação do TPC, palpação abdominal e dos linfonodos e colheita de sangue para hemograma e exame bioquímico (uréia⁷, creatinina⁸, ALT⁹ e FA¹⁰). Foram incluídos no experimento apenas os animais que se encontraram hígidos, de acordo com estes parâmetros.

⁴ Cetoprofeno – Ketofen 1%® - Merial Saúde Animal Ltda – Paulínia, SP.

⁵ Whiskas - Waltham – Effem Brasil INC & Cia. – Eldorado do Sul, RS.

⁶ Kit para teste de sensibilidade cutânea – monofilamentos “ SEMMES-WEINSTEIN” - Bauru, SP.

⁷ Kit comercial ureia enzimática com 500 ml - CELM

⁸ Kit comercial creatinina colorimetrica e cinetica com 240 ml - CELM

⁹ Kit comercial ALT (TGP) com 120 ml - CELM

¹⁰ Kit comercial Fosfatase Alcalina cinetica otimizada com 50 ml - CELM

Antes do procedimento cirúrgico foi instituído jejum sólido de oito horas e hídrico de duas horas. Uma hora antes da cirurgia realizou-se a mensuração dos valores basais de FC, FR e PAS.

A MPA consistiu da administração de acepromazina¹¹ 0,05 mg/kg via IM, 40 minutos antes do início da cirurgia. Ato contínuo, após administração da MPA, aplicou-se o fármaco selecionado de acordo com o grupo. Realizou-se tricotomia da região abdominal e cateterização da veia cefálica com catéter¹² nº 22 G, para administração de Ringer Lactato¹³ na velocidade de infusão de 10 ml/kg/h.

4.5. Período trans-operatório:

A indução anestésica foi realizada com propofol¹⁴ na dose de até 5 mg/kg e 2 µg/kg de fentanil¹⁵ IV seguido de intubação endotraqueal, com sonda de nº 3,0 ou 3,5 e manutenção anestésica com isoflurano¹⁶ diluído em 100% de oxigênio, com fluxo de 500 mL/Kg/min. Utilizou-se um circuito anestésico sem reinalação de gases¹⁷. A concentração inicial de isoflurano foi de 1 CAM, aumentada para 1,5 CAM quando as FC e FR se apresentassem 20% acima dos valores iniciais. Foi instituído ventilação controlada manual caso os valores de ETCO₂ ultrapassassem 45 mmHg.

Todos os animais foram submetidos a OSH, por meio de incisão na linha média ventral, de aproximadamente 3 cm. Suturou-se com fio de mononylon 3-0¹⁸ o tecido SC e pele. O mesmo cirurgião operou todos os animais, utilizando sempre a mesma técnica minimamente invasiva com o gancho.

Durante o período trans-cirúrgico foram monitoradas as seguintes variáveis fisiológicas: FC¹⁹, FR²⁰, PAS²¹, saturação de oxigênio da

¹¹ Acepran 0,2% - Univet S.A

¹² Catéter intravenoso 22 G x 1'' - Nipro Medical Ltda. – Sorocaba, SP.

¹³ Solução de Ringer Lactato – ENDOMED Laboratório Farmacêutico Ltda - Aquiraz, CE.

¹⁴ Propovan (10mg/ml) – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

¹⁵ Fentanest – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

¹⁶ Isoforine – Líquido anestésico – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

¹⁷ Circuito Anestésico Baraka Traq Silicone 3L – Protec – São Paulo – SP.

¹⁸ Nylon 3-0 monofilamento preto – Procure – LAMEDID Comércio e Serviços Ltda – Barueri, SP.

¹⁹ Datex Engstrom A/S 3 – Helsinki, Finland.

²⁰ Datex Engstrom A/S 3 – Helsinki, Finland.

²¹ Pocket Doppler Model 841-A - Parks Medical Electronics, Inc.

hemoglobina²², T²³, eletrocardiograma²⁴(derivação II) e capnografia²⁵, apenas como parâmetros de controle. Os animais foram mantidos durante toda cirurgia sobre colchão térmico, para manutenção da temperatura o mais próximo do normal.

4.6. Período pós-operatório:

A penicilina benzatina²⁶ foi administrada na dose de 40.000 UI/kg pela via SC ao término da cirurgia. O curativo na ferida cirúrgica foi realizado com iodo-povidine²⁷ diariamente até retirada dos pontos no 10º dia após a cirurgia.

4.6.1. Avaliação pós-operatória

A avaliação de dor e sedação foi realizada por um observador em todos os momentos, que desconhecia a que grupo pertencia o animal.

Os animais foram avaliados quanto ao grau de dor à 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 horas após o término da cirurgia. A avaliação também ocorreu no 10º dia de pós-operatório, quando os animais retornaram para retirada dos pontos.

4.7. Avaliação do grau de sedação

4.7.1. Grau de sedação – EAV

O grau de sedação foi avaliado utilizando uma linha de 10 cm, onde o extremo esquerdo representava o animal sem sinais de sedação e o extremo direito o máximo de sedação. Foi observada a atitude e a resposta do animal ao se bater palmas a 30 cm da sua cabeça. Isto foi comparado com a resposta ao mesmo estímulo antes da administração do fármaco (adaptado de Stanway et al., 2002).

²² Datex Engstrom A/S 3 – Helsinki, Finland.

²³ Termômetro digital haste flexível (TH 198) – Pro Check.

²⁴ Datex Engstrom A/S 3 – Helsinki, Finland.

²⁵ Capnomac Ultima Datex Engstrom

²⁶ Bactopen 600.000 UI - EMS Ind. Farmacêutica Ltda. – Hortolândia, SP.

²⁷ Povidine - Iodopovidona tópico – Qualiplus Indústria e Comércio Ltda. – Rio de Janeiro, RJ.

4.7.2. Grau de sedação - escore (adaptado de Dobbins et al., 2002).

O seguinte escore foi utilizado: (0) completamente acordado, alerta, capaz de levantar e caminhar; (1) fica em pé, mas cambaleia quando tenta caminhar; (2) quando estimulado é incapaz de ficar em pé, mas deita em decúbito esternal com a cabeça levantada; (3) capaz de levantar a cabeça quando estimulado, mas repousa com a cabeça baixa em decúbito esternal; (4) responsivo a toques leves, decúbito lateral; (5) não responsivo a toques leves, decúbito lateral.

4.8. Avaliação do grau de dor

4.8.1. Avaliação do grau de dor - EAVID

Utilizou-se uma linha de 10 cm, onde o extremo esquerdo representava o animal sem sinais de dor e o extremo direito a pior dor imaginável. A informação registrada na EAV foi transferida a uma fórmula numérica, por mensuração em centímetros da esquerda para direita a distância marcada sobre a linha (Cambridge et al., 2002). Segundo Gassel et al. (2005), quando associa-se a EAV com a interação com os animais, esta escala passa a ser denominada de escala analógica visual interativa e apresenta uma avaliação mais precisa dos animais. Também pode ser chamada de EAVID (Lascelles et al., 1995).

4.8.2. Avaliação do grau de dor – ECV

A dor também foi avaliada por meio de uma ECV (Brondani et al., 2011). Tal escala foi dividida em duas, uma para o pós-operatório imediato e outra para as avaliações a partir do segundo dia de pós-operatório. O valor máximo da escala de dor no pós-operatório imediato era de 28 pontos, enquanto que a partir do segundo dia de cirurgia era de 15 pontos (Anexo 3 e 4)

A ECV foi composta de parâmetros subjetivos, tendo como único parâmetro objetivo a avaliação da PAS, mensurada com Doppler ultrassônico,

com o sensor colocado sobre a artéria metacarpiana, previamente submetida à tricotomia, utilizando-se o manguito neonatal nº 2 colocado na região do rádio e ulna.

Os parâmetros subjetivos foram avaliados inicialmente com as gaiolas fechadas para que não houvesse interferência no comportamento dos animais. Depois a porta da gaiola era aberta e as avaliações que necessitavam da manipulação dos animais eram realizadas.

Os animais que apresentassem valores acima de 33% do total da EAVID e da ECV, recebiam o fármaco de resgate morfina na dose de 0,3 mg/kg por via IM.

4.9. Grau de hiperalgesia e alodinia

A hiperalgesia foi avaliada por meio dos monofilamentos de von Frey: O método de von Frey foi originalmente descrito por Brennan et al. (1996) para avaliar hiperalgesia em ratos e é constituído por um conjunto de filamentos de nylon calibrados em kg/força, fixados a um bastão acrílico.

Para a avaliação, o bastão foi posicionado paralelo à superfície da pele e uma força foi exercida sobre o filamento, perpendicular à superfície da pele, até que este se curvasse. A partir deste momento a força exercida sobre a pele foi mantida constante. O limite de curvatura de cada filamento é proporcional ao diâmetro e inversamente proporcional ao comprimento. Uma área foi demarcada a 1 e 3 cm ao redor da incisão. O filamento de von Frey foi aplicado em três pontos para cada área demarcada, pressionando-se por 2 segundos.

O limiar de dor foi definido pelo filamento de menor diâmetro que produzisse resposta comportamental aversiva ao estímulo mecânico empregado (Stubhaug et al., 1997). Foi caracterizado como resposta aversiva um movimento brusco do animal e/ou vocalização e/ou tentativa de morder (Valadão et al., 2002). Para a análise estatística e apresentação dos resultados o valor de força em grama foi convertido em milinewton (0,5; 2,0; 20,0; 39,0; 98,0 mN).

4.10. Sistema digestório

Para a avaliação dos efeitos dos fármacos no sistema digestório foram avaliados o ganho ou perda de peso, a defecação e a ocorrência de vômitos.

4.10.1. Mensuração de Peso

Além do apetite que foi avaliado na ECV observou-se também, a perda ou ganho de peso dos animais durante o experimento. O peso (kg) foi mensurado antes da MPA, às 72 hs e ao 10º dia por ocasião da retirada dos pontos.

4.10.2. Defecação

Foram observadas a frequência, consistência e dificuldade na defecação.

4.10.3. Vômito

Foi avaliada a presença ou ausência de vômito no pré e pós operatório.

4.11. Micção

Foram observados a frequência e dificuldade na micção no pré-operatório e a cada 24 hs até as 72 hs após a cirurgia.

4.12. Cicatrização

Complicações pós-operatórias, tais como edema, inflamação, infecção, deiscência e rejeição de pontos foram observadas durante o período de três dias em que os animais ficaram internados e no 10º dia após a OSH, quando retornaram para retirada dos pontos.

Foi utilizada a escala descritiva simples abaixo:

- (0) ótima cicatrização, sem formação de crostas e com pouca reação inflamatória evidente;
- (1) boa cicatrização, mas com formação de crostas e pequena reação inflamatória;
- (2) cicatrização regular, com saída de pelo menos um ponto, mas sem deiscência;
- (3) cicatrização ruim, com saída de vários ou todos os pontos e ocorrência de deiscência parcial ou total.

Tabela 1 – Características da sutura cirúrgica quanto à edema, exsudato e formação de crostas de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

EDEMA	EXSUDATO ASPECTO:	QUANTIDADE EXSUDATO	FERIDA
(1) discreto	(0) seroso	(0) pequena	(1) crosta
(2) médio	(1) serosanguinolento	(1) média	(2) macia
(3) intenso	(2) seromucoso	(2) grande	
	(3) mucoso		
	(4) purulento		

Tabela 2: Momentos de avaliações dos parâmetros de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Avaliações	Pré-operatório	TEMPO (pós-operatório)								
		1h	2h	6hs	8 hs	12 hs	24hs	48 hs	72 hs	10° dia
Sedação EAV ^{*1}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sedação escore ^{*2}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EAVID ^{*3}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECV ^{*4}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SD ^{*5}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SU ^{*6}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Edema		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exsudato		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ferida		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exames laboratoriais	X									
Von Frey	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cicatrização						X	X	X	X	X

^{*1} Sedação EAV; ^{*2} Sedação Escore; ^{*3} EAVID; ^{*4} ECV; ^{*5} SD; ^{*6} SU.

4.13. Análise Estatística

Para as variáveis peso, defecação, vômito, micção e EAVID foi utilizado o delineamento inteiramente casualizado (DIC) e realizado ANOVA para comparação de médias dentro de cada grupo em relação ao valor basal, e entre grupos em cada momento (ANOVA para amostras repetidas), com significância de 5% de probabilidade.

Para as variáveis sedação (EAV e escore) e ECV foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$) avaliando os grupos em cada momento individualmente e os momentos em cada grupo individualmente. Esses dados foram comparados pelo teste de Tukey com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Para os testes Vonfrey, cicatrização, apetite e resgate as frequências dos grupos foram comparadas utilizando o teste não paramétrico de Qui-Quadrado ($P < 0,05$) (Zar, 1996).

RESULTADOS

5 - RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade, cicatrização e grau de hiperalgesia e alodinia. O período anestésico foi padronizado entre os grupos e durou aproximadamente 10 min.

5.1. Peso

Não houve diferença significativa para o peso ao longo do tempo em cada grupo ($P=1,00$), bem como entre os grupos ($P=0,201$) e para os diferentes tempos ($P=0,21$).

Tabela 3 – Média $\pm$ desvio padrão do peso (kg), de gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) ($n=10$).

Grupo	TEMPO (h)		
	0	72	240
GA30SC	2,52 $\pm$ 0,57	2,59 $\pm$ 0,56	2,75 $\pm$ 0,54
GA30VO	2,5 $\pm$ 0,35	2,61 $\pm$ 0,32	2,73 $\pm$ 0,31
GA6VO	2,64 $\pm$ 0,38	2,69 $\pm$ 0,32	2,79 $\pm$ 0,32
GC	2,76 $\pm$ 0,84	2,84 $\pm$ 0,79	2,96 $\pm$ 0,79
GM	2,52 $\pm$ 0,51	2,47 $\pm$ 0,49	2,63 $\pm$ 0,46

Média $\pm$ desvio padrão do peso não se diferenciam estatisticamente entre si pelo teste de Tukey ($P<0,05$).

5.2. Appetite

Não houve diferença significativa no grau de appetite dentro de cada grupo ou entre os grupos.

5.3. Vômito

Não houve diferença significativa ao longo do tempo ou entre os grupos. Entretanto, três animais do GM apresentaram vômito no pós-operatório (1 h após a segunda administração diária das medicações) e um animal do GC apresentou vômito após a aplicação de resgate analgésico.

5.4. Defecação

A frequência, consistência e conteúdo das fezes não se modificaram ao longo do tempo ou entre os grupos.

5.5. Micção

A frequência e dificuldade na micção, não apresentaram diferença significativa ao longo do tempo ou entre os grupos.

5.6. Cicatrização

Não houve diferença significativa entre os grupos ($P=0,9997$) em relação a cicatrização. Foram retirados os pontos em todos os animais 10 dias após a cirurgia e em nenhum caso houve deiscência ou qualquer outra complicação pós-cirúrgica.

5.7. Sedação pela EAV

Observaram-se maiores valores de EAV em relação aos valores basais em 1 h e 2 hs (exceto em GC) após a cirurgia em todos os grupos. Os animais do GA30SC apresentaram maiores valores de EAV que os demais grupos às 2hs.

Tabela 4 – Mediana e valores dos quartis (25% e 75%) do grau de sedação avaliado pela EAV, de gatas submetidas À OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	TEMPO (h)			
	0	1	2	4
GA30SC	0,0 (0-0)	5,0 (4-6)	3,0 (2-4)	0,0 (0-1)
	aB	aA	aA	aB
GA30VO	0,0 (0-0)	4,0 (3-6)	2,0 (1-2)	0,0 (0-0)
	aB	aA	bA	aB
GA6VO	0,0 (0-0)	4,0 (3-5)	1,0 (1-2)	0,0 (0-1)
	aB	aA	bA	aB
GC	0,0 (0-0)	4,0 (4-5)	2,0 (1-2)	1,0 (0-1)
	aC	aA	bB	aBC
GM	0,0 (0-0)	4,0 (3-5)	2,0 (1-2)	0,0 (0-1)
	aB	aA	bA	aB

Letras minúsculas na coluna e maiúsculas na linha não se diferenciam estatisticamente entre si pelo teste de Tukey ($P < 0,05$)

5.8. Sedação (escore)

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos na avaliação do escore de sedação. Observaram-se maiores valores deste parâmetro em todos os grupos 1h após a cirurgia em relação aos valores basais e 4h de pós-operatório.

Tabela 5 – Mediana e valores dos quartis (25% e 75%) do grau de sedação avaliado pelo escore, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Tempo (h)			
	0	1	2	4
GA30SC	0,0 (0-0)	1,5 (1-2)	0,5 (0-1)	0,0 (0-0)
	B	A	AB	B
GA30VO	0,0 (0-0)	2,0 (1-2)	0,0 (0-1)	0,0 (0-0)
	B	A	B	B
GA6VO	0,0 (0-0)	2,0 (1-2)	0,5 (0-1)	0,0 (0-0)
	B	A	AB	B
GC	0,0 (0-0)	2,0 (1-2)	0,5 (0-1)	0,0 (0-0)
	B	A	AB	B
GM	0,0 (0-0)	2,0 (2-2)	0,5 (0-1)	0,0 (0-0)
	B	A	B	B

Medianas seguidas pela mesma letra maiúscula na linha não diferiram estatisticamente entre si pelo teste de Tukey ($P<0,05$)

5.9. EAVID

Os animais do GA30SC apresentaram maiores valores na EAVID que os do GC às 2h e os animais de GA30VO e GA6VO apresentaram valores maiores que os demais às 4 h.

Tabela 6 – Média $\pm$ desvio padrão do grau de dor avaliado pela EAVID, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

GRUPO	TEMPO(h)										
	0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GA30SC	0,00 $\pm$ 0	1,42 $\pm$ 0,47	3,27 $\pm$ 2,55	2,12 $\pm$ 2,31	1,37 $\pm$ 0,56	1,22 $\pm$ 0,33	0,97 $\pm$ 0,30	0,80 $\pm$ 0,29	0,66 $\pm$ 0,31	0,41 $\pm$ 0,27	0,00 $\pm$ 0
	a	a	b	a	a	a	a	a	a	a	a
GA30VO	0,00 $\pm$ 0	1,92 $\pm$ 0,84	2,62 $\pm$ 0,93	3,44 $\pm$ 2,48	1,63 $\pm$ 0,48	1,36 $\pm$ 0,51	1,10 $\pm$ 0,31	0,71 $\pm$ 0,31	0,60 $\pm$ 0,30	0,38 $\pm$ 0,32	0,00 $\pm$ 0
	a	a	ab	b	a	a	a	a	a	a	a
GA6VO	0,00 $\pm$ 0	1,73 $\pm$ 1,07	3,10 $\pm$ 2,61	3,46 $\pm$ 2,53	1,87 $\pm$ 0,68	1,32 $\pm$ 0,30	1,17 $\pm$ 0,37	0,96 $\pm$ 0,33	0,78 $\pm$ 0,32	0,43 $\pm$ 0,32	0,00 $\pm$ 0
	a	a	ab	b	a	a	a	a	a	a	a
GC	0,00 $\pm$ 0	1,94 $\pm$ 1,87	1,95 $\pm$ 0,69	2,02 $\pm$ 0,76	2,22 $\pm$ 2,14	1,45 $\pm$ 0,66	1,11 $\pm$ 0,29	0,88 $\pm$ 0,40	0,65 $\pm$ 0,23	0,30 $\pm$ 0,32	0,00 $\pm$ 0
	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
GM	0,00 $\pm$ 0	1,23 $\pm$ 0,39	2,27 $\pm$ 1,77	1,94 $\pm$ 0,90	1,65 $\pm$ 0,70	1,50 $\pm$ 0,62	1,22 $\pm$ 0,37	0,94 $\pm$ 0,29	0,58 $\pm$ 0,14	0,41 $\pm$ 0,23	0,00 $\pm$ 0
	a	a	ab	a	a	a	a	a	a	a	a

Letras iguais minúsculas na coluna, não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey (P<0,05).

5.10. ECV

Observaram-se maiores valores na ECV em relação aos basais de 1 h a 12 h em GA30SC, de 1h a 4 h em GA30VO, de 1 h a 8 h em GA6VO, de 1 h a 24 h em GC e de 1 h a 12 h em GM.

Tabela 7 – Mediana do grau de dor avaliado pela ECV, de gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	TEMPO (h)											
	0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240	P
GA30SC	0,0 (0-0) C	1,5 (1-2) A	3,0 (1-10) A	2,0 (1-2) A	1,5 (1-2) A	1,5 (1-2) A	1,0 (1-1) AB	1,0 (1-1) ABC	1,0 (1-1) BC	0,0 (0-0) BC	0,0 (0-0) C	<0,001
GA30VO	0,0 (0-0) B	2,5 (1-3) A	3,0 (1-4) A	7,0 (1-12) A	2,0 (1-2) AB	2,0 (1-20) AB	1,0 (1-2) B	1,0 (1-1) B	1,0 (1-1) B	0,0 (0-1) B	0,0 (0-0) B	<0,001
GA6VO	0,0 (0-0) C	1,0 (1-2) AB	2,5 (1-5) A	2,0 (2-10) A	2,0 (1-2) AB	1,0 (1-2) AB	1,0 (1-1) ABC	1,0 (1-2) AB	1,0 (1-1) ABC	1,0 (0-1) BC	0,0 (0-0) C	<0,001
GC	0,0 (0-0) C	1,0 (1-2) A	2,0 (1-2) A	2,0 (1-2) A	1,5 (1-2) A	1,0 (1-2) AB	1,0 (1-1) AB	1,0 (1-1) AB	1,0 (1-1) BC	0,0 (0-0) BC	0,0 (0-0) C	<0,001
GM	0,0 (0-0) C	1,5 (1-3) A	2,0 (1-2) A	1,5 (1-2) A	1,5 (1-2) A	1,0 (1-2) AB	1,0 (1-1) AB	1,0 (1-1) ABC	1,0 (1-1) ABC	0,0 (0-0) BC	0,0 (0-0) C	<0,001
P	1,000	0,785	0,411	0,162	0,857	0,420	0,978	0,211	0,088	0,113	1,000	

Letras maiúsculas na linha não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey (P<0,05).

5.11. Resgate

O número de resgates analgésicos em GC e GM foi menor que em GA30SC, GA30VO e GA6VO. Esses três últimos grupos não diferiram entre si.

Tabela 8 – Porcentagem de resgates realizados em gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	%
GA30SC	40 a
GA30VO	40 a
GA6VO	50 a
GC	10 b
GM	10 b
P	<0,001

Proporções seguidas da mesma letra minúscula não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Qui-Quadrado ($P < 0,05$)

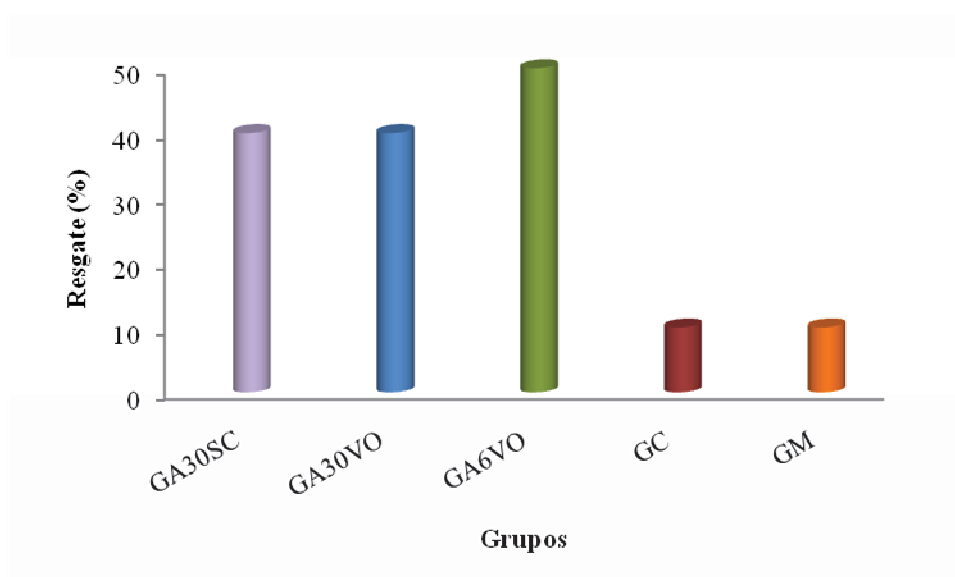


Figura 1 – Porcentagem de resgates realizados em gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Tabela 9 – Número de animais resgatados ao longo do tempo em gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	TEMPO(h)										
	0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GA30SC	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0
GC	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

5.12. Alodinia e hiperalgesia

Os GC e GM apresentaram um menor número de animais que não permitiram a utilização dos filamentos de vonfrey, mesmo o filamento mais fino (5mN), do que os GA30SC, GA30VO e GA6VO. Esses três últimos grupos não diferiram entre si.

Tabela 10 – Porcentagem de animais em que não foi possível utilizar os filamentos de vonfrey para a realização do teste de alodinia, em gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	%
GA30SC	18,75 a
GA30VO	31,25a
GA6VO	37,5 a
GC	6,25 b
GM	6,25 b
P	<0,001

Proporções seguidas da mesma letra minúscula não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Qui-Quadrado ($P < 0,05$)

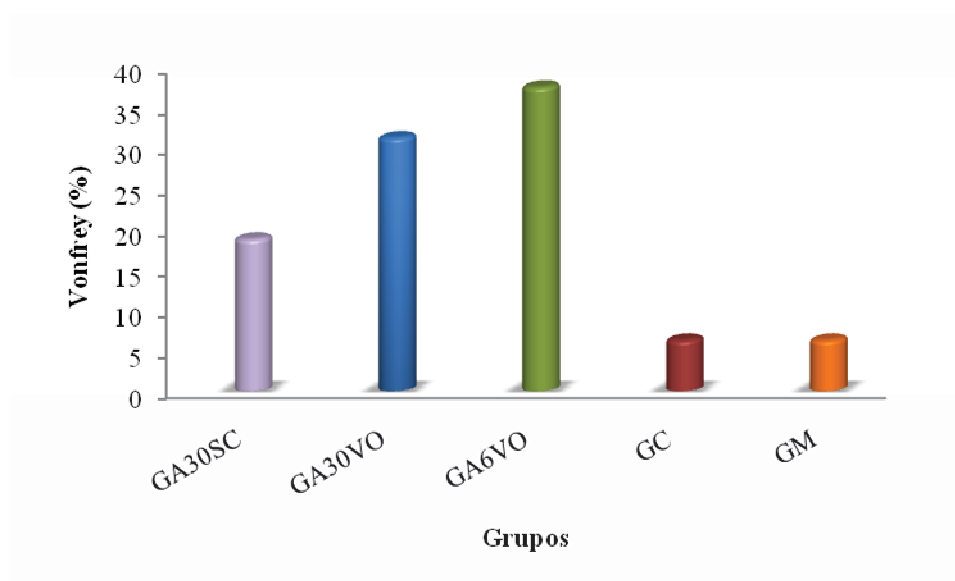


Figura 2 – Porcentagem de animais onde não foi possível utilizar os filamentos de vonfrey para a realização do teste de alodinia, em gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Tabela 11 – Número de animais que não aceitaram a utilização dos filamentos de Vonfrey ao longo do tempo em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	TEMPO(h)										
	0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GA30SC	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0
GC	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O maior questionamento que ocorre no âmbito científico em relação à homeopatia se baseia na pequena quantidade de artigos científicos disponíveis na literatura, associado a resultados pouco consistentes ou conflitantes. Os estudos científicos que avaliaram o efeito anti-inflamatório e/ou analgésico da *Arnica* apresentaram resultados controversos ou inexistentes (Hart et al., 1997; Brinkhaus et al., 2006; Paris et al., 2008; Cornu et al., 2010) e sujeitos a críticas contundentes (Ernst, 2007), mesmo quando sugeriram resultados positivos do uso da substância (Robertson et al., 2007). Adicionalmente, boa parte dos estudos, comparam a eficácia da *Arnica versus* placebo e não *versus* fármacos consagrados pela medicina (Tveiten e Bruaset, 2003; Brinkhaus et al., 2006, Paris et al, 2008; Cornu et al, 2010). Por outro lado estudos que demonstram a ineficácia da *Arnica* (Stevinson et al., 2003) apresentam consideráveis falhas metodológicas e são questionáveis (Fisher et al., 2003, Matthews, 2003, Robertson, 2003). O que se observa de forma geral é que tantos os artigos favoráveis à eficácia analgésica da *Arnica* (Brinkhaus et al., 2006, Karow et al., 2008), como os desfavoráveis (Hard et al., 1997, Stevenson et al., 2003, Cornu et al., 2010), não são estudos de grande porte com metodologia plenamente satisfatória.

O maior paradoxo da homeopatia é que ela é aceita pela OMS e SUS, amplamente utilizada na medicina, com resultados individuais eficazes, testemunhados por milhões de usuários. O embate ciência *versus* homeopatia ocorre não apenas na falta de repetibilidade e homogeneidade de resultados, mas na impossibilidade de se esclarecer qualquer mecanismo de ação explicável pela farmacodinâmica ora conhecida. O fato do medicamento homeopático ser desprovido de substância material a partir da diluição 12 CH ou 24 D torna praticamente impossível revelar o mecanismo de ação da homeopatia diante do pensamento científico corrente.

No que concerne a medicina veterinária, a escassez de estudos se acentua tanto na quantidade, como na qualidade de artigos científicos sobre o tema. Um fator interessante é que os resultados variáveis e individuais

observados em seres humanos, também são reportados em estudos experimentais em ratos, de acordo com Kawakami et al (2011), que demonstraram uma modulação individual da cinética de inflamação aguda, já que a *Arnica* foi mais eficaz em animais que apresentaram edema tardio, em relação aos animais que apresentaram edema precoce após injeção de carragenina e tratados com dexametazona or Arnica 6 CH. Tais resultados foram corroborados pela menor porcentagem de degranulação de mastócitos e menor diâmetro dos vasos linfáticos nos animais que desenvolveram edema tardio.

Baseado nestas premissas, este trabalho contou com a avaliação de um único experimentador, que de forma aleatória e por sorteio, preparou todos os tratamentos pré e pós-cirúrgicos, administrados de forma cega. A cirurgia de OSH em todos os animais foi realizada pelo mesmo cirurgião, seguindo sempre a mesma técnica e o tempo cirúrgico variou em torno de 10 min. Desta forma nenhum dos três participantes diretos da pesquisa, durante o experimento, trocou informações sobre o tratamento e ato cirúrgico, minimizando-se possíveis inferências na avaliação dos resultados e padronizando-se ao máximo as variáveis que poderiam interferir no protocolo experimental. As variáveis objetivas, como o peso e a idade, não diferiram entre os grupos, o que tornou as amostras experimentais homogêneas.

Durante todo o período de avaliação da dor, os animais mantiveram uma boa interação com o avaliador, permitindo a manipulação pois, de acordo com Taylor & Robertson (2004), esta interação é importante para que os animais mantenham segurança em seu avaliador e possam ser avaliados sem mascarar suas manifestações comportamentais.

O cetoprofeno foi escolhido neste estudo por ser o AINE mais utilizado em felinos domésticos no Brasil (Lorena, 2010), adicionado ao fato de ter sido o primeiro fármaco licenciado para a espécie.

Não houve diferença no ganho de peso entre os grupos ao longo do tempo. Sabe-se que o apetite é reflexo da sensação de bem-estar dos animais e normalmente está relacionado à ausência de dor, já que a dor, de forma geral, restringe o consumo de alimentos em animais (Hellebrekers, 2002;

Taylor & Robertson, 2004; Brondani et al., 2009, 2011). Desta forma, o fato dos animais ingerirem o alimento de forma satisfatória demonstra uma boa interação com o ambiente e um aparente controle da dor nos diferentes grupos. Estes resultados foram confirmados pelo fato de que em todos os grupos os animais se alimentaram três vezes ao dia, não deixando de se alimentar em nenhuma refeição, exceto os animais que sofreram resgate analgésico, que não se alimentaram apenas no momento que estavam com escore de dor elevado, passando a se alimentar cerca de 30 a 60 minutos após a aplicação do resgate com morfina. Pode-se concluir que a presença de apetite normal em todos os grupos após a OSH, sugere que os animais apresentavam bem estar. Outro fator que contribuiu para o apetite normal foi o oferecimento de ração seca e úmida de boa qualidade e palatabilidade.

Apesar de não ter havido diferença estatística ao longo do tempo ou entre os grupos no que concerne a ocorrência de vômito, observou-se que nenhum animal tratado com *Arnica*, nas diferentes dinamizações e vias, apresentou vômito, o que demonstra a ausência de efeitos adversos deste medicamento no SD e SNC. É amplamente documentado que os medicamentos homeopáticos não causam efeitos adversos, muitas vezes sendo até comparados com efeito placebo. A ausência de efeitos adversos é um ponto importante para indicação da homeopatia e uma das grandes vantagens desta terapêutica (Teixeira, 2006; Robertson et al., 2007; Vilella et al., 2009)

Os episódios de vômito sempre ocorreram relacionados ao uso de morfina, ou devido ao resgate analgésico, como observado apenas em um animal tratado com cetoprofeno ou nos animais do grupo tratado com morfina, após a administração do fármaco. Desta forma aparentemente o vômito não está correlacionado a utilização do cetoprofeno. A ocorrência de vômito associado ao uso do cetoprofeno foi relatada em outros estudos apenas com a administração deste AINE por tempo prolongado em cães, o que não ocorreu neste trabalho (Cruz et al, 1999, Luna et al, 2007). Slingsby & Waterman-Pearson (1998) também observaram ausência de vômito em gatas tratadas com cetoprofeno no pós operatório de OSH, quando utilizado por períodos curtos de até 72 hs.

Por outro lado, no grupo GM, três animais apresentaram vômitos esporádicos no pós-operatório, o que não influenciou o ganho de peso dos mesmos, mas está de acordo com os efeitos adversos esperados pela utilização da morfina (Cunha et al, 2002; Lemke 2004). O vômito ocasionado pela morfina está relacionado com a estimulação da zona deflagadora dos quimiorreceptores localizados nas paredes laterais do terceiro ventrículo. O baixo número de animais do grupo GM que apresentaram emese pode ser explicado pelo fato que em felinos, apenas altas doses de morfina levam a este quadro (Górniak, 2011). Além disso, a via utilizada para a aplicação da morfina foi à SC nas aplicações regulares, e IM nos resgates. De acordo com Cunha et al. (2002), a via SC e IM minimizam os efeitos adversos como vômito, náusea, hipotensão, quando comparadas a via intravascular.

A ingestão normal de água e alimento proporcionou uma atividade normal do SD e SU, não havendo alterações na defecação e micção. Durante o experimento as liteiras eram limpas duas vezes ao dia, o que aparentemente favoreceu a defecação, já que gatos preferem a utilizar a liteira logo após a sua higienização. A maioria dos felinos domésticos ingere a água em pequenas porções, várias vezes ao dia e de preferência água corrente ou recém trocada. Para tanto, a água dos gatos durante todo o experimento foi trocada três a quatro vezes ao dia, o que também estimulou a ingestão.

A cicatrização das lesões ocasionadas pela cirurgia de OSH foi semelhante em todos os grupos, sem a ocorrência evidente de seroma, deiscência ou qualquer outra complicação pós-cirúrgica. Todos os animais apresentaram boa cicatrização com pequena reação inflamatória e pouca formação de crostas. A diminuição do edema nos grupos *Arnica* está de acordo com o observado em outros estudos, já que esse medicamento é indicado para cicatrização de traumas mecânicos, com sangramento e maceração celular (Stevinson et al., 2003; Seeley et al., 2006).

A *Arnica* inibe o fator NF-KB, mensageiro celular responsável pelo início da inflamação, devido a presença de goiasensolido e centraterina, que são considerados os princípios ativos da *Arnica*. Estas substâncias impedem que esse fator se ligue ao DNA e, com isso, evitam a formação das prostaglandinas, inibindo toda a cascata da inflamação.

A *Arnica* apresenta como ingredientes ativos as lactonas de sesquiterpene como helanalina (Kawakami et al., 2011; Bonamim, 2010) que inibem o fator de transcrição nuclear kappaB (NFkB) de forma semelhante aos corticóides (Klaaus et al, 2002). O NFkB é um fator de transcrição genética que regula os genes envolvidos no processo inflamatório e está envolvido na progressão de várias patologias. Sua ativação leva a um aumento na produção de várias citocinas, imunorreceptores, moléculas de adesão celular e substâncias envolvidas no processo de apoptose (Valen et al., 2001). A inibição do NFkB pela ação da helanalina presente na *Arnica* controla a inflamação, com diminuição do edema, porém não interfere na atração de células como os linfócito T e B e monócitos. Este mecanismo está de acordo com o estudo de Kawakami et al. (2011) que observou uma diminuição da área edematosa após indução de inflamação em ratos, onde *Arnica* regulou a dinâmica vascular, levando a uma dilatação dos vasos sanguíneos, o que facilitou a absorção do edema, bem como diminuiu a degranulação dos mastócitos. A ingestão acidental da folha da *Arnica* pode causar vasodilatação, estase, hemorragia, edema e dor, efeitos que são descritos como tópicos principais na matéria médica da *Arnica* (Macedo et al, 2004), já que na homeopatia, “semelhante cura semelhante”, ou seja substâncias capazes de causarem em um indivíduo são determinados sintomas, podem quando administradas curar estes mesmos sintomas apresentado por um indivíduo enfermo. Isto faz com que dentro do princípio ou lei da semelhança, a *Arnica* seja indicada para o controle da dor e edema após traumas mecânicos.

No grupo cetoprofeno também era esperado a diminuição da inflamação e do edema, já que este fármaco inibe a cicloxigenase e por conseguinte bloqueia a cascata do ácido aracdônico, o que evita a formação de prostanóides (Cruz et al, 1999; Taylor, 1999; Lamont, 2002). Nos animais tratados com morfina a cicatrização sem edema aparente e sem deiscência dos pontos pode estar relacionada com o controle de dor, que possivelmente evitou que os animais tenham lambido a ferida cirúrgica (Lascelles et al., 1999; Cunha et al., 2002; Górnaiak, 2011). Adicionalmente em todos os animais foi realizada a técnica cirúrgica minimante invasiva, o que pode ter contribuído para a boa cicatrização pós-operatória, tendo em vista que a técnica causa menos danos

teciduais e menos manipulação intra-abdominal, em relação à técnica convencional.

A discreta sedação, observada na EAV nas gatas nas primeiras duas horas após a cirurgia, provavelmente está relacionada aos efeitos dos sedativos e anestésicos utilizados no pré e pós-operatório. Os animais voltaram ao normal após quatro horas de pós-operatório.

A avaliação e controle da dor em felinos é uma tarefa difícil na rotina do médico veterinário, devido à incapacidade de comunicação verbal entre o avaliador e seu paciente. A EAVID é intervalar e consagrada pela comunidade científica (Cambridge et al., 2000) e a é a única escala validada para felinos no mundo (Brondani et al., 2011). Tanto o comportamento agressivo, como a sedação podem interferir na avaliação da dor. Deve-se diferenciar os animais que apresentavam agressividade prévia à cirurgia, o que não foi o caso neste estudo e da mesma forma verificar se a sedação, produzida pela MPA e anestesia, não interferiu nos resultados, impedindo os animais de responderem de forma apropriada à avaliação da dor. Tal fato provavelmente ocorreu na primeira após a cirurgia, já que os escores de dor foram baixos, bem como o número de resgates.

Quando os animais apresentavam pela associação EAVID e ECV, escores maior que 3 e 9 respectivamente, foi administrado o fármaco morfina como analgésico resgate. No GC e GM apenas 1 animal de cada grupo recebeu o resgate, o que diferiu dos grupos GA30SC, GA30VO e GA6VO que apresentaram respectivamente 4, 4 e 5 animais que necessitaram resgate. Essa diferença demonstra que os fármacos cetoprofeno e morfina foram mais eficientes em controlar a dor no pós-operatório imediato de gatas submetidas à OSH do que a *Arnica* nas três formas de administração. Por outro lado não houve diferença entre as dinamizações e formas de administração da *Arnica*. Destaca-se que em todos os animais onde foi necessário o resgate analgésico, este ocorreu entre uma e quatro horas após a cirurgia, sem necessidade de repetir o resgate. Ao se comparar estes resultados com o estudo anterior (Brondani et al., 2009), onde se utilizou a mesma escala de avaliação de dor, técnica cirúrgica e as mesmas condições experimentais, já que se trata de estudo do mesmo grupo de trabalho, observou-se que os animais do grupo

controle (não tratados com analgésico) necessitaram de 100% de resgate, numa média de 2,75 resgates por animal. Ao comparar estes resultados com o presente estudo observa-se que as três formas de administração da Arnica exerceram algum efeito preventivo ao menos a partir de 6 horas de pós-operatória e em 60% (GA30SC, GA30VO) ou 50% (GA6VO) dos animais no período pós-operatório imediato de até seis horas. Desta forma a Arnica pode não ser tão eficiente quanto o cetoprofeno no pós-operatório imediato, mas não difere do mesmo no restante do período estudado entre 6 e 240 horas após a cirurgia.

Quanto à ECV pode-se notar que a maioria dos tratamentos apresentou seu escore mais alto às 2 horas, com exceção do grupo GA30VO que teve seu maior escore às 4 horas. Segundo Brondani (2009), gatas submetidas à OSH sem tratamento pré-operatório com analgésicos, necessitaram de resgate analgésico por até 32 horas após a cirurgia, entretanto a maior parte dos resgates ocorrem nas primeiras quatro horas, da mesma forma que o observado neste estudo.

A *Arnica* é indicada para traumas, entretanto seu efeito sobre a dor aguda no pós-operatório imediato não foi tão satisfatório como esperado. Duas hipóteses podem estar relacionadas aos resultados observados neste estudo: 1) a *Arnica* não apresenta efeito analgésico satisfatório no pós-operatório de OSH em gatas, já que entre 40 e 50% dos animais necessitaram resgate analgésico com morfina e as demais talvez não tenham necessitado resgate, pelo efeito preventivo do uso de fentanil na indução anestésica (Górniak, 2011); 2) a *Arnica* apresenta efeito anti-inflamatório mais tardio, como demonstrado por Kawakami et al (2011), daí a ausência de necessidade de resgate analgésico após seis horas de OSH. Esta segunda hipótese pode ser confirmada pelo estudo de Brondani et al (2009), já que gatas submetidas à OSH sem o uso prévio de analgésicos necessitaram analgesia resgate por até 32 horas. Entretanto cabe ressaltar que neste caso os animais não foram tratados previamente com fentanil.

Do ponto de vista prático a Arnica não pode ser indicada com único analgésico para o controle da dor pós-operatória em gatas submetidas à OSH de acordo com os resultados deste estudo. Por outro lado estudos anteriores

demonstraram que a *Arnica* foi tão eficaz quanto o cetoprofeno e o campo eletromagnético em gatas submetidas à OSH (Meneghello, 2002). Em cadelas o uso combinado de meloxicam e *Arnica* foi mais eficaz, que o uso isolado de meloxicam, na analgesia pós-operatória de OSH, já que tanto o escore de dor foi menor na primeira hora, como não houve necessidade de resgate analgésico, em contrapartida a dois resgates nos animais tratados apenas com meloxicam (Vilella et al., 2009). Entretanto deve-se salientar que os animais receberam *Arnica* durante 15 dias antes da cirurgia.

Quando se analisa a relação custo benefício do uso de *Arnica* na clínica de pequenos animais poderia-se indicar a prescrição deste medicamento para uso doméstico no pós-operatório, o que facilitaria sobremaneira a posologia, pelo baixo custo, facilidade de administração e ausência de efeitos adversos e de necessidade de receituário especial, dado ao controle de entorpecentes, como no caso dos opioides.

No teste de alodinia e hiperalgesia baseado nos filamentos de Vonfrey, os animais dos grupos GA30SC, GA30VO e GA6VO apresentaram maior sensibilidade à dor do que os animais dos grupos GC e GM, isto é, ou não aceitaram a colocação de nenhum filamento ou demonstraram dor no teste com o primeiro filamento de 5 mN. Esses animais foram os mesmos que necessitaram de resgate analgésico, o que demonstra a maior sensibilidade nestes animais em relação aos tratados com cetoprofeno e morfina. Porém a avaliação realizada com o monofilamento de Vonfrey não conseguiu demonstrar de forma efetiva a dor dos animais quando comparada com a EAVID ou a ECV, este fato também foi observado por Pohl et al., 2011, em cadelas submetidas à OSH, demonstrando que os monofilamentos são melhor indicadores da dor superficial do que profunda (Valadão et al., 2002).

Os efeitos terapêuticos da *Arnica* não estão bem esclarecidos, principalmente devido ao desconhecimento de seu mecanismo de ação e dos medicamentos homeopáticos como um todo. Diversos estudos não demonstraram efeito benéfico da mesma para analgesia, em casos de dor muscular após o exercício (Vickers et al., 1998), artrite reumatóide (Fisher & Scott, 2001) ou após ovariectomia em mulheres (Oliver et al., 1997). Porém em outros trabalhos utilizando a *Arnica*, esta foi mais eficiente do que o

placebo na redução da dor pós-operatória de síndrome do túnel do carpo (Jeffrey, 2002), redução do sangramento pós parto (Oberbaum et al., 2005) e redução da dor e da inflamação em cirurgias de joelho (Brinkhaus et al., 2006).

Neste estudo apesar da *Arnica* não ter sido tão eficaz quanto a morfina e o cetoprofeno nas primeiras seis horas de pós-operatório, ela pode ser útil para prescrição doméstica desde que empregada antes e após este período, pois sabe-se que os animais se beneficiaram e se diferenciaram quando tratados para a analgesia em relação ao controle de dor quando comparados a animais não tratados por até 56 horas após a OSH (Brondani et al., 2009).

No que concerne as diferentes vias de administração, como não houve vantagem da administração injetável em relação a VO, não se justifica o uso injetável do medicamento homeopático, a não ser no caso de animais ferozes, onde não é possível a administração oral. Da mesma forma, como as duas dinamizações (6DH e 30DH) não diferiram em termos de eficácia analgésica, ambas podem ser utilizadas.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Diante das condições experimentais deste estudo em gatas submetidas à OSH pode-se concluir que:

- 1) O cetoprofeno e a morfina foram mais eficazes que a Arnica no controle de dor pós-operatória de gatas submetidas à OSH.
- 2) A Arnica montana 6DH e 30DH administrada por VO não diferiram no controle da dor pós-operatória de gatas submetidas à OSH.
- 3) Não houve diferença estatística entre as vias SC e VO de administração da Arnica para analgesia pós-operatória de gatas submetidas à OSH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS*

- ALEIXO, G.A.S.; TUDURY, E.A. Utilização de opioides na analgesia de cães e gatos. *Vet. Not.*, v.11, n.2, p.31-42, 2005.
- ALECU, A.; ALECU, M.; COJOCARU, A.; BREZEANU, R. Efeito do medicamento homeopático Arnica montana 7Ch no traumatismo mecânico em camundongos. *Cult. Homeopat.*, n.20, p.16-18, 2007.
- ALFREDO, P.P.; ANARUMA, C.A.; PIAO, A.C.S.; JOAO, S.M.A.; CASAROTTO, R.A. Effects of phonophoresis with Arnica montana onto acute inflammatory process in rat skeletal muscles: an experimental study. *Ultrasonics*, v. 49, p. 466-471, 2009.
- BEDI, M.K.; SHENEFELT, P.D. Herbal therapy in dermatology. *Arch. Dermatol.*, v. 138, n. 2, p. 232-242, 2002.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRENNAN, T.J.; VAMDERMEULEN, E.P.; GEHART, G.F. Characterization of rat model of incisional pain. *Pain*, v. 64, p. 493-501, 1996.
- BRINKHAUS, B.; WILKENS, J.M.; LÜDTKE, R.; HUNGER, J.; WITT, C.M.; WILLICH, S.N. Effect of Arnica D30 in marathon runners. Pooled results from two double-blind placebo controlled studies. *Homeopathy*, v. 92, n. 4, p. 187-189, 2003.
- BRINKHAUS, B.; WILKENS, J.M.; LÜDTKE, R.; HUNGER, J.; WITT, C.M.; WILLICH, S.N. Homeopathic arnica therapy in patients receiving knee surgery: results of three randomised double-blind trials. *Compl. Ther Med.*, v. 14, n. 4, p.237-246, 2006.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 6023: informação e documentação - Referências - Elaboração*. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; BEIER, S.L.; MINTO, B.W.; PADOVANI, C.R. Analgesic efficacy of perioperative use of vetaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *J. Feline Med. Surg.*, v. 11, p. 420-429, 2009.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; PADOVANI, C.R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *Am. J. Vet. Res.*, v. 72, n. 2, p. 174-183, 2011.

BROOM, D.M.; MOLENTO, C.F.M. Bem estar animal: Conceito e questões relacionadas – revisão. *Arch. Vet. Sci.*, v. 9, p. 1-11, 2004.

CAMBRIDGE, A.J.; TOBIAS, K.M.; NEWBERRY, R.C.; SARKAR, D.K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 217, n. 5, p. 685- 690, 2000.

CASSU, R.N.; LUNA, S.P.L.; CLARK, R.M.O.; KRONKA, S.N. Electroacupuncture analgesia in dogs: is there a difference between uni- and bi-lateral stimulation? *Vet. Anaest. Analg.*, v. 35, p. 52-61, 2008.

CONCEIÇÃO, M.J. Analgesia preemptiva. In: MANICA, J. *Anestesiologia: princípios e técnicas*. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. Cap. 58, p. 775-779.

CORNU, C.; JOSEPH, P.; GAILLARD, S.; BAUER, C.; VEDRINNE, C.; BISSERY, A.; MELOT, G.; BOSSARD, N.; BELON, P.; LEHOT, JJ. No effect of a homoeopathic combination of Arnica montana and Bryonia alba on bleeding, inflammation, and ischaemia after aortic valve surgery. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 69, n. 2, p. 136-42, 2010.

CRUZ, M.L.; LUNA, S.P.L.; SILVA JUNIOR, J.R.; IAMAGUTI, P.; CROCCI, A.; TAKAHIRA, R.K. Efeitos do flunixin, ketoprofeno, carprofeno, buprenorfina e placebo para analgesia pós-operatória em cães submetidos à osteossíntese de fêmur. *A Hora Vet.*, v.19, p. 19-25, 1999.

CUNHA, J.M.C.C.P.; CORTOPASSI, S.R.G.; MACHADO, A. Analgesia transoperatória induzida pela morfina ou meperidina em gatos submetidos a osteossíntese. *Ciênc. Rural*, v. 32, n. 1, p. 67-72, 2002.

CUNHA, G.R.S.A.; ALVES, R.O.; TORRES, A.C.B. Manejo da dor em felinos: revisão de literatura. *Clín. Vet.*, v. 14, n. 78, p. 62-68, 2009.

DANTAS, F. *O que é homeopatia?*. 3.ed. São Paulo: Brasiliense, 1987.

DOBBINS, S.; BROWN, N.O.; SHOFER, F.S. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 38, p. 507-514, 2002.

EPSTEIN, M.E. CVC Highlight: How I assess postsurgical pain in cats. This clinician uses a hybrid system to help score pain in cats that takes into account the type of procedure performed. *Vet. Med.*, dez. 2010.

ERNST, E. The benefits of Arnica: 16 case reports. *Homeopathy*, v.92, p. 217-219, 2003.

ERNST, E. Letter to the editor. *Homeopathy*, v. 96, n. 4, p. 285, 2007.

FERRARI, D.; LUNA, S.P.L.; LIMA, A.F.M.; MARUCIO, R.L.; PAPAROTTO, T.; TAKAHIRA, R.K.; VESCE, G. Effetti analgesici ed emostatici perioperatori dell'agopuntura in cagne sottoposte ad ovarioisterectomia. *Obiett. Doc. Vet.*, v. 27, p. 11 - 20, 2006.

FISHER, P.; MATHIE, R.; HASELEN, R. Homeopathic arnica. *J. R. Soc. Med.*, v. 96, n. 4, p. 206-207, 2003.

FONTES, O.L. *Farmácia homeopática: teoria e prática*. 2.ed. São Paulo: Manole, 2005.

GASSEL, A.D.; TOBIAS, K.M.; EGGER, C.M.; ROHRDACH, B.W. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 227, n. 12, p. 1937-1944, 2005.

GORNIAK, S.L. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 170-179.

GUEDES, A.G.; PAPICH, M.G.; RUDE, E.P.; RIDER, M.A. Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v. 30, n. 6, p. 516-522, 2007.

GUEDES, A.G.; RUDÉ, E.P.; RIDER, M.A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 33, n. 1, p. 28-35, 2006.

HAHNEMANN, C.S. *Organon da arte de curar*. São Paulo: Giramundo, 1989. 176p.

HAMILTON, G.R.; BASKETT, T.F. In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Can. J. Anesth.*, v. 47, n. 4, p. 367-374, 2000.

HART, O.; MULLEE, M. A.; LEWITH, G.; MILLER, J. Double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of homeopathic *Arnica* C30 for pain and infection after total abdominal hysterectomy. *J. R. Soc. Med.*, v. 90, n. 2, p. 173-183, 1997.

HELLEBREKERS, L.J. *Dor nos animais*. São Paulo: Manole, 2002. 172p.

HYLAND, M.E.; LEWITH, G.T. Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: and explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Homeopathy*, v. 91, p. 145-149, 2002.

JEFFREY, S.L.; BELCHER, H.J. Use of *Arnica* to relieve pain after carpal-tunnel release surgery. *Altern. Ther. Health Med.*, v. 8, n. 2, p. 66-68, 2002.

JOEL, E.; ARNDTS, F. Beitrage zur pharmakologie der korperstellungund der labyrintherefexe XIC mittleilung. *Morphin. Arch. Ges. Physiol.*, v. 210, p. 280-283, 1925.

JOHNSON, J.M. The Veterinarian's responsibility assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part I. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, v. 13, p. 320-324, 1991.

KAWAKAMI, A.P.; SATO, C.; CARDOSO, T.N.; BONAMIN, L.V. Inflammatory process modulation by homeopathic *Arnica montana* 6CH: the role of individual variation. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, 2011. doi:10.1155/2011/917541

KAROW, J.H.; ABT, H.P.; FRÖHLING, M.; ACKERMANN, H. Efficacy of arnica montana D4 for healing of wounds after Hallux valgus surgery compared to diclofenac. *J. Altern. Complement. Med.*, v. 14, n. 1, p. 17-25, 2008.

KISSIN, I. Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: is the commonly used approach valid? *Reg. Anesth. Pain Med.*, v. 27, n. 3, p. 242-244, 2002.

KLAAS, C.A.; WAGNER, G.; LAUFER, S.; SOSA, S.; LOGGIA, R.D.; BOMME, U.; PAHL, H.L.; MERFORT, I. Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from Arnica flowers. *Planta Med.*, v. 68, p. 385-391, 2002.

KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.F.P.F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. *Arch. Vet. Sci.*, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.

KRUMMEL, T.; DIMITROV, Y.; MOULIN, B.; HANNEDOUCHE, T. Acute renal failure induced by topical Ketoprofen. *Br. Med. J.*, v. 320, n. 7227, p. 93, 2000.

LAMONT, L.A. Feline perioperative pain management. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, v. 32, p. 747-763, 2002.

LASCELLES, B.D.X.; CRIPPS, T.J.; MIRCHANDANI, F.; WALTERMAN-PEARSON, A.E. Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J. Small Anim. Pract.*, v. 36, p. 535-541, 1995.

LASCELLES, B.D.X.; WATERMAN A. Analgesia in cats. *In Practice*, v. 19, n. 4, p. 203-213, 1997.

LASCELLES, B.D.X.; CAPNER, C.A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet. Rec.*, v. 145, p. 601-604, 1999.

LEMKE, K.A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Can. Vet. J.*, v. 45, p. 405-413, 2004.

LEU, S.; HAVEY, J.; WHITE, L.E.; MARTIN, N.; YOO, S.S.; RADEMAKER, A.W.; ALAM, M. Accelerated resolution of laser-induced bruising with topical 20% arnica: a rater-blinded randomized controlled trial. *Dermatol. Surg. Lasers*, v. 163, n. 3, p. 557-563, 2010.

LORENA, S.E.R.S. *Estudo demográfico do uso de analgésicos no perioperatório de grandes e pequenos animais por médicos veterinários brasileiros*. Botucatu. 2010. 113f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2010.

LUNA, S.P.L. Emprego da acupuntura em anestesia In:_____. *Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas*. 5.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan S.A., 2008. p. 337-345.

LUNA, S.P.L.; BASILIO, A.C.; STEAGALL, P.V.M.; MACHADO, L.P.; MOUTINHO, F.Q.; TAKAHIRA, R.K.; BRANDÃO, C.V.S. Evaluation of adverse effects of oral long-term administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 68, p. 258-264, 2006.

LUZ, M.T. Cultura contemporânea e medicinas alternativas: novos paradigmas em saúde no fim do século XX. *Rev. Saúde Coletiva*, v. 15, supl., p. 145-176, 2005.

MACEDO, S.B.; FERREIRA, L.R.; PERAZZO, F.F.; CARVALHO, J.C. Antiinflammatory activity of *Arnica montana* 6CH: preclinical study in animals. *Homeopathy*, v. 93, p. 84-87, 2004.

MARIANI, E.; ORIANI, G.; DONARINI, C.; GUERRERIO, T.; LANDONI, G.; GRAMPELLA, D.; PORTALUPI, E. Anthroposophical injectable *Arnica montana* extract in acute low back pain: a prospective study. *Eur. J. Interat. Méd.*, v. 1, n. 4, p. 239-240, 2009.

MARTINS, M.D.; MARQUES, M.M.; BUSSADORI, S.K.; MESQUITA-FERRARI, R.A.; PAVESSI, V.C.S.; WADT, N.S.; FERNANDES, K.P. Citotoxicidade in vitro de extratos de *Arnica* brasileira (*Solidago microglossa*) e *Arnica* paulista (*Porophyllumruderale*). *ConScientiae Saúde*, v. 8, n. 1, p. 99-104, 2009.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparasion of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 30, p. 220-228, 2003.

MATHEWS, K.A. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. Small Anim.*, v. 18, p. 1117-1123, 1996.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000.

MATHEWS, K.A. Manejo da dor em gatos. In: HELLEBREKERS, L.J. (Ed.). *Dor em animais*. São Paulo: Manole, 2002. p. 121-133.

MENEGHELLO, J.L. *Efeitos do cetoprofeno, Arnica Montana e campo eletromagnético (radiofrequência) na analgesia pós-operatória em Felis catus submetidas a ovarioossalpingohisterectomia*. 2002. 77f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2002.

MILLAN, M.J. The induction of pain: an integrative review. *Prog. Neurobiol.*, v. 57, p. 1-164, 1999.

MOBERG, G.P. Biological response to stress: key to assessment of animal well being. In: _____. *Animal stress*. Bethesda: American Physiological Society, 1985. p. 27-50.

NIEDFELDT, R.L.; ROBERTSON, S.A. Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 33, n. 6, p. 381-389, 2006.

OBERBAUM, M.; GALOYAN, N.; LERNER-GEVA, L.; SINGER, S.R.; GRISARU, S.; SHASHAR, D.; SAMUELOFF, A. The effect of the homeopathic remedies Árnica montana and Bellis perennison mild postpartum bleeding-A randomized, double-blind, placebo-controlled study-preliminary results. *Complement. Ther. Med.*, v. 13, p. 87-90, 2005.

OCHROCH, E.A.; MARDINI, I.A.; GOTTSCHALK, A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs*, v. 63, n. 24, p. 2709-2723, 2003.

OLIVEIRA, A.L.A.; SIQUEIRA, C.F.A.; ESPINOLA, A.G.; MATTOS JR, D.G.; SANAVRIA, A. Avaliação clínica dos efeitos analgésicos do cetoprofeno em atendimentos emergenciais de cães e relato de dois casos em gatos. *J. Bras. Ciênc. Anim.*, v. 2, n. 4, p. 219-227, 2009.

O'MEARA, S.; WILSON, P.; BRIDLE, C.; WRIGHT, K.; KLEIJNEN, J. Quality in Health Care. *Homeopathy*, v. 11, n. 2, p. 189-194, 2002.

PARIS, A.; GONNET, N.; CHAUSSARD, C.; BELON, P.; ROCOURT, F.; SARAGAGLIA, D.; CRACOWSKI, J.L. Effect of homeopathy on analgesic intake following knee ligament reconstruction: a phase III monocentre randomized placebo controlled study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 65, n. 2, p. 180-7, 2008.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 30, n. 4, p. 757-770, 2000.

PINTO, L.F. Protocolo pós-operatório homeopático em mastectomia radical de cadelas e gatas. *Homeopat. Bras.*, v. 6, n. 1, p. 18-21, 2000.

PEREZ-CAJARAVILLE, J.; ABEJON, D.; ORTIZ, J.R.; PEREZ, J.R. El dolor y su tratamiento através de la historia. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, v. 12, p. 373-384, 2005.

POHL, V.H.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C.; GARLET, C.; MARQUES, J.S. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovarioossalpingohisterectomia. *Ciênc. Rural*, v. 41, n. 1, p. 154-159, 2011.

ROBERTSON, A.; SURYANARAYANAN, R.; BANERJEE, A. Homeopathic *Arnica montana* for post-tonsillectomy analgesia: a randomised placebo control trial. *Homeopathy*, v. 96, p. 17-21, 2007.

ROBERTSON, S.A. Assessment and management of acute pain in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v. 15, p. 261-272, 2005.

ROBERTSON, S.A. Managing pain in feline patients. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 38, p. 1267-1790, 2008.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. Pain management in cats--past, present and future. Part 2. Treatment of pain clinical pharmacology. *J. Feline Med. Surg.*, v. 6, n. 5, p. 321-333, 2004.

ROBERTSON, S.A.; LASCELLES, B.D.X. Long-term pain in cats: How much do we know about this important welfare issue? *J. Feline Med. Surg.*, v. 12, n. 3, p.188-199, 2010.

ROSSI, E.; BACCETTI, S.; FIRENZUOLI, F.; BELVEDERE, K. Homeopathy and complementary medicine in Tuscany, Italy: integration in the public health system. *Homeopathy*, v. 97, p. 70-75, 2008.

SEELEY, B.M.; DENTON, A.B.; AHN, M.S.; MAAS, C.S. Effect of homeopathic *Arnica montana* on bruising in face-lifts. *Arch. Facial Plast. Surg.*, v. 8, p. 54-59, 2007.

SEEMANN, A.; WALLNER, T.; POSCHLOD, P.; HEILMANN, J. Variation of Sesquiterpene Lactone Contents in Different *Arnica montana* Populations: Influence of Ecological Parameters. *Planta Méd.*, v. 76, n. 8, p. 837-842, 2010.

SILVA, A.G.; SOUZA, C.P.; KOEHLER, J.; FONTANA, J.; CHRISTO, A.G.; GUEDES-BRUNI, R.R. Evaluation of an extract of Brazilian arnica (*Solidago chilensis* Meyen, Asteraceae) in treating lumbago. *Phytother. Res.*, v. 24, p. 283-287, 2010.

SINGERA, R.; GRISARUB, S.; SHASHARD, D.; SAMUELOFFB, A. The effect of the homeopathic remedies *Arnica montana* and *Bellis perennis* on mild postpartum bleeding—A randomized, double-blind, placebo-controlled study—Preliminary results. *Complement. Ther. Med.*, v. 13, p. 87-90, 2005.

SLINGSBY, L.S.; LANE, E.C.; MEARS, E.R.; SHANSON, M.C.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Postoperative pain after ovariohysterectomy in the cat: a comparison of two anaesthetic regimes. *Vet. Rec.*, v. 143, p. 589-590, 1998.

SMITH, J.D.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E.; TACKETT, R.L. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am. J. Vet. Res.*, v. 57, n. 11, p. 1674-1677, 1996.

STANEVA, J.; DENKOVA, P.; TODOROVA, M.; EVSTATIEVA, L. Quantitative analysis of sesquiterpene lactones in extract of *Arnica Montana* L. by HNMR spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v. 54, p. 94-99, 2011.

STANWAY, G.W.; TAYLOR, P.M.; BRODBELT, D.C. A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 29, p. 29-35, 2002.

STEVINSON, C.; DEVARAJ, V.S.; FOUNTAIN-BARBER, A.; HAWKINS, S.; ERNST, E. Homeopathic for prevention of pain bruising randomized placebo-controlled trial in hand surgery. *J. R. Soc. Med.*, v. 96, p. 60-65, 2003.

STUBHAUG, A.; BREIVIK, H.; EIDE, PK.; KREUNEN, M.; FOSS, A. Mapping of hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful supressor of central sensibilizations to pain following surgery. *Acta Anesthesiol. Scand.*, v. 41, p. 1124-1132, 1997.

TAFAREL, M.O.; FREITAS, P.M.C. Acupuntura e analgesia: aplicações clínicas e principais acupontos. *Ciênc. Rural*, v. 39, n. 9, p. 2665-2672, 2009.

TAYLOR, P.M. Newer analgesics – nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids and combinations. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 29, n. 3, p. 719-735, 1999.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A. Pain management in cats – past, present and future. Part1. The cat is unique. *J. Feline Med. Surg.*, v. 6, p. 313-320, 2004.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A.; DIXON, M.J.; RUPRAH, M.; SEAR, J.W.; LASCELLES, B.D.; WATERS, C.; BLOOMFIELD, M. Morphine, pethidine and, buprenorphine disposition in cat. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v. 24, n. 6, p. 391-398, 2001.

TAYLOR, P.M.; KIRBY, J.J.; ROBINSON, C.; WATKINS, E.A.; CLARKE, D.D.; FORD, M.A.; CHURCH, K.E. A prospective multi-centre clinical trial to compare buprenorphine and butorphanol for postoperative analgesia in cats. *J. Feline Méd. Surg.*, v. 12, n. 4, p. 247-55, 2009.

TEIXEIRA, M.Z. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. *Rev. Med.*, v. 85, n. 2, p. 30-43, 2006.

TVEITEN, D.; BRUSET, S. Effect of *Arnica* D3 in marathon runners. Pooled results from two double-blind placebo controlled studies. *Homeopathy*, v. 92, p. 187-189, 2003.

VALADÃO, C.A.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego de

filamentos de Von Frey. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 54, n. 4, p. 383-389, 2002.

VALEN, G.; YAN, Z.Q.; HANSSON, G.K. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 38, n. 2, p. 307-314, 2001.

VICKERS, A.J.M.A.; FISHER, P.; SMITH, C.; WYLLIE, S.E.; REES, R. Homeopathic *Arnica* 30x is ineffective for muscle soreness after long-distance running: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain.*, v. 14, n. 3, p. 227-231, 1998.

VILLELLA, G.T.A.; CASSU, R.N.; PEREIRA, L.; MANNIGEL, R.C. Avaliação da recuperação pós-operatória em cães com o uso complementar de Arnica Montana CH2. *Vet. Zootec.*, v. 16, n. 1, p. 108-116, 2009.

WATTS, S.J.; SLOCOMBE, R.F.; HARBISON, W.D.; STEWART, G.A. Assessment of analgesia and other effects of morphine and thiambutene in the mouse and cats. *Aust. Vet. J.*, v. 49, p. 525–529, 1973.

WERNER, B.E.; TABOADA, J. Use of analgesics in Feline Medicine. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. Small Anim.*, v. 16, n. 4, p. 493-499, 1994.

WILLIAMS, V.M.; LASCELLES, B.D.X.; ROBSON, M.C. Current attitudes to, and use of, peri-operative analgesia in dogs and cats by veterinarians in New Zealand. *N. Z. Vet. J.*, v. 53, p. 193-202, 2005.

WOOLF, C.J. Production of acute pain: central mechanisms. *Br. Med. Bull.*, v. 47, p. 523- 433, 1991.

WRIGHT, B.D. Clinical pain management techniques for cats. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v. 17, n. 4, p. 151-157, 2002.

ZAR, J.H. *Biostatistical analysis*. New Jersey: Prentice-Hall Upper Saddle River, 1996. 718p.

TRABALHO CIENTÍFICO

TRABALHO A SER ENVIADO PARA A "REVISTA CIÊNCIA RURAL"

Efeito da arnica montana 6d e 30d administradas por via transmucosa oral e subcutânea no controle da dor pós-operatória de gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

Effect of arnica montana and 30d 6d administered transmucous oral and subcutaneous the control of pain postoperative cats submitted at ovaryohysterectomy

Rodrigues, D.F.¹; Luna, S. P. L²; Brondani, J.T.³. Minto, B. W.⁴

1. Doutorando(a) do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP, Botucatu.
2. Professor Titular do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP, Botucatu.
3. Pós-doutoranda do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP, Botucatu.
4. Professor Assistente Doutor da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, (FCAV), UNESP, Jaboticabal.

RESUMO

avaliou-se o efeito analgésico de *Arnica montana* (*Arnica*) em comparação a utilização de cetoprofeno, no pós operatório de 50 gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (osh). Para tanto, as gatas foram divididas em cinco grupos (n=10) e de forma aleatória os animais foram tratados com 1 ml de *Arnica* 30dh subcutânea (SC) (GA30SC); *Arnica* 30 dh via oral (VO) (GA30VO); *Arnica* 6 dh vo (GA6VO); 2mg/kg de cetoprofeno sc (GC) na primeira aplicação, e 1mg/kg nas restantes ou 0,1mg/kg de

morfina sc (GM). Após 30 minutos realizou-se a ovarioissalpingohisterectomia(OSH) e os animais foram avaliados quanto à sedação e dor pós-operatória, por meio de escala analógica visual (EAV), escala de contagem variável (ECV) e hiperalgesia, pelo limiar mecânico nociceptivo por meio dos monofilamentos de von frey. Quando o escore da ECV e escala analógica visual interativa e dinâmica (EAVID) atingiram 33% do valor máximo foi realizado o resgate analgésico administrando-se 0,3 mg/kg de morfina intramuscular (IM). Além das escalas anteriormente citadas também foi observado ocorrência de vômito, defecação, micção, peso e cicatrização. Com exceção dos animais tratados com morfina, não houve incidência de vômito. Não houve diferença significativa entre os grupos na defecação, micção, peso e cicatrização. A hiperalgesia foi observada apenas nos momentos em que a EAVID e ECV ultrapassaram 33%, isto é nos momentos em que foi realizado o resgate analgésico. O cetoprofeno e a morfina foram mais eficazes que a *Arnica*, não houve diferença entre as dinamizações 6DH e 30DH VO, nem entre as vias SC e oral de administração da *Arnica* em gatas submetidas à OSH.

Palavras – Chave: Arnica Montana; Osh; Gatas; Analgesia; Cetoprofeno, Morfina.

ABSTRACT

The analgesic effect of *Arnica* was compared to ketoprofen in 50 cats undergoing ovarioissalpingohysterectomy (OSH). Cats were randomly divided into five groups of same number (n=10). The animals were treated with 1 ml of *Arnica montana* 30DH subcutaneously (SC) (GA30SC); *Arnica montana* 30 DH orally (GA30VO); *Arnica montana* 6 DH orally (GA6VO); 2 mg/kg of ketoprofen SC (GC) or 0.1 mg/kg of morphine SC (GM). Surgery was performed 30 minutes after treatments and the animals were evaluated for sedation and postoperative pain through visual analogue scale (VAS), variable count scale (VCS) and hyperalgesia, measuring the mechanical

nociceptive threshold by von Frey monofilaments. When VAS and VCS score reached 33% of the of the maximum, analgesic rescue was performed by administering 0.3 mg/kg of morphine intramuscularly. Occurrence of vomiting, stools, urine output, weight and healing was evaluated in addition to the aforementioned scales. Except for the animals treated with morphine, there was no vomiting. There was no significant difference between groups in the stools, urine output, weight and healing. The hyperalgesia was observed only when the VCS exceeded 33% of the total score, when animals received rescue analgesia, but there were no differences between groups. Ketoprofen and morphine were more effective than *Arnica montana* for postoperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. There was no difference between oral *Arnica montana* at 6DH and 30DH or subcutaneous and oral administration of *Arnica montana* in cats undergoing ovariohysterectomy.

Keywords: *Arnica montana*.; OSH; cats; analgesia; ketoprofen; morphine

INTRODUÇÃO

A avaliação da dor em animais de companhia e a eficácia de seu tratamento tem sido objeto de diversos estudos, para melhorar as condições de bem estar animal e a qualidade da recuperação pós-cirúrgica (TAYLOR & ROBERTSON, 2004) e minimizar os custos biológicos do estresse indesejável (BROOM & MOLENTO, 2004).

A dor e, conseqüentemente, o estresse, apresentam uma inter-relação de componentes comportamentais, cognitivos, psicológicos, neurais, endócrinos e metabólicos. Quando há falha nos processos de ajuste ao estresse, os animais desenvolvem anormalidades de comportamento e distúrbios nas funções cardiovascular, respiratória, urinária, muscular, imunológica e neuroendócrina (BROOM & MOLENTO, 2004).

Os trabalhos que avaliam a dor em caninos (VILELLA et al., 2009) e felinos (MENEGHELLO, 2002; TAYLOR & ROBERTSON, 2004; BRONDANI et al., 2009, 2011) apresentam resultados variáveis de acordo com a medicação, a técnica utilizada, o observador e o método de observação. Há evidência da necessidade de um observador treinado para avaliar a dor e determinar a necessidade do controle da mesma (TAYLOR & ROBERTSON, 2004). Para tal, é necessário o conhecimento do comportamento normal do felino, e da alteração ocorrida, quando em presença de dor e utilização de escalas validadas para avaliação da dor (BRONDANI et al, 2011).

Os felinos quando apresentam dor aguda tendem a se esconder, vocalizam quando manipulados, ficam com o corpo curvado e rígido, apresentam inapetência, apatia, letargia, expressão aflita e não realizam a auto-limpeza (CAMBRIDGE et al., 2000; TAYLOR & ROBERTSON, 2004; BRONDANI et al., 2009).

Vários fármacos podem ser utilizados para minimizar a dor e seus efeitos deletérios, dentre eles os AINEs, opioides (TAYLOR & ROBERTSON, 2004), a acupuntura (CASSU et al., 2008), fitoterápicos e medicamentos homeopáticos, principalmente a *Arnica montana* (SEELEY et al., 2007, VILELLA et al., 2009).

Dentre os medicamentos homeopáticos mais estudados e empregados como analgésicos, têm-se a *Arnica* que é extraída de flores e rizomas secos oriundos das montanhas européias. Seus ingredientes ativos são as lactonas de sesquiterpene como helanalina, 11[alpha],13-dihydrohelenalina, chamissonolida, e seus derivados de éster. Seu mecanismo de ação na forma fitoterápica se dá por redução da inflamação devido a ação da helanalina, com inibição do fator de transcrição nuclear [kappa]B (NFKB), de forma semelhante aos corticóides, controlando a transcrição de muitos genes, inclusive citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (MACEDO et al, 2004; SEEMANN et al., 2010).

Embora a utilização da homeopatia para o controle da dor em gatos seja incipiente na literatura (MENEGHELLO, 2002), há resultados promissores com estudos com cães (VILELLA et al., 2009) e principalmente em seres humanos, que utilizaram a *Arnica* para tratamento de traumas e contusões (JEFFREY & BELCHER, 2002), equimoses (SEELEY et al., 2007), hematomas (LEU et al., 2010) e na diminuição da inflamação e da dor (ROBERTSON et al., 2007). Entretanto há também resultados conflitantes que não foram promissores quando se avaliou o uso analgésico da *Arnica* (VICKERS et al., 1998, STEVINSON et al., 2003), o que sugere a necessidade de estudos que comprovem ou não a sua eficácia quanto a este quesito, particularmente em animais.

A busca de soluções econômicas para o tratamento dos animais, a independência da indústria farmacêutica, a ausência de resíduos e efeitos adversos no organismo e a facilidade de administração do fármaco, que não precisa ser deglutido para surtir efeito, estimula a realização de estudos que avaliem a eficácia da *Arnica* como analgésico em felinos. A administração de fármacos por via oral em felinos pode ser difícil quando se requer a deglutição. Desta forma a vantagem da *Arnica* é a possibilidade de ser administrada por VO, sem necessidade de deglutição ou mesmo por via injetável, quando não for possível a administração VO, já que aparentemente a via injetável apresenta resultados promissores no tratamento da dor (MARIANI et al., 2009).

Os objetivos deste estudo foram de avaliar a eficácia da *Arnica montana* como analgésico pós-operatório em ovarioossalpingohisterectomia em gatas em comparação ao cetoprofeno. Adicionalmente comparou-se a eficácia da *Arnica* de acordo com a dinamização e a via de administração, oral ou subcutânea.

MATERIAL E MÉTODO

Utilizaram-se 50 gatas híbridas de diferentes raças, com idade entre seis meses e dois anos e peso entre 2 e 4 Kg ($2,67 \pm 0,12$). O experimento foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da instituição sob o protocolo 21/2008-CEEA. Os proprietários assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Os animais foram aleatoriamente divididos em cinco grupos, composto por dez animais cada e tratados com 1 ml de *Arnica montana* 30D SC (GA30SC), 1 ml de *Arnica* 30D VO (GA30VO), 1 ml de *Arnica* 6D VO (GA6VO), 0,1 mg/kg de morfina SC (GM) ou 2 mg/kg de cetoprofeno SC (GC). Todos os tratamentos foram administrados 30 minutos antes da cirurgia e a cada 12 horas, por um período de 72 horas. Apenas o cetoprofeno foi administrado a cada 24 horas, sendo as doses subsequentes à primeira de 1 mg/kg. Em todos os casos foi administrado 1 mL NaCl 0,9% como placebo pela vias oral ou subcutânea, para simular o tratamento dos outros grupos quando estas vias não eram utilizadas no tratamento.

A manipulação, avaliações, cuidados, colheitas e administração dos fármacos foram realizadas por um mesmo pesquisador cego aos tratamentos. Os animais foram submetidos à OSH, por meio da técnica do gancho, realizada pelo mesmo cirurgião.

O momento basal foi considerado às oito horas antes da cirurgia, quando os animais foram avaliados quanto ao comportamento, EAVID, ECV, estado mental e sensibilidade quanto aos monofilamentos de Von frey.

Os animais foram sedados com 0,05 mg/kg de acepromazina por via intramuscular (IM), administrada 40 minutos antes do início da cirurgia. Ato contínuo, aplicou-se o fármaco selecionado de acordo com o grupo. A indução da anestesia foi realizada com propofol na dose de até 5 mg/kg e 2 µg/kg de fentanil IV seguido de intubação endotraqueal e manutenção anestésica com isoflurano em circuito avalvular.

Os animais foram avaliados quanto ao grau sedação e de dor antes e 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 e 72 horas após a cirurgia, bem como no 10º dia de pós-operatório, na ocasião de retirada dos pontos. A sedação foi avaliada pela escala analógica visual (adaptada de STANWAY et al., 2002) e escore de sedação (adaptado de DOBBINS et al., 2002). A dor foi avaliada pela EAVID (CAMBRIDGE et al., 2002) e ECV (BRONDANI et al, 2011). Nos animais que atingiram acima de 33% do total da ECV e EAVID, administrou-se o fármaco de resgate morfina na dose de 0,3 mg/kg por via IM.

A hiperalgesia foi avaliada pelos monofilamentos de Von Frey (VALADÃO et al., 2002). Caracterizou-se como resposta aversiva um movimento brusco do animal e/ou vocalização e/ou tentativa de morder (VALADÃO et al., 2002). Avaliaram-se o ganho ou perda de peso, a defecação, a ocorrência de vômitos, frequência e dificuldade na micção no pré-operatório e a cada 24 horas até as 72 horas após a cirurgia. Complicações pós-operatórias, tais como edema, inflamação, infecção, deiscência e rejeição de pontos, foram observadas durante todo o período de internamento.

Para as variáveis, peso, defecação, micção e EAVID, foi utilizado ANOVA para amostras repetidas, para sedação EAV e escore, ECV foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($P<0,05$). Para avaliar a hiperalgesia, apetite, cicatrização e resgate as frequências dos grupos foram comparadas utilizando o teste não paramétrico de Qui-Quadrado ($P<0,05$) (ZAR, 1996).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O maior questionamento que ocorre no âmbito científico em relação à homeopatia se baseia na pequena quantidade de artigos científicos disponíveis na literatura, associado a resultados pouco consistentes ou conflitantes. Os estudos científicos que avaliaram o efeito anti-inflamatório e/ou analgésico da *Arnica* apresentaram resultados controversos ou inexistentes (PARIS et al., 2008; CORNU et

al., 2010) e sujeitos a críticas contundentes (ERNST, 2007), mesmo quando sugeriram resultados positivos do uso da substância (ROBERTSON et al., 2007). Adicionalmente, boa parte dos estudos, comparam a eficácia da *Arnica* versus placebo e não versus fármacos consagrados pela medicina (BRINKHAUS et al., 2006, PARIS et al, 2008; CORNU et al, 2010). Por outro lado estudos que demonstram a ineficácia da *Arnica* (STEVINSON et al., 2003) apresentam consideráveis falhas metodológicas e são questionáveis (MATHEWS, 1996). O que se observa de forma geral é que tantos os artigos favoráveis à eficácia analgésica da *Arnica* (BRINKHAUS et al., 2006), como os desfavoráveis (STEVINSON et al., 2003, CORNU et al., 2010), não são estudos de grande porte com metodologia plenamente satisfatória.

As variáveis objetivas, como o peso e a idade não diferiram entre os grupos, o que tornou as amostras experimentais homogêneas. Não houve diferença no ganho de peso entre os grupos ao longo do tempo. Sabe-se que o apetite é reflexo da sensação de bem-estar dos animais e normalmente está relacionado à ausência de dor, já que a dor, de forma geral, restringe o consumo de alimentos em animais (TAYLOR & ROBERTSON, 2004). Desta forma, o fato dos animais ingerirem o alimento de forma satisfatória demonstra uma boa interação com o ambiente e um aparente controle da dor nos diferentes grupos.

Apesar de não ter havido diferença estatística ao longo do tempo ou entre os grupos no que concerne a ocorrência de vômito, observou-se que nenhum animal tratado com *Arnica*, nas diferentes dinamizações e vias, apresentou vômito, o que demonstra a ausência de efeitos adversos deste medicamento no sistema digestório (SD) e sistema nervoso central (SNC). É amplamente documentado que os medicamentos homeopáticos não causam efeitos adversos, muitas vezes sendo até comparados com efeito placebo. A ausência de efeitos adversos é um ponto importante para indicação da

homeopatia e uma das grandes vantagens desta terapêutica (ROBERTSON et al., 2007; VILELLA et al., 2009)

A ingestão normal de água e alimento proporcionou uma atividade normal do SD e SU, não havendo alterações na defecação e micção. Durante o experimento as liteiras eram limpas duas vezes ao dia, o que aparentemente favoreceu a defecação, já que gatos preferem a utilizar a liteira logo após a sua higienização. A maioria dos felinos domésticos ingere a água em pequenas porções, várias vezes ao dia e de preferência água corrente ou recém trocada. Para tanto, a água dos gatos durante todo o experimento foi trocada três a quatro vezes ao dia, o que também estimulou a ingestão.

A cicatrização das lesões ocasionadas pela cirurgia de OSH foi semelhante em todos os grupos, sem a ocorrência evidente de edema, deiscência ou qualquer outra complicação pós-cirúrgica. Todos os animais apresentaram boa cicatrização com pequena reação inflamatória e pouca formação de crostas. A diminuição do edema nos grupos *Arnica* está de acordo com o observado em outros estudos, já que esse medicamento é indicado para cicatrização de traumas mecânicos, com sangramento e maceração celular (STEVINSON et al., 2003; SEELEY et al., 2007).

A discreta sedação, observada na EAV nas gatas nas primeiras duas horas após a cirurgia, provavelmente está relacionada aos efeitos dos sedativos e anestésicos utilizados no pré-operatório, voltando ao normal após quatro horas da OSH.

Quando os animais apresentavam pela associação EAVID e ECV (Tabelas 1 e 2), escores maior que 3 e 9 respectivamente, foi administrado o fármaco morfina como analgésico resgate. No GC e GM apenas 1 animal de cada grupo recebeu o resgate, o que diferiu dos grupos GA30SC, GA30VO e GA6VO que apresentaram respectivamente 4, 4 e 5 animais que necessitaram resgate. Essa diferença demonstra que os fármacos cetoprofeno e morfina foram mais eficientes em controlar a dor no pós-

operatório imediato de gatas submetidas à OSH do que a *Arnica* nas três formas de administração. Por outro lado não houve diferença entre as dinamizações e formas de administração da *Arnica*. Destaca-se que em todos os animais onde foi necessário o resgate analgésico, este ocorreu entre uma e quatro horas após a cirurgia, sem necessidade de repetir o resgate. Ao se comparar estes resultados com o estudo anterior (BRONDANI et al., 2009), onde se utilizou a mesma escala de avaliação de dor, técnica cirúrgica e as mesmas condições experimentais, já que se trata de estudo do mesmo grupo de trabalho, observou-se que os animais do grupo controle (não tratados com analgésico) necessitaram de 100% de resgate, numa média de 2,75 resgates por animal. Ao comparar estes resultados com o presente estudo observa-se que as três formas de administração da *Arnica* exerceram algum efeito preventivo ao menos a partir de 6 horas de pós-operatória e em 60% (GA30SC, GA30VO) ou 50% (GA6VO) dos animais no período pós-operatório imediato de até seis horas. Desta forma a *Arnica* pode não ser tão eficiente quanto o cetoprofeno no pós-operatório imediato, mas não difere do mesmo no restante do período estudado entre 6 e 240 horas após a cirurgia.

Os efeitos terapêuticos da *Arnica* não estão bem esclarecidos, principalmente devido ao desconhecimento de seu mecanismo de ação e dos medicamentos homeopáticos como um todo. Neste estudo apesar da *Arnica* ter sido ineficaz ou não ter sido tão eficaz quanto a morfina e o cetoprofeno nas primeiras seis horas de pós-operatório, ela pode ser útil para prescrição doméstica após este período, pois sabe-se que os animais se beneficiaram e se diferenciaram quando tratados para a analgesia em relação ao controle de dor quando comparados a animais não tratados por até 56 horas após a OSH (BRONDANI et al., 2009).

No que concerne as diferentes vias de administração, como não houve vantagem da administração injetável em relação a VO, não se justifica o uso injetável do

medicamento homeopático, a não ser no caso de animais ferozes, onde não é possível a administração oral. Da mesma forma, como as duas dinamizações (6DH e 30DH) não diferiram em termos de eficácia analgésica, ambas podem ser utilizadas.

Conclui-se que o cetoprofeno e a morfina foram mais eficazes que a *Arnica* no controle da dor pós-operatório em gatas submetidas à OSH. A *Arnica* 6D VO e 30D VO ou SC apresentam a mesma eficácia analgésica em gatas submetidas à OSH. A *Arnica* pode ser utilizada para prescrição doméstica no pós-operatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRINKHAUS, B.; WILKENS, J.M.; LÜDTKE, R.; HUNGER, J.; WITT, C.M.; WILLICH, S.N. Homeopathic arnica therapy in patients receiving knee surgery: results of three randomised double-blind trials. *Compl. Ther Med.*, v. 14, n. 4, p.237-246, 2006.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; BEIER, S.L.; MINTO, B.W.; PADOVANI, C.R. Analgesic efficacy of perioperative use of vetaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *J. Feline Med. Surg.*, v. 11, p. 420-429, 2009.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; PADOVANI, C.R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *Am. J.Vet. Res.*, v. 72, n. 2, p. 174-183, 2011.

BROOM, D.M.; MOLENTO, C.F.M. Bem estar animal: Conceito e questões relacionadas – revisão. *Arch. Vet. Sci.*, v. 9, p. 1-11, 2004.

CAMBRIDGE, A.J.; TOBIAS, K.M.; NEWBERRY, R.C.; SARKAR, D.K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 217, n. 5, p. 685- 690, 2000.

CASSU, R.N.; LUNA, S.P.L.; CLARK, R.M.O.; KRONKA, S.N. Electroacupuncture analgesia in dogs: is there a difference between uni- and bi-lateral stimulation? *Vet. Anaest. Analg.*, v. 35, p. 52-61, 2008.

CORNU, C.; JOSEPH, P.; GAILLARD, S.; BAUER, C.; VEDRINNE, C.; BISSERY, A.; MELOT, G.; BOSSARD, N.; BELON, P.; LEHOT, JJ. No effect of a homoeopathic combination of *Arnica montana* and *Bryonia alba* on bleeding, inflammation, and ischaemia after aortic valve surgery. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 69, n. 2, p. 136-42, 2010.

DOBBINS,S.; BROWN, N.O.; SHOFER, F.S. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 38, p. 507-514, 2002.

ERNST, E. Letter to the editor. *Homeopathy*, v. 96, n. 4, p. 285, 2007.

JEFFREY, S.L.; BELCHER, H.J. Use of *Arnica* to relieve pain after carpal-tunnel release surgery. *Altern. Ther. Health Med.*, v. 8, n. 2, p. 66-68, 2002.

LEU, S.; HAVEY, J.; WHITE,L.E.; MARTIN, N.; YOO, S.S.; RADEMAKER, A.W.; ALAM, M. Accelerated resolution of laser-induced bruising with topical 20% arnica: a rater-blinded randomized controlled trial. *Dermatol. Surg. Lasers*, v. 163, n. 3, p. 557-563, 2010.

MACEDO, S.B.; FERREIRA, L.R.; PERAZZO, F.F.; CARVALHO, J.C. Antiinflammatory activity of *Arnica montana* 6CH: preclinical study in animals. *Homeopathy*, v. 93, p. 84-87, 2004.

MARIANI, E.; ORIANI, G.; DONARINI, C.; GUERRERIO, T.; LANDONI, G.; GRAMPELLA, D.; PORTALUPI, E. Anthroposophical injectable *Arnica montana*

extract in acute low back pain: a prospective study. *Eur. J. Interat. Méd.*, v. 1, n. 4, p. 239-240, 2009.

MATHEWS, K.A. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. Small Anim.*, v. 18, p. 1117-1123, 1996.

MENEGHELLO, J.L. *Efeitos do cetoprofeno, Arnica montana e campo eletromagnético (Radiofrequência) Na analgesia pós-operatória em Fellis catus submetidas a ovariosalpingohisterectomia*. 2002. 77f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade De Medicina Veterinária E Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2002.

PARIS, A.; GONNET, N.; CHAUSSARD, C.; BELON, P.; ROCOURT, F.; SARAGAGLIA, D.; CRACOWSKI, J.L. Effect of homeopathy on analgesic intake following knee ligament reconstruction: a phase III monocentre randomized placebo controlled study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 65, n. 2, p. 180-7, 2008.

ROBERTSON, A.; SURYANARAYANAN, R.; BANERJEE, A. Homeopathic *Arnica montana* for post-tonsillectomy analgesia: a randomised placebo control trial. *Homeopathy*, v. 96, p. 17-21, 2007.

SEELEY, B.M.; DENTON, A.B.; AHN, M.S.; MAAS, C.S. Effect of homeopathic *Arnica montana* on bruising in face-lifts. *Arch. Facial Plast. Surg.*, v. 8, p. 54-59, 2007.

SEEMANN, A.; WALLNER, T.; POSCHLOD, P.; HEILMANN, J. Variation of Sesquiterpene Lactone Contents in Different *Arnica montana* Populations: Influence of Ecological Parameters. *Planta Méd.*, v. 76, n. 8, p. 837-842, 2010.

STANWAY, G.W.; TAYLOR, P.M.; BRODBELT, D.C. A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 29, p. 29-35, 2002.

STEVINSON, C.; DEVARAJ, V.S.; FOUNTAIN-BARBER, A.; HAWKINS, S.; ERNST, E. Homeopathic for prevention of pain bruising randomized placebo-controlled trial in hand surgery. *J. R. Soc. Med.*, v. 96, p. 60-65, 2003.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A. Pain management in cats – past, present and future. Part1. The cat is unique. *J. Feline Med. Surg.*, v. 6, p. 313-320, 2004.

VALADÃO, C.A.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de Von Frey. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 54, n. 4, p. 383-389, 2002.

VICKERS, A.J.M.A.; FISHER, P.; SMITH, C.; WYLLIE, S.E.; REES, R. Homeopathic *Arnica* 30x is ineffective for muscle soreness after long-distance running: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain.*, v. 14, n. 3, p. 227-231, 1998.

VILELLA, G.T.A.; CASSU, R.N.; PEREIRA, L.; MANNIGEL, R.C. Avaliação da recuperação pós-operatória em cães com o uso complementar de *Arnica Montana* CH2. *Vet. Zootec.*, v. 16, n. 1, p. 108-116, 2009.

ZAR, J.H. *Biostatistical analysis*. New Jersey: Prentice-Hall Upper Saddle River, 1996. 718p.

Tabela 1 – Média $\pm$ desvio padrão do grau de dor avaliado pela EAVID, de gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com *Arnica montana* 30D SC (GA30SC); *Arnica montana* 30 D via oral (VO) (GA30VO); *Arnica montana* 6 D VO(GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10 por grupo).

GRUPO	TEMPO(h)										
	0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GA30SC	0,00 $\pm$ 0	1,42 $\pm$ 0,47	3,27 $\pm$ 2,55	2,12 $\pm$ 2,31	1,37 $\pm$ 0,56	1,22 $\pm$ 0,33	0,97 $\pm$ 0,30	0,80 $\pm$ 0,29	0,66 $\pm$ 0,31	0,41 $\pm$ 0,27	0,00 $\pm$ 0
	a	a	b	a	a	a	a	a	a	a	a
GA30VO	0,00 $\pm$ 0	1,92 $\pm$ 0,84	2,62 $\pm$ 0,93	3,44 $\pm$ 2,48	1,63 $\pm$ 0,48	1,36 $\pm$ 0,51	1,10 $\pm$ 0,31	0,71 $\pm$ 0,31	0,60 $\pm$ 0,30	0,38 $\pm$ 0,32	0,00 $\pm$ 0
	a	a	ab	b	a	a	a	a	a	a	a
GA6VO	0,00 $\pm$ 0	1,73 $\pm$ 1,07	3,10 $\pm$ 2,61	3,46 $\pm$ 2,53	1,87 $\pm$ 0,68	1,32 $\pm$ 0,30	1,17 $\pm$ 0,37	0,96 $\pm$ 0,33	0,78 $\pm$ 0,32	0,43 $\pm$ 0,32	0,00 $\pm$ 0
	a	a	ab	b	a	a	a	a	a	a	a
GC	0,00 $\pm$ 0	1,94 $\pm$ 1,87	1,95 $\pm$ 0,69	2,02 $\pm$ 0,76	2,22 $\pm$ 2,14	1,45 $\pm$ 0,66	1,11 $\pm$ 0,29	0,88 $\pm$ 0,40	0,65 $\pm$ 0,23	0,30 $\pm$ 0,32	0,00 $\pm$ 0
	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
GM	0,00 $\pm$ 0	1,23 $\pm$ 0,39	2,27 $\pm$ 1,77	1,94 $\pm$ 0,90	1,65 $\pm$ 0,70	1,50 $\pm$ 0,62	1,22 $\pm$ 0,37	0,94 $\pm$ 0,29	0,58 $\pm$ 0,14	0,41 $\pm$ 0,23	0,00 $\pm$ 0
	a	a	ab	a	a	a	a	a	a	a	a

Letras iguais minúsculas na coluna, não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey (P<0,05).

Tabela 2 – Mediana do grau de dor avaliado pela ECV, de gatas submetidas à OSH e tratadas no pré e pós-operatório com *Arnica montana* 30DH por via subcutânea (SC) (GA30SC); *Arnica montana* 30 DH por via oral (VO) (GA30VO); *Arnica montana* 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10 em cada grupo).

Grupo	TEMPO (h)											P
	0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240	
GA30SC	0,0 (0-0)	1,5 (1-2)	3,0 (1-10)	2,0 (1-2)	1,5 (1-2)	1,5 (1-2)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	<0,001
	C	A	A	A	A	A	AB	ABC	BC	BC	C	
GA30VO	0,0 (0-0)	2,5 (1-3)	3,0 (1-4)	7,0 (1-12)	2,0 (1-2)	2,0 (1-20)	1,0 (1-2)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	0,0 (0-1)	0,0 (0-0)	<0,001
	B	A	A	A	AB	AB	B	B	B	B	B	
GA6VO	0,0 (0-0)	1,0 (1-2)	2,5 (1-5)	2,0 (2-10)	2,0 (1-2)	1,0 (1-2)	1,0 (1-1)	1,0 (1-2)	1,0 (1-1)	1,0 (0-1)	0,0 (0-0)	<0,001
	C	AB	A	A	AB	AB	ABC	AB	ABC	BC	C	
GC	0,0 (0-0)	1,0 (1-2)	2,0 (1-2)	2,0 (1-2)	1,5 (1-2)	1,0 (1-2)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	<0,001
	C	A	A	A	A	AB	AB	AB	BC	BC	C	
GM	0,0 (0-0)	1,5 (1-3)	2,0 (1-2)	1,5 (1-2)	1,5 (1-2)	1,0 (1-2)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	1,0 (1-1)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	<0,001
	C	A	A	A	A	AB	AB	ABC	ABC	BC	C	
P	1,000	0,785	0,411	0,162	0,857	0,420	0,978	0,211	0,088	0,113	1,000	

Letras maiúsculas na linha não diferiram estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey (P<0,05).

ANEXOS

10. ANEXOS

ANEXO 1 – Protocolo de aprovação pela CEUA da FMVZ – UNESP - BOTUCATU sob o número: 21/2008-CEEA para realização do experimento em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).



A T E S T A D O

Atestamos, para os devidos fins, que o Projeto "Comparação entre a eficácia da Arnica Montana e Cetoprofeno como analgésicos em gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia", Protocolo nº 21/2008-CEEA, de **Denise de Fátima Rodrigues**, aluna do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, nível Doutorado desta Faculdade, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal e foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal, desta Faculdade.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, em 12 de março de 2010.



Prof. Ass. Dr. Carlos Roberto Teixeira
Presidente da CEUA da FMVZ, UNESP - Campus de Botucatu

FMVZ/UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
 Seção Técnica Acadêmica
 Distrito de Rubião Jr., s/n – Botucatu/SP – 13615-000
 ☎/fax: 14-3811-6105 – ✉ sta@fmvz.unesp.br – 🌐 www.fmvz.unesp.br

ANEXO 2 – Termo de consentimento do proprietário para realização do experimento em gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Campus de Botucatu

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DECLARO PARA OS DEVIDOS FINS, QUE ESTOU CIENTE E AUTORIZO A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO OVARISSALPINGOHISTERECTOMIA, REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA INTITULADO "EFEITO DA ARNICA MONTANA 6D E 30D ADMINISTRADAS POR VIA TRANSMUCOSA ORAL E SUBCUTÂNEA NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA DE GATAS SUBMETIDAS À OVARISSALPINGOHISTERECTOMIA", DE RESPONSABILIDADE DE DENISE DE FÁTIMA RODRIGUES.

Nome do animal: _____ Idade: _____

Nome do Responsável: _____

RG: _____ Data: ____ / ____ / 20 ____

CPF: _____

Assinatura: _____

ANEXO 3 - Escala de contagem variável utilizada no pós-operatório imediato (1º dia) de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Amica montana 30DH por via SC (GA30SC); Amica montana 30 DH por VO (GA30VO); Amica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Fator 1: Alteração Psicomotora	Fator 2: Comportamento de proteção Interação – Resposta ao toque
1. Postura (0) Normal (qualquer posição, aparência de conforto, músculos relaxados) (1) Rígida (decúbito lateral; patas estendidas em posição fixa) (2) Tensa (qualquer posição, o animal aparenta estar amedrontado, relutante em se mover, musculatura tensa) (3) Diferentes posturas na tentativa de encontrar uma posição confortável 2. Conforto (0) Adormecido ou acordado e quando estimulado interessado no ambiente (1) Adormecido ou acordado e quando estimulado desinteressado no ambiente (2) Agitado, desconfortável, inquieto (levanta e deita continuamente) 3. Movimento (0) Normal quantidade de movimentos (1) Menor quantidade de movimentos (2) Relutância em se mover (3) Frequente alteração de posição 4. Estado Mental Assinale a presença dos estados mentais relacionados abaixo: A) Satisfeito: interessado no ambiente, interação positiva com o avaliador, responsivo, alerta, não agressivo B) Desinteressado: não interage com o avaliador C) Indiferente: não responsivo ao ambiente D) Nervoso e/ou Ansioso e/ou Assustado (tendência a se esconder ou tentar fugir) E) Agressivo (0) Presença do estado mental A. (1) Presença de 1 dos estados mentais: B, C, D ou E (2) Presença de 2 dos estados mentais: B, C, D ou E (3) Presença de 3 ou de todos os estados mentais: B, C, D ou E 5. Miscelânea de Comportamentos Assinale a presença dos comportamentos descritos abaixo: o Movimento a cauda rápido e continuamente o Estende e contrai as patas traseiras o Presença de olhos parcialmente fechados o Lamber a área de ferida e/ou usa a boca e os dentes na área de ferida (0) Todos os comportamentos acima relacionados estão ausentes (1) Presença de 1 dos comportamentos acima relacionados (2) Presença de 2 dos comportamentos acima relacionados (3) Presença de 3 dos comportamentos acima relacionados	1. Palpação da Ferida Cirúrgica (0) Sem resposta ou nenhuma alteração em relação à resposta a palpação do local da ferida cirúrgica pré-procedimento (1) Quando a ferida é tocada – não responde Quando a ferida é pressionada – retrai-se e pode vocalizar (2) Quando a ferida é tocada – retrai-se e pode vocalizar Quando a ferida é pressionada – esquiva-se e vira a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder (3) Quando a ferida é tocada ou pressionada – esquiva-se e vira rápido e intensamente a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder (4) Quando o avaliador se aproxima – vocaliza e/ou tenta morder 2. Palpação do abdome e flanco (0) Tensão abdominal ausente ou nenhuma alteração em relação à resposta do animal à palpação do abdome e flanco pré-procedimento (1) Tensão abdominal presente, podendo vocalizar ou tentar morder quando o abdome e/ou flanco são palpados (2) Quando o avaliador se aproxima para palpar – vocaliza e/ou tenta morder
	Fator 3: Alteração Fisiológica 1. Pressão Arterial Sistólica (0) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 0 – 15% (1) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 16 – 25% (2) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 30 – 45% (3) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal maior que 45% 2. Appetite (0) Normorexia (1) Hiporexia (2) Anorexia
	Fator 4: Expressão da dor 1. Vocalização (0) Não vocaliza; Ronrone quando tocado; Mia interagindo com o avaliador (1) Vocaliza quando o avaliador se aproxima e escala quando tocado (2) Vocaliza quando o avaliador se aproxima e não escala quando tocado (3) Vocaliza espontaneamente (gemido ou ruído ou sibilo ou ronrone)

Score Fator 1: _____ (total 14 pontos)

Fator 2: _____ (total 6 pontos)

Fator 3: _____ (total 5 pontos)

Fator 4: _____ (total 3 pontos)

Score Final: _____ (total 28 pontos)

Score igual ou acima de 9 pontos – Resgate analgésico

ANEXO 4 - Escala de contagem variável utilizada no pós-operatório imediato (a partir do 2º dia) de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Fator 1: Alteração Psicomotora	Fator 2: Comportamento de proteção
1. Postura (0) Normal (qualquer posição, aparência de conforto, músculos relaxados) (1) Rígida (decúbito lateral, patas estendidas em posição fixa) (2) Tensa (qualquer posição, o animal aparenta estar amedrontado, relutante em se mover, musculatura tensa) (3) Diferentes posturas na tentativa de encontrar uma posição confortável 2. Movimento (0) Normal quantidade de movimentos (1) Menor quantidade de movimentos (2) Relutância em mover-se (3) Frequente alteração de posição 3. Estado Mental Assinale a presença dos estados mentais relacionados abaixo: A) Satisfeito: interessado no ambiente, interação positiva com o avaliador, responsivo, alerta, não agressivo B) Desinteressado: não interage com o avaliador C) Indiferente: não responsivo ao ambiente D) Nervoso e/ou Ansioso e/ou Assustado (tendência a se esconder ou tentar fugir) E) Agressivo (0) Presença do estado mental A (1) Presença de 1 dos estados mentais: B, C, D ou E (2) Presença de 2 dos estados mentais: B, C, D ou E (3) Presença de 3 ou de todos os estados mentais: B, C, D ou E	1. Palpação da Ferida Cirúrgica (0) Sem resposta ou nenhuma alteração em relação à resposta a palpação do local de ferida cirúrgica pré-procedimento (1) Quando a ferida é tocada – não responde Quando a ferida é pressionada – retrai-se e pode vocalizar (2) Quando a ferida é tocada – retrai-se e pode vocalizar Quando a ferida é pressionada – esquiva-se e vira a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder (3) Quando a ferida é tocada ou pressionada – esquiva-se e vira rápido e intensamente a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder (4) Quando o avaliador se aproxima – vocaliza e/ou tenta morder 2. Palpação do abdome e flanco (0) Tensão abdominal ausente ou nenhuma alteração em relação à resposta do animal à palpação do abdome e flanco pré-procedimento (1) Tensão abdominal presente, podendo vocalizar ou tentar morder quando o abdome e/ou flanco são palpados (2) Quando o avaliador se aproxima para palpar – vocaliza e/ou tenta morder

Escore Fator 1: _____ (total 9 pontos)
Fator 2: _____ (total 6 pontos)

Escore Final: _____ (total 15 pontos)
Escore igual ou acima de 5 pontos – Resgate analgésico

ANEXO 5 - Valores individuais do peso (kg), de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	Tempo (h)		
		0	72	240
GA30SC	1	2,4	2,5	2,7
GA30SC	2	2,1	2,2	2,4
GA30SC	3	3,0	3,2	3,4
GA30SC	4	1,7	1,7	1,9
GA30SC	5	2,9	2,9	3,0
GA30SC	6	2,4	2,5	2,6
GA30SC	7	3,6	3,6	3,7
GA30SC	8	2,4	2,5	2,6
GA30SC	9	2,8	2,8	3,0
GA30SC	10	1,9	2,0	2,2
GA30VO	1	2,5	2,7	2,9
GA30VO	2	2,4	2,5	2,6
GA30VO	3	2,3	2,4	2,7
GA30VO	4	2,8	2,8	2,9
GA30VO	5	2,5	2,7	2,7
GA30VO	6	3,3	3,3	3,4
GA30VO	7	2,4	2,5	2,6
GA30VO	8	2,3	2,4	2,5
GA30VO	9	2,0	2,1	2,2
GA30VO	10	2,5	2,7	2,8
GA6VO	1	2,1	2,3	2,4
GA6VO	2	2,8	2,8	2,9
GA6VO	3	2,6	2,6	2,9
GA6VO	4	3,3	3,3	3,4
GA6VO	5	2,8	2,8	2,8
GA6VO	6	2,2	2,4	2,4
GA6VO	7	3,0	3,0	3,1
GA6VO	8	2,8	2,8	2,8
GA6VO	9	2,2	2,4	2,4
GA6VO	10	2,6	2,6	2,8

Continuação do ANEXO 5 (ANEXO) - Valores individuais do peso (kg), de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	Tempo (h)		
		0	24	72
GC	1	4,2	4,2	4,3
GC	2	2,3	2,5	2,8
GC	3	2,6	2,7	2,7
GC	4	2,0	2,1	2,2
GC	5	2,6	2,7	2,8
GC	6	2,7	2,7	2,9
GC	7	4,4	4,4	4,5
GC	8	2,3	2,4	2,4
GC	9	2,3	2,3	2,5
GC	10	2,2	2,4	2,5
GM	1	2,4	2,5	2,6
GM	2	2,3	2,1	2,3
GM	3	2,3	2,3	2,5
GM	4	2,4	2,2	2,4
GM	5	2,8	2,8	3,0
GM	6	2,6	2,6	2,7
GM	7	3,5	3,4	3,5
GM	8	3,1	3,0	3,1
GM	9	2,0	2,0	2,2
GM	10	1,8	1,8	2,0

ANEXO 6 - Valores individuais da medida final do grau de sedação avaliado pela EAV, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	TEMPO (h)										
		0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GA30SC	1	0	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	2	0	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	3	0	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	4	0	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	5	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	6	0	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	7	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	8	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	9	0	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30SC	10	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	1	0	6	3	1	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	2	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	3	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	4	0	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	5	0	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	6	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	7	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	8	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	9	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA30VO	10	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	1	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	2	0	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	3	0	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	4	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	5	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	6	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	8	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	9	0	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0
GA6VO	10	0	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Continuação do ANEXO 6 - Valores individuais da medida final do grau de sedação avaliado pela EAV, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	TEMPO (h)										
		0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GC	1	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	2	0	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0
GC	3	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	4	0	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GC	5	0	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GC	6	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
GC	7	0	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GC	8	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	9	0	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GC	10	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	1	0	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GM	2	0	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GM	3	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	4	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	5	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	6	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	7	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GM	8	0	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GM	9	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	10	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Continuação do ANEXO 7 – Valores individuais da pontuação final do grau de sedação avaliado pelo escore, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	TEMPO (h)										
		0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GC	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	4	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
GC	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	9	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GC	10	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	6	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	8	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	9	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	10	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

ANEXO 8 – Valores individuais da pontuação final do grau de dor avaliado pela EAVID, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	TEMPO (h)										
		0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GA30SC	1	0	1,3	3,4	2,7	2,8	1,8	1,3	0,7	0,3	0,2	0
GA30SC	2	0	1,0	6,4	1,5	1,5	1,5	1,3	0,5	0,5	0,2	0
GA30SC	3	0	2,4	2,7	1,1	1,0	1,1	0,9	0,9	1,0	0,5	0
GA30SC	4	0	1,2	1,7	1,5	1,5	1,6	1,4	1,5	1,2	0,6	0
GA30SC	5	0	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,0	0,9	0,7	0,5	0
GA30SC	6	0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,7	0,5	0,5	0,4	0,3	0
GA30SC	7	0	1,2	1,2	8,5	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	0
GA30SC	8	0	1,2	1,2	1,0	1,1	1,1	0,9	0,8	0,8	0,8	0
GA30SC	9	0	1,9	7,5	1,0	1,0	0,9	0,6	0,7	0,7	0,2	0
GA30SC	10	0	1,8	6,4	1,8	1,8	1,2	0,8	0,6	0,2	0	0
GA30VO	1	0	1,6	2,7	6,9	1,8	1,8	1,5	0,4	0,2	0,2	0
GA30VO	2	0	1,4	2,7	2,1	0,7	0,7	0,8	0,6	0,5	0	0
GA30VO	3	0	3,5	4,3	2,0	1,7	1,2	1,2	0,4	0,4	0,3	0
GA30VO	4	0	2,2	1,8	1,5	1,5	1,5	0,7	0,4	0,4	0,2	0
GA30VO	5	0	1,3	2,0	1,9	1,9	1,8	1,3	1,3	1,3	1,1	0
GA30VO	6	0	1,4	1,4	1,2	1,0	0,9	0,8	0,5	0,5	0,5	0
GA30VO	7	0	0,8	1,7	3,0	2,4	2,3	1,5	1,0	0,8	0,7	0
GA30VO	8	0	1,5	3,2	7,4	1,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,3	0
GA30VO	9	0	2,8	2,7	1,8	1,6	1,4	1,3	0,9	0,5	0,3	0
GA30VO	10	0	2,7	3,7	6,6	1,9	1,2	1,1	0,9	0,7	0,2	0
GA6VO	1	0	1,1	1,3	1,3	1,3	0,8	0,6	0,4	0,3	0,2	0
GA6VO	2	0	3,0	6,9	2,8	2,8	1,7	1,6	0,9	0,8	0	0
GA6VO	3	0	4,3	8,6	1,4	1,4	1,4	0,9	0,9	0,7	0,3	0
GA6VO	4	0	1,6	1,6	2,9	2,3	1,6	1,7	1,7	1,3	1,1	0
GA6VO	5	0	1,3	1,9	1,8	1,5	1,5	1,2	1,1	1,1	0,4	0
GA6VO	6	0	1,3	1,4	1,3	1,2	1,2	0,9	0,8	0,7	0,4	0
GA6VO	7	0	1,2	1,2	6,8	1,7	1,4	1,2	1,2	1,0	0,7	0
GA6VO	8	0	1,1	2,0	7,2	1,5	1,0	0,9	0,9	0,7	0,7	0
GA6VO	9	0	1,3	4,1	7,1	3,2	1,6	1,6	0,9	0,9	0,3	0
GA6VO	10	0	1,1	2,0	2,0	1,8	1,0	1,1	0,8	0,3	0,2	0

Continuação do ANEXO 8– Valores individuais da pontuação final do grau de dor avaliado pela EAVID, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	TEMPO (h)										
		0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GC	1	0	1,5	3,2	3,7	8,1	3,0	1,2	0,5	0,5	0	0
GC	2	0	1,5	3,0	3,0	2,8	1,3	1,3	0,3	0,3	0	0
GC	3	0	7,2	1,2	1,8	1,4	1,1	1,1	1,3	0,8	0	0
GC	4	0	1,8	1,8	1,4	0,8	0,6	0,6	0,5	0,4	0	0
GC	5	0	1,5	2,4	1,7	1,7	1,7	1,2	1,1	0,9	0,3	0
GC	6	0	1,0	1,8	1,9	1,3	1,5	1,3	1,2	0,9	0,6	0
GC	7	0	1,0	1,5	2,2	2,0	1,9	1,3	1,0	0,7	0,6	0
GC	8	0	1,4	1,4	1,3	1,3	1,1	0,9	0,8	0,7	0,3	0
GC	9	0	1,5	1,7	1,7	1,7	1,3	1,5	1,5	0,9	0,9	0
GC	10	0	1,0	1,5	1,5	1,1	1,0	0,7	0,6	0,4	0,3	0
GM	1	0	1,0	2,2	3,7	3,1	2,5	1,9	1,5	0,5	0,4	0
GM	2	0	1,2	1,3	1,2	1,3	1,3	1,2	0,6	0,5	0	0
GM	3	0	2,2	3,2	1,8	1,7	2,0	1,0	0,8	0,4	0,2	0
GM	4	0	1,2	1,7	1,7	1,0	0,9	1,0	1,1	0,5	0,3	0
GM	5	0	1,0	1,3	1,5	1,3	1,0	1,1	1,0	0,8	0,8	0
GM	6	0	0,8	0,7	0,9	0,9	0,9	0,7	0,5	0,5	0,4	0
GM	7	0	1,3	1,7	1,7	1,3	0,9	1,0	0,8	0,6	0,6	0
GM	8	0	1,0	1,4	1,3	1,3	1,3	1,2	0,9	0,8	0,6	0
GM	9	0	1,5	6,9	3,2	2,4	2,3	1,8	1,2	0,7	0,5	0
GM	10	0	1,1	2,3	2,4	2,2	1,9	1,3	1,0	0,5	0,3	0

ANEXO 9 – Valores individuais da pontuação final do grau de dor avaliado pela ECV, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	TEMPO (h)										
		0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GA30SC	1	0	0	4	3	3	3	1	1	1	0	0
GA30SC	2	0	2	20	2	2	2	2	1	1	0	0
GA30SC	3	0	1	2	2	1	1	1	1	1	0	0
GA30SC	4	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0
GA30SC	5	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
GA30SC	6	0	1	1	1	2	2	1	1	1	0	0
GA30SC	7	0	2	2	15	1	1	1	1	1	0	0
GA30SC	8	0	4	4	2	2	2	2	2	1	0	0
GA30SC	9	0	5	16	2	2	2	1	1	1	0	0
GA30SC	10	0	2	10	1	1	1	1	1	0	0	0
GA30VO	1	0	3	3	12	2	2	1	1	1	1	0
GA30VO	2	0	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0
GA30VO	3	0	3	3	9	2	2	1	1	1	0	0
GA30VO	4	0	3	3	20	2	2	2	1	1	0	0
GA30VO	5	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
GA30VO	6	0	1	1	1	2	2	1	1	1	1	0
GA30VO	7	0	0	2	5	2	2	2	2	1	0	0
GA30VO	8	0	2	4	11	6	2	2	2	1	1	0
GA30VO	9	0	3	4	2	1	1	1	1	1	0	0
GA30VO	10	0	4	7	16	2	2	1	1	1	1	0
GA6VO	1	0	1	1	2	1	1	1	1	1	0	0
GA6VO	2	0	3	18	5	2	2	1	1	1	1	0
GA6VO	3	0	7	15	2	2	1	1	1	1	0	0
GA6VO	4	0	1	3	2	2	2	1	2	2	1	0
GA6VO	5	0	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0
GA6VO	6	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
GA6VO	7	0	1	2	11	1	1	1	2	2	1	0
GA6VO	8	0	1	5	10	2	2	2	2	1	1	0
GA6VO	9	0	2	5	17	5	2	2	2	1	1	0
GA6VO	10	0	1	2	2	2	1	1	1	1	0	0

Continuação do ANEXO 9 – Valores individuais da pontuação final do grau de dor avaliado pela ECV, de gatas submetidas a OSH e tratadas no pré e pós-operatório com Arnica montana 30DH por via SC (GA30SC); Arnica montana 30 DH por VO (GA30VO); Arnica montana 6 DH por VO (GA6VO); cetoprofeno SC (GC) ou morfina SC (GM) (n=10).

Grupo	Animal	TEMPO (h)										
		0	1	2	4	6	8	12	24	48	72	240
GC	1	0	2	2	2	9	2	1	1	1	0	0
GC	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
GC	3	0	17	1	1	1	1	1	1	1	0	0
GC	4	0	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0
GC	5	0	1	2	2	1	1	1	1	1	0	0
GC	6	0	1	2	2	2	1	1	1	1	0	0
GC	7	0	1	2	3	2	1	1	1	1	0	0
GC	8	0	1	2	2	2	2	2	2	2	1	0
GC	9	0	1	2	2	2	2	2	2	1	1	0
GC	10	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
GM	1	0	3	3	3	2	1	1	1	1	0	0
GM	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
GM	3	0	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0
GM	4	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
GM	5	0	1	2	2	2	1	2	1	1	0	0
GM	6	0	1	1	1	2	2	1	1	1	0	0
GM	7	0	2	2	2	1	2	2	1	1	0	0
GM	8	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0
GM	9	0	4	10	4	2	1	1	1	0	0	0
GM	10	0	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0