

## Analgesia e ação antiinflamatória da *Arnica montana* 12CH comparativamente ao cetoprofeno em cães

### Analgesic and anti-inflammatory effects of *Arnica montana* 12CH in comparison with ketoprofen in dogs

Renata Navarro Cassu<sup>I\*</sup> Carlos Meirelles Collares<sup>I</sup> Beatriz Porto Alegre<sup>I</sup>  
Rosângela Cristóvão Ferreira<sup>II</sup> Helaine Stevanin<sup>I</sup> Camila Ângela Bernardi<sup>I</sup>

#### RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos analgésico e antiinflamatório da *Arnica montana* 12CH comparativamente ao cetoprofeno em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia (OSH). Foram avaliadas 16 cadelas, distribuídas aleatoriamente em dois grupos de oito animais cada, tratados por via oral com 1mg kg<sup>-1</sup> de cetoprofeno (TC) e com cinco glóbulos de *Arnica Montana* 12CH (TA). Decorridos 60 minutos, os animais foram tranquilizados com acepromazina (0,05mg kg<sup>-1</sup>, IV), seguindo-se indução e manutenção anestésica com propofol (5mg kg<sup>-1</sup>, IV) e isofluorano, respectivamente. Foram mensurados: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, concentração final expirada de dióxido de carbono, concentração final expirada de isofluorano, variáveis hemogasométricas, concentração sérica de cortisol, grau de analgesia e de inflamação. Em casos de analgesia insuficiente, foi realizada suplementação com morfina (0,5mg kg<sup>-1</sup>, IM). A estatística foi realizada com ANOVA e teste de Tukey (P<0,05). Estabilidade cardiopulmonar foi observada em ambos os tratamentos durante a OSH. Não houve diferença entre os tratamentos em relação ao grau de analgesia e de inflamação. Analgesia de resgate foi necessária em dois animais de cada grupo. Conclui-se que a *Arnica montana* 12 CH confere efeitos analgésico e antiinflamatório semelhantes aos do cetoprofeno, sendo uma opção segura e efetiva para cadelas submetidas à OSH.

**Palavras-chave:** homeopatia, antiinflamatório não esteróide, ovariossalpingohisterectomia, canina.

#### ABSTRACT

This study aimed to evaluate the analgesic and anti-inflammatory effects of *Arnica montana* 12CH

comparatively to ketoprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. Sixteen female dogs were randomly distributed in two groups of eight animals and received 1mg kg<sup>-1</sup> of ketoprofen (TC) and 5 globules of *Arnica Montana* 12CH (TA) by oral route. After 60 minutes, the dogs were sedated with acepromazine (0.05mg kg<sup>-1</sup>, IV), followed by anesthetic induction with propofol (5mg kg<sup>-1</sup> IV) and maintained with isoflurane. Heart rate, respiratory rate, systolic blood pressure, arterial blood gases, serum cortisol concentration and degree of analgesia and inflammation were measured. Additional morphine (0.5mg kg<sup>-1</sup>IM) was given when the analgesia was insufficient. Statistical analyses were performed by ANOVA and Tukey tests (P<0.05). Cardiopulmonary stability was observed in both treatments during the surgery. The degree of analgesia and inflammation did not differ between groups. Rescue analgesia was administered to two dogs from each group. It was concluded that *Arnica montana* 12CH provides similar analgesic and anti-inflammatory effects when compared with ketoprofen, suggesting that this treatment is a safe and effective option to dogs undergoing ovariohysterectomy.

**Key words:** homeopathy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ovariohysterectomy, canine.

#### INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não esteróides (AINES) são fármacos consagrados para o tratamento da inflamação e da dor pós-operatória em pequenos animais, sendo comprovada a sua eficácia em diferentes traumas cirúrgicos (PIBAROT et al., 1997; MATHEWS et al., 2001; GRUET et al., 2011). Todavia, na rotina

<sup>I</sup>Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Campus II, Bairro Limoeiro, 19067-175, Presidente Prudente, SP, Brasil. E-mail: renavarro@uol.com.br. \*Autor para correspondência.

<sup>II</sup>Faculdade de Farmácia, Unoeste, Presidente Prudente, SP, Brasil.

cirúrgica hospitalar, alguns pacientes apresentam quadros clínicos delicados, que contra indicam o uso dos AINES, como em casos de insuficiência renal ou hepática, desidratação, hipovolemia, coagulopatias, trombocitopenia e ulceração gastrointestinal (LAMONT & MATHEWS, 2007).

Dessa forma, alguns estudos têm sugerido a possibilidade do emprego de medicamentos alternativos aos AINES, visando à eficácia antiinflamatória e analgésica com ausência de efeitos adversos (MENEGHELLO, 2002; KARROW et al., 2008; VILELLA et al., 2009). Nesse contexto, entre os medicamentos fitoterápicos e homeopáticos, a *Arnica Montana* é um dos mais empregados, visto sua potente atividade antiinflamatória, sendo indicada, sobretudo, para redução do edema e alívio da dor decorrente de trauma tecidual (CONFORTI et al., 2007).

Muitos estudos têm comprovado o potencial antiinflamatório da *Arnica Montana* em ratos (MACEDO et al., 2004; CONFORTI et al., 2007; KAWAKAMI et al., 2011) e em seres humanos (FERNÁNDEZ et al., 2002; JEFFREY & BELCHER, 2002; MACEDO et al., 2005; KARROW et al., 2008), no entanto, poucos estudos foram desenvolvidos em cães (PINTO, 1998; VILELLA et al., 2009).

Objetivou-se investigar o efeito analgésico e antiinflamatório da *Arnica montana* 12CH comparativamente ao cetoprofeno em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia (OSH).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas 16 cadelas, sem raça definida, adultas, com peso médio de  $13 \pm 7$ kg. Os animais foram selecionados mediante a normalidade dos exames físico e laboratorial (hemograma completo, bioquímico hepático e renal), sendo provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário da Instituição de Origem, encaminhados para realização de OSH.

Após o período de jejum sólido e hídrico de 12 e três horas, respectivamente, os animais foram distribuídos aleatória e equitativamente em dois grupos: TC (n=8): tratamento com  $1 \text{mg kg}^{-1}$  de cetoprofeno<sup>a</sup>; TA: tratamento com cinco glóbulos de *Arnica montana* 12CH<sup>b</sup>. Ambos os tratamentos foram administrados por via oral, 60 minutos antes da medicação pré-anestésica (MPA). O tratamento com *Arnica montana* 12CH foi realizado a cada oito horas e com cetoprofeno a cada 24 horas, mantidos até o terceiro dia pós-cirúrgico.

Todos os animais foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico. Na MPA, foi administrado  $0,05 \text{mg kg}^{-1}$  de maleato de acepromazina<sup>c</sup> pela via intravenosa (IV). Decorridos quinze minutos, foi

realizada a cateterização<sup>d</sup> da veia cefálica. Ato contínuo, procedeu-se à indução anestésica com propofol<sup>e</sup> ( $5 \text{mg kg}^{-1}$ , IV), seguindo-se a intubação endotraqueal. A sonda endotraqueal foi conectada ao circuito circular valvular semi-fechado do aparelho de anestesia<sup>f</sup>, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100%, com fluxo de oxigênio de  $1 \text{L min}^{-1}$ , com posterior manutenção sob anestesia geral inalatória, com isofluorano<sup>g</sup>, mantidos em ventilação espontânea. A concentração final expirada de isofluorano (ETiso) foi ajustada com analisador de gases<sup>h</sup>, visando à manutenção dos animais no segundo plano do III estágio anestésico de Guedel (HASKINS, 2007). Durante todo o procedimento cirúrgico, foram avaliados: frequência cardíaca (FC) e saturação de pulso de oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ), mediante oxímetro de pulso<sup>h</sup>, cujo sensor foi adaptado na língua dos animais; frequência respiratória (*f*), por meio da inspeção dos movimentos torácicos em um minuto; concentração final expirada de dióxido de carbono ( $\text{ETCO}_2$ ), mediante capnografia<sup>h</sup>; pressão arterial sistólica (PAS) com monitor não invasivo<sup>i</sup>, pela adaptação do manguito pediátrico na região proximal do rádio, respeitando-se uma relação de 0,4 entre a largura do manguito e o comprimento da circunferência do membro; variáveis hemogasométricas ( $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ , pH,  $\text{HCO}_3^{-1}$ , excesso ou déficit de base), através de punção da artéria femoral, com agulha hipodérmica  $13 \times 4,5$ , em seringa de insulina previamente heparinizada, com leitura imediata no hemogasômetro<sup>j</sup>; concentração sérica de cortisol, por radioimunoensaio de fase sólida<sup>k</sup>, mediante colheita de sangue da veia cefálica, que foi cateterizada, durante o procedimento anestésico.

As variáveis FC, PAS, *f* foram avaliadas antes do procedimento anestésico, 15 minutos após a MPA e a cada 10 minutos durante todo o procedimento cirúrgico. As variáveis ETiso e  $\text{ETCO}_2$  foram aferidas após o início da anestesia inalatória, sendo registradas a cada 10 minutos durante todo o procedimento cirúrgico. A hemogasometria foi aferida aos 5 minutos após a indução anestésica, imediatamente após a retirada dos ovários e ao término da cirurgia. O cortisol foi aferido antes da administração dos tratamentos (Basal), após a remoção dos ovários (transoperatório), 1, 6, 12 e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico.

Durante as primeiras 24 horas, após o término da cirurgia, os animais foram avaliados com relação ao grau de analgesia empregando-se a escala de avaliação composta (EAC), conforme descrito em estudo prévio (PIBAROT et al., 1997). AEAC (Tabela 1) foi mensurada 1, 3, 6, 12 e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico. Todos os animais, cuja EAC foi igual ou superior a 06 receberam analgesia de resgate com morfina ( $0,5 \text{mg kg}^{-1}$ , IM).

Tabela 1 - Critérios empregados para avaliação do grau de analgesia.

Grau de analgesia	Critério	Pontuação
FC, <i>f</i> , PAS	<=10% > que o valor pré-operatório.	0
	11 a 30% > que o valor pré-operatório.	1
	31 a 50% > que o valor pré-operatório.	2
	50% > que o valor pré-operatório.	3
Salivação	Normal.	0
	Acima do normal.	1
Pupila	Normal.	0
	Dilatadas.	1
Vocalização	Sem vocalização.	0
	Vocalização presente controlada sem medicação.	1
	Vocalização presente não controlada.	2
Agitação	Adormecido ou calmo.	0
	Leve agitação.	1
	Moderada agitação.	2
	Severa agitação.	3
Postura	Decúbito esternal ou movendo-se com tranquilidade.	0
	Defendendo e protegendo a área afetada, incluindo posição fetal ou decúbito lateral.	1
Resposta à manipulação	Sem Resposta.	0
	Resposta mínima, tenta esquivar-se.	1
	Vira a cabeça em direção à ferida cirúrgica, leve vocalização.	2
	Vira a cabeça com intenção de morder, severa vocalização.	3

Foi realizada também a avaliação clínica macroscópica do aspecto da ferida cirúrgica, com base na presença de edema, calor e rubor, empregando-se a Escala Analógica Visual (EAV), utilizando-se uma linha de 10cm, onde o extremo esquerdo representou o animal sem sinais de inflamação (0) e o extremo direito o máximo de inflamação (10) (GRUET et al. 2011). Essa avaliação foi feita 1, 3, 6, 12 e 24 horas após o término da OSH e no décimo dia pós-operatório.

As avaliações dos graus de analgesia (EAC) e de inflamação (EAV) foram feitas pelo mesmo avaliador, que desconhecia o tratamento empregado.

No período pós-operatório, foi administrada enrofloxacin<sup>1</sup> (5mg kg<sup>-1</sup>, a cada 12 horas, durante sete dias), além de curativo local com solução fisiológica em ambos os grupos.

Foi utilizada análise de variância (ANOVA) para comparação entre os grupos, com contrastes verificados pelo teste de Tukey. Para comparar os momentos dentro de cada grupo, foi utilizada ANOVA para amostras relacionadas com contrastes verificados pelo teste de Tukey. Adotou-se nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com relação ao peso corpóreo (13±6 e 13,5±3kg, TA e TC, respectivamente), tempo cirúrgico (41±5 e 42±7 minutos, TA e TC, respectivamente), tempo de extubação (6,8±3 e 6±4 minutos, TA e TC, respectivamente), tempo de recuperação pós-anestésica (24±5 e 19±6 minutos, TA e TC, respectivamente).

Os parâmetros cardiorrespiratórios (FC, *f*, PAS, ET<sub>CO<sub>2</sub></sub>) e as variáveis hemogasométricas mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie, sem diferença entre os tratamentos ao longo do procedimento cirúrgico. A ET<sub>iso</sub> não diferiu entre os tratamentos (1,2%±0,35 e 1,17%±0,3, nos tratamentos TA e TC, respectivamente).

Com relação aos escores de dor (EAC) e de inflamação (EAV), não houve diferença entre os tratamentos e nem ao longo do tempo (Tabela 2). Analgesia de resgate foi efetuada em dois animais de cada grupo na primeira hora pós-cirúrgica.

Tabela 2 - Valores médios e desvio padrão do escore de dor (EAC), do escore de inflamação da ferida cirúrgica (EAV) e da concentração sérica de cortisol ( $\mu\text{g dl}^{-1}$ ) em cadelas tratadas com *Arnica montana* 12CH (TA, n=8) e com cetoprofeno (TC, n=8) submetidas à OSH.

Parâmetros	Basal	Intra OP	1h	3h	6h	12h	24h	10 <sup>o</sup> dia
EAC								
TA	---	---	3,6±3	2±3	1,6±1	2,1±1	2,3±2	---
TC	---	---	4,5±2	3±2	2±1	2,6±2	3±2	---
EAV								
TA	---	---	4±0,1	4±0,1	3±0,3	2±0,3	1,5±0,2	0±0
Cortisol								
TA	4,2±2,1	7,9±2,0*	8,7±1,8*	---	5,1±0,7	3,6±0,8	4,3±1,9	---
TC	5,0±2,7	7,8±2,7*	7,8±1,4*	---	4,6±1,6	3,9±2,2	4,9±2,8	---

\*P<0,05, aumento significativo em relação ao basal.

Basal = antes dos tratamentos; Intra OP. = após a remoção ovariana, 1h, 3h, 6h, 12h, 24h = após o término do procedimento cirúrgico, 10<sup>o</sup> dia = pós OSH.

A concentração sérica de cortisol não diferiu entre os grupos, porém em ambos os tratamentos houve aumento significativo no momento transoperatório (após a retirada dos ovários) e na primeira hora pós-cirúrgica em relação aos valores basais (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Os resultados do atual estudo confirmam relatos prévios que demonstraram a eficácia do cetoprofeno (PIBAROT et al., 1997; MATHEWS et al., 2001; DENEUCHE et al., 2004) e da *Arnica Montana* (PINTO, 1998; VILELLA et al., 2009) para o controle da dor pós-operatória em cães. Em ambos os tratamentos, os escores de dor mantiveram-se abaixo do limite de 06 para a maioria dos animais avaliados, e apenas duas cadelas (25%) de cada grupo necessitaram de suplementação analgésica na primeira hora pós-cirúrgica.

A avaliação da dor em animais representa um complexo desafio, visto a impossibilidade da expressão verbal, além da intensa variação individual de resposta (MATHEWS et al., 2001), de modo que, independente dos analgésicos empregados, é esperado que em alguns dos animais a suplementação seja superior em relação aos outros. Paralelamente, o cetoprofeno atinge concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) em 45,6±0,19 minutos, após administração oral em cães (MONTROYA et al., 2004). Todavia, o período de latência para a obtenção do máximo efeito analgésico é mais tardio em relação ao tempo para a detecção da C<sub>max</sub> (PIBAROT et al., 1997). Dessa forma, apesar de o cetoprofeno ter sido administrado 60 minutos antes da

MPA, é possível que, na primeira hora pós-cirúrgica, o efeito analgésico ainda não tivesse atingido o pico máximo em todos os animais. Com relação à *Arnica montana*, não há informações na literatura a cerca do período de latência desse medicamento para a obtenção do máximo efeito analgésico e antiinflamatório.

A dose e o intervalo de administração da *Arnica Montana* empregados no atual estudo foram similares aos descritos em estudo prévio desenvolvido em cães (VILELLA et al., 2009). Com relação à potência, diferentes dinâmizações têm sido propostas, com resultados satisfatórios com as potências 3, 6, 7, 12 e 30CH (MENEGHELLO, 2002; FERNÁNDEZ et al., 2002; KARROW et al., 2008; VILELLA et al., 2009; KAWAKAMI et al., 2011). No atual estudo, foi empregada a *Arnica montana* 12CH, de modo a ser mantida a potência original do medicamento comercial que foi utilizado.

Além do efeito analgésico favorável, na avaliação realizada no décimo dia pós-cirúrgico, todos os animais apresentaram cicatrização adequada da ferida, sem sinais macroscópicos sugestivos de inflamação, sugerindo que ambos os tratamentos foram efetivos para o controle da dor e resposta inflamatória subsequente à OSH.

Apesar da similaridade dos resultados observados entre os tratamentos, diferentes mecanismos de ação são determinados por cada um desses fármacos. O cetoprofeno, sendo um AINE clássico, age inibindo a enzima ciclooxigenase, de modo a reduzir a formação de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, favorecendo a modulação nociceptiva e atenuando o processo inflamatório (LAMONT &

MATHEWS, 2007). Já o efeito antiinflamatório da *Arnica montana* tem sido atribuído principalmente à alteração da permeabilidade vascular (MACEDO et al., 2004; KAWAKAMI et al., 2011). Estudo realizado em ratos demonstrou que o tratamento com *Arnica Montana* 6CH reduziu a degranulação dos mastócitos e aumentou o diâmetro dos vasos linfáticos, resultando em menor resposta inflamatória em relação ao tratamento placebo ou com dexametasona (KAWAKAMI et al., 2011).

Paralelamente, alguns estudos têm sugerido que a *Arnica montana* determina aumento na fagocitose, de modo a remover o estímulo inflamatório das células lesionadas, além de inibir a liberação de mediadores químicos e possíveis microorganismos presentes na área inflamada (MELFORT, 2003; CONFORTI et al., 2007), favorecendo a redução do edema pós-cirúrgico (MACEDO et al., 2004). No atual estudo, o edema não diferiu entre os tratamentos, sendo de pouca magnitude em todos os animais avaliados. No entanto, as cadelas tratadas com *Arnica montana* apresentaram tendência aos menores escores de edema em relação às tratadas com cetoprofeno, concordando com resultados prévios relatados no homem (JEFFREY & BELCHER, 2002; FERNANDEZ et al., 2002; KAROW et al., 2008), sugerindo que esse medicamento apresenta potente efeito anti-edematoso no trauma tecidual pós-cirúrgico.

Com relação às concentrações séricas de cortisol, os atuais achados corroboram resultados prévios que demonstraram o incremento dos níveis séricos de cortisol devido à manipulação ovariana na espécie canina (FOX et al., 1994). O cortisol manteve-se elevado em relação aos valores fisiológicos da espécie, compreendido entre 0,96 a 6,81 mg dl<sup>-1</sup> (KANEKO et al., 1997) durante a OSH e na primeira hora pós-cirúrgica, sugerindo que ambos não foram suficientes para inibir a resposta de estresse no período trans e pós-operatório imediato. A partir da terceira hora pós-cirúrgica, o cortisol retornou próximo aos valores basais em ambos os grupos, demonstrando a atenuação da resposta de estresse ao longo do tempo, como decorrência da modulação neuroendócrina fisiológica (FOX et al., 1994).

Estabilidade foi observada nos parâmetros cardiorrespiratórios trans-operatórios em ambos os tratamentos, concordando com os achados de outros autores que empregaram AINES e/ou *Arnica montana* no período pré-operatório (PIBAROT et al., 1997; VILELLA et al., 2009; GRUET et al., 2011). A estabilidade cardiorrespiratória determinada pelos AINES ou pela *Arnica montana* se dá em função da ausência de depressão central, constituindo uma das vantagens do uso pré-operatório desses medicamentos (PIBAROT

et al., 1997; FERNANDEZ et al., 2002), quando comparado ao uso de opioides, sobretudo os agonistas totais, que podem causar depressão cardiovascular e respiratória, principalmente quando associados aos anestésicos gerais (STEFFEY et al., 1994).

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a *Arnica montana* 12 CH confere efeitos analgésico e antiinflamatório semelhantes aos do cetoprofeno, podendo vir a ser uma opção segura e efetiva para cadelas submetidas à OSH.

## FONTES DE AQUISIÇÃO

- a - Ketofen comprimidos, Merial Saúde Animal Ltda, Paulínia, SP, Brasil.
- b - Fator Atlequi, Laboratório Arenales Fauna & Flora, Homeopatia Animal, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.
- c - Acepran 0,2%, Univet, São Paulo, SP, Brasil.
- d - Insyte, Becton Dickinson, Juiz de Fora, MG, Brasil.
- e - Propovan, Cristália, Itapira, SP, Brasil.
- f - Samurai 3300, Takaoka, São Paulo, SP, Brasil.
- g - Isoflurano, Cristália, Itapira, SP, Brasil.
- h - Monitor VAMOS plus, Dräger Safety do Brazil, Barueri-SP, Brasil.
- i - Doppler 841-A, Parks Medical Electronics, Las Vegas, EUA.
- j - Cobas B 121, Roche, São Paulo, SP, Brasil.
- k - Laboratório Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil.
- l - Baytril 5%, Bayer, São Paulo, Brasil.

## COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição de Origem, sob o protocolo n. 060/2008, realizado de acordo com os princípios éticos na experimentação animal.

## REFERÊNCIAS

- CONFORTI, A. et al. Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.17, n.7, p.1, 2007. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/7/1>>. Acesso em: 23 nov. 2010. doi: 10.1186/1472-6882-7-1.
- DENEUCHE, A.J. et al. Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. **Veterinary Surgery**, v.33, p.650-660, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 18 set. 2009. doi: 10.1111/j.1532-950X.2004.04088.x.
- FERNÁNDEZ, B.B. et al. Uso del arnica homeopática como antiinflamatório em los edemas traumáticos faciales. **Revista Cubana de Medicina Militar**, v.31, p.177-181, 2002.
- FOX, S.M., et al. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research of Veterinary Science**, v.57, p.110-118, 1994.
- GRUET, P. et al. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment

- of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. **American Journal Veterinary Research**, v.72, p.184-93, 2011.
- JEFFREY, S.L.A.; BELCHER, H.J.C.R. Use of Arnica to relieve pain after carpal – Tunnel release surgery. **Alternative Therapies**, v.8, p.66-68, 2002.
- KANEKO, J.J. et al. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic, 1997. 932p.
- KAROW, J.H. et al. Efficacy of Arnica montana D4 for healing of wounds after Hallux valgus surgery compared to diclofenac. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.14, p.17-25, 2008.
- HASKINS, S.C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. p.533-560.
- KAWAKAMI, A.P. et al. Inflammatory process modulation by homeopathic *Arnica montana* 6ch: the role of individual variation. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v.2011, 2011 (Epub). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 10 mar. 2011. doi:10.1155/2011/917541.
- LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesics adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, p.241-272.
- MACEDO, S.B. et al. Anti-inflammatory activity of *Arnica montana* 6CH: preclinical study in animals. **Homeopathy**, v.93, p.84-87, 2004.
- MACEDO, S.B. et al. Effect of *Arnica montana* 6CH on edema, mouth opening and pain patients submitted to extraction of impacted third molars. **Ärztzeitschrift Für Naturheilverfahren**, v.46, p.381-387, 2005.
- MATHEWS, K.A. et al. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **American Journal of Veterinary Research**, v.62, p.882-888, 2001. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com>>. Acesso em: 20 jan. 2010. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.882.
- MELFORT, I. Arnica: new insights on the molecular mode of action of a traditional medicinal plant. **Forsh Komplementarmed Klass Naturheilkd**, v.10, supl.1, p.45-48, 2003.
- MENEGHELLO, J.L. **Efeitos do cetoprofeno, Arnica montana e campo eletromagnético (radiofrequência) na analgesia pós-operatória em *felis catus* submetidas a ovariossalpingohisterectomia**. 2002. 133f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia Experimental) – Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina, Unesp, Campus de Botucatu-SP.
- MONTOYA, L. et al. A pharmacokinetic comparison of meloxicam and ketoprofen following oral administration to healthy dogs. **Veterinary Research of Communications**, v.28, p.415-28, 2004.
- PIBAROT, P. et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal American of Veterinary Medical Association**, v.211, p.438-444, 1997.
- P INTO, L.F. Homeopathic pos-surgical protocol of the ovariohisterectomy in canine and feline. **Homeopatia Brasileira**, v.4, p.514-515, 1998.
- STEFFEY, E.P. et al. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v.17, p.202-210, 1994.
- VILELLA, G.T.A. et al. Avaliação da recuperação pós-operatória em cães com o uso complementar de *Arnica montana* 12CH. **Veterinária e Zootecnia**, v.16, p.108-116, 2009.