

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
Mestrado em Medicina e Bem-Estar Animal

Fernanda Bruno

***AVENA SATIVA E ECHINACEA ANGUSTIFOLIA* MODIFICAM
PADRÕES DE EOSINÓFILOS EM CÃES SENESCENTES**

São Paulo

2020

Fernanda Bruno

***AVENA SATIVA E ECHINACEA ANGUSTIFOLIA MODIFICAM
PADRÕES DE EOSINÓFILOS EM CÃES SENESCENTES***

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Bem-Estar Animal.

Orientador: Profa. Dra. Cidéli de Paula Coelho

São Paulo

2020

B922 Bruno, Fernanda

Avena sativa e a echinacea angustifolia modificam os padrões de eosinófilos em cães senescentes / Fernanda Bruno. – São Paulo, 2020.

60 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Medicina e Bem-Estar Animal) – Universidade Santo Amaro – 2020.

Orientador: Profa. Dra. Cidéli de Paula Coelho

1. Ultradiluições. 2. Hematologia. 3. Homeopatia. 4. Bioquímica sérica I. Coelho, Cidéli de Paula, orient. II. Universidade Santo Amaro III. Título

Programa de Pós-graduação Stricto Sensu

Medicina Veterinária - Mestrado

Ata de Dissertação

Ao **décimo sexto dia do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte**, via Webconferência, conforme Regimento Geral e Regulamento de Pós-graduação da UNISA teve início às 14h00min, o exame de Defesa de Dissertação intitulada **“Avena Sativa e Echinacea Angutifolia Modificam Padrões de Eosifinófilos em Cães Senescentes”**. Do(a) mestrando(a) **Fernanda Bruno**, regularmente matriculado(a) no programa de Mestrado em Medicina Veterinária. Os requisitos exigidos foram cumpridos conforme registros constantes nos arquivos da Secretaria de Pós-graduação segundo encaminhamento do Prof. Doutor Rafael Garabet Agopian, Coordenador do Programa. Os trabalhos foram instalados pelo presidente da banca examinadora e orientador Profa. Doutora Cidéli de Paula Coelho Pinheiro, Doutora pela Universidade de São Paulo, que foi constituída pelos seguintes professores: Prof. Doutor Jonas Moraes Filho, Doutorado pela Universidade de São Paulo. Prof. Dr. Leoni Bonamin, Doutor pela Universidade de São Paulo. A banca examinadora, tendo decidido aceitar a pesquisa, passou à arguição do(a) aluno(a). Encerrados os trabalhos, deram o parecer final conforme consta a seguir:

Profa. Doutora Cidéli de Paula Coelho Pinheiro

Parecer: **Aprovada** Assinatura: 

Prof. Doutor Jonas Moraes Filho

Parecer: **Aprovada** Assinatura: 

Prof. Doutor Leoni Bonamin

Parecer: **aprovada** Assinatura: 

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

PARECER N. 25.1/2019

Projeto de Pesquisa: “ Perfil hematológico e bioquímico de cães na senilidade e alterações com o tratamento homeopático”

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Cidele de Paula Coelho/Fernanda Bruno

Curso: Mestrado Veterinária – Bem estar animal

Prezado Pesquisador:

Ao se proceder à análise do processo em questão, coube a seguinte deliberação:

O Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais (**CEUA-UNISA**), seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo animais, conforme a Lei federal nº 11.794 (Lei Arouca), as resoluções do CONCEA, que estabelecem os procedimentos para o uso científico de animais no país e a Lei Estadual nº 11.977/05 que institui o Código de Proteção aos Animais do Estado de São Paulo, deliberando pela **Aprovado** do Projeto: **“Perfil hematológico e bioquímico de cães na senilidade e alterações com o tratamento homeopático”**”.

São Paulo, 26 de setembro de 2019.



PROFA. DRA. VALERIA CASTILHO ONOFRIO

Coordenadora do Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA
UNISA - Universidade Santo Amaro

*Dedico este trabalho ao meu avô, que mesmo em
luz, se faz presente em todos os momentos.
Obrigada por me ensinar tanto, amo o senhor!*

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus por permitir mais esta conquista em minha vida!

Gostaria de agradecer a minha mãe, por proporcionar meus estudos e tudo em minha vida, para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço também a minha grande amiga Thais Aguiar pela parceria de muitas horas de estudo, risadas e as vezes até desespero e choro. Ninguém esteve mais presente que ela na execução de todo esse trabalho. Obrigada!

Agradeço a Universidade Santo Amaro pela bolsa de estudos concedida nestes dois anos de mestrado.

Agradeço a Profa. Dra. Cidéli, pela realização de mais um trabalho.

Agradeço a ONG Clube dos Vira Latas, pela parceria que tivemos desde o início do nosso projeto e em especial a Claudia, a médica veterinária Natália Rios por terem feito esse intermédio entre mim e a ONG, e por toda a ajuda durante o projeto.

Agradeço também a Luciana, que administrou toda a medicação dos cães durante o projeto com tanto cuidado e dedicação. E ao Sr. Edu por toda a ajuda em todos os dias, durante as coletas.

Agradeço minhas amigas Milene e Claudiana, que me ajudaram com horas de explicações no laboratório, sobre como realizar a interpretação de exames.

Agradeço a Melina, que chegou como uma nova parceira em nosso trabalho, para agregar mais conhecimento ao time.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma fizeram parte da execução deste trabalho, seja colocando a mão na massa, ou apenas nos bastidores como torcida para que tudo saísse da melhor forma.

Obrigada!

RESUMO

O conhecimento das principais alterações fisiológicas que os animais apresentam durante a fase geriátrica é indispensável para que o médico veterinário seja capaz de oferecer o melhor atendimento, manejo e tratamento possíveis a esses pacientes. O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações hematológicas e bioquímicas de cães entre 8 e 15 anos de idade e a ação de medicamentos ultradiluídos. Além da idade, outro critério de escolha dos animais participantes da pesquisa foi que não estivessem sendo submetidos a nenhum tratamento alopático que pudesse interferir no presente estudo. Os animais passaram por anamnese e exame clínico e para a avaliação hematológica, primeiramente foram coletadas amostras sanguíneas, sendo armazenadas em tubos com conservantes EDTA e tubos com ativador de coágulo. Na sequência efetuadas dosagens glicêmicas através de aparelho destro Freestyle Neo Optimun® (Abbott, Irlanda). Foram avaliados valores de concentração de hemoglobina, volume globular, hematimetria, volume corpuscular médio (VCM), concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM), amplitude de variação dos eritrócitos [*red cell distribution width (RDW)*] e plaquetometria, determinados em contador automático de células modelo BC-2800 Vet®, Mindray, China. A contagem diferencial foi efetuada de forma manual através de microscopia óptica, em esfregaços sanguíneos corados pelo panótipo rápido. Foram realizados também os seguintes exames bioquímicos: Ureia, Creatinina, Glicose, Fosfatase Alcalina e Alanina Aminotransferase. As coletas foram realizadas com intervalo de 20 dias. Com um total de 4 coletas por animal, sendo duas antes do uso das medicações e duas após, respeitando o intervalo. Considerando que este estudo obteve amostras de 34 animais, para análise dos resultados, inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis numéricas foram apresentadas média e desvio padrão. O tratamento estatístico seguiu com a utilização de testes paramétricos, que incluiu o teste t de Student para amostras independentes quando na comparação de 2 grupos, ou o teste ANOVA quando na comparação de 3 ou mais grupos. O teste Post-Hoc utilizado quando na comparação de 3 ou mais grupos foi de Bonferroni para amostras com variância iguais ou similares. O teste t de Student de amostras pareadas foi utilizado para se comparar os períodos [1ª avaliação (*baseline*), 2ª, 3ª e 4ª avaliações]. Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%. Como resultados foram obtidos a diminuição dos eosinófilos ($p < 0,02$) e da creatinina ($p < 0,05$), no decorrer das avaliações. Os demais parâmetros não apresentaram diferenciações entre o valor *baseline* e demais coletas ($p \geq 0,05$). Os animais embora idosos, estavam com parâmetros hematológicos dentro dos valores de referência conhecidos em literatura. No presente estudo houve a influência dos medicamentos *Avena sativa* e *Echinacea angustifolia* na redução dos valores médios de eosinófilos e de creatinina.

Palavras-chave: Ultradiluições. Hematologia. Homeopatia. Bioquímica sérica.

ABSTRACT

The knowledge of the main physiological changes that animals present during the geriatric phase is essential for the veterinarian to be able to offer the best care, management and treatment possible to these patients. The aim of the present study was to evaluate how hematological and biochemical changes in dogs between 8 and 15 years of age and the action of ultra-diluted drugs. Besides the age, another criterion for choosing the animals participating in the research was that they were not undergoing any allopathic treatment that could interfere in the present study. The animals went through anamnesis and clinical examination and for a hematological evaluation, they were mainly collected by blood, being stored in tubes with EDTA preservatives and tubes with clot activator. Then the glycemie measurements were performed using a handed apparatus Freestyle Neo Optimun® (Abbott, Ireland). Values of hemoglobin concentration, globular volume, hematimetry, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red blood cell distribution width (RDW) and platelet count, determined using an automatic cell counter model BC-2800 Vet®, Mindray, China. Differential counting was performed manually using optical microscopy, on blood smears stained by the rapid panotype. The following biochemical tests were also performed: Urea, Creatinine, Glucose, Alkaline Phosphatase and Alanine Aminotransferase. The blood collections were carried out with an interval of 20 days. With a total of 4 collections per animal, two before the use of medications and two after, respecting the interval. Considering that this study obtained samples of 34 animals, for analysis of the results, initially the data were analyzed descriptively. For the numerical variables, mean and standard deviation were presented. The statistical treatment continued with the use of parametric tests, which included the Student's t test for independent samples when comparing 2 groups, or the ANOVA test when comparing 3 or more groups. The Post-Hoc test used when comparing 3 or more groups was Bonferroni for samples with the same or similar variance. The Student's t test of paired samples was used to compare the periods [1st evaluation (baseline), 2nd, 3rd and 4th evaluations]. For all statistical tests, a significance level of 5% was used. As a result, decreases in eosinophils ($p < 0.02$) and creatinine ($p < 0.05$) were obtained during the evaluations. The other parameters did not show any difference between the baseline value and other collections ($p \geq 0.05$). The animals, although elderly, had hematological parameters within the reference values known in the literature. In the present study, there was the influence of the drugs *Avena sativa* and *Echinacea angustifolia* in the reduction of the mean values of eosinophils and creatinine.

Keywords: Ultra dilutions. Hematology. Homeopathy. Serum biochemistry.

Lista de Figuras

| | | | |
|-----------|---|------------------------------------------|----|
| Figura 1 | – | Neutrófilo..... | 20 |
| Figura 2 | – | Linfócito..... | 21 |
| Figura 3 | – | Monócito..... | 21 |
| Figura 4 | – | Eosinófilo..... | 22 |
| Figura 5 | – | Local onde residem os animais (ONG)..... | 32 |
| Figura 6 | – | Cão em avaliação..... | 34 |
| Figura 7 | – | Coleta de amostra..... | 34 |
| Figura 8 | – | Parte do material usado em coleta..... | 35 |
| Figura 9 | – | Panótipo rápido..... | 36 |
| Figura 10 | – | Preparo de lâminas e capilares..... | 36 |
| Figura 11 | – | Frascos de medicação homeopática..... | 37 |

Lista de Tabelas

| | | | |
|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 | – | Valores de referência usados em hemograma de cães..... | 25 |
| Tabela 2 | – | Valores de referência usados em bioquímico de cães..... | 25 |
| Tabela 3 | – | Teste de Levene (com significância) para comparação de variâncias entre os períodos..... | 38 |
| Tabela 4 | – | Testes Simetria (Skewness), tipo de curva (Kurtosis) e normalidade (Shapiro-Wilk)..... | 39 |
| Tabela 5 | – | Análise descritiva e comparativa de todas as variáveis disponíveis..... | 42 |

Lista de Gráficos

| | | | |
|-----------|---|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 | – | Indivíduos que oscilaram na variável hematócrito ao longo do estudo..... | 44 |
| Gráfico 2 | – | Indivíduos que oscilaram na variável hemoglobina ao longo do estudo..... | 44 |
| Gráfico 3 | – | Indivíduos que oscilaram na variável eritrócitos ao longo do estudo..... | 44 |
| Gráfico 4 | – | Indivíduos que oscilaram na variável leucócitos ao longo do estudo..... | 45 |
| Gráfico 5 | – | Indivíduos que oscilaram na variável neutrófilos ao longo do estudo..... | 45 |
| Gráfico 6 | – | Indivíduos que oscilaram na variável linfócitos ao longo do estudo..... | 45 |

SUMÁRIO

| | | |
|---------|----------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 15 |
| 2.1 | O animal idoso..... | 15 |
| 2.2 | Perfil Hematológico do idoso..... | 15 |
| 2.3 | Hemograma..... | 15 |
| 2.3.1 | Eritograma..... | 16 |
| 2.3.2 | Índices eritrocitários..... | 17 |
| 2.3.3 | Plaquetas..... | 17 |
| 2.3.4 | Leucograma..... | 18 |
| 2.3.4.1 | Leucócitos..... | 18 |
| 2.3.4.2 | Neutrófilos..... | 19 |
| 2.3.4.3 | Linfócitos..... | 20 |
| 2.3.4.4 | Monócitos..... | 21 |
| 2.3.4.5 | Eosonófilos..... | 22 |
| 2.4 | Perfil bioquímico do animal idoso..... | 22 |
| 2.4.1 | Função renal..... | 23 |
| 2.4.1.1 | Creatinina..... | 23 |
| 2.4.1.2 | Ureia..... | 24 |
| 2.4.2 | Enzimas Hepáticas..... | 24 |
| 2.4.2.1 | Alanina Aminotransferase – ALT..... | 24 |
| 2.4.2.2 | Fosfatase Alcalina – FA..... | 25 |
| 2.5 | Homeopatia..... | 26 |
| 2.5.1 | <i>Avena sativa</i> | 27 |
| 2.5.1.1 | Aspectos farmacológicos..... | 28 |
| 2.5.1.2 | Aspectos homeopáticos..... | 28 |

| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------|----|
| 2.5.2 | <i>Echinacea angustifolia</i> | 28 |
| 2.5.2.1 | Aspectos farmacológicos..... | 28 |
| 2.5.2.2 | Aspectos homeopáticos..... | 29 |
| 3 | OBJETIVO..... | 30 |
| 4 | JUSTIFICATIVA..... | 31 |
| 5 | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 32 |
| 5.1 | Os animais..... | 32 |
| 5.2 | Delineamento..... | 33 |
| 5.3 | O tratamento..... | 37 |
| 5.4 | Análises estatísticas..... | 37 |
| 5.4.1 | Análise primária..... | 37 |
| 5.4.2 | Tratamento estatístico..... | 40 |
| 5.4.3 | Alteração de status imunológico..... | 41 |
| 6 | RESULTADOS..... | 42 |
| 7 | DISCUSSÃO..... | 46 |
| 8 | CONCLUSÃO..... | 50 |
| | REFERÊNCIAS..... | 51 |
| | ANEXO A – Carta de Informação..... | 58 |
| | ANEXO B – Termo de Consentimento livre e esclarecido..... | 60 |

1 INTRODUÇÃO

Já sabemos que o conhecimento das principais alterações fisiológicas que os animais apresentam durante a fase geriátrica é indispensável para que o médico veterinário seja capaz de oferecer o melhor atendimento, manejo e tratamento possíveis a esses pacientes.

Diagnósticos completos, podem ser auxiliados por exames laboratoriais, e são fundamentais para pacientes geriátricos, pois em diversos casos seus diagnósticos podem estar atrelados a doenças crônicas causadas pela senilidade (METZGER & REBAR, 2012).

Em 2019, Alencar disse que o envelhecimento causa a redução progressiva das reservas orgânicas, da capacidade de regeneração, da adaptabilidade a estresses ambientais e da competência imunológica. Sabe-se que animais idosos, tendem a desenvolver doenças infecciosas e neoplásicas com maior frequência, devido a ocorrência de alterações genéticas em seu genoma (ALENCAR, 2019).

Um conceito já conhecido, diz que o envelhecimento é um processo que se estende do nascimento até a morte, sendo o processo natural da vida, baseado em alterações gradativas e inevitáveis do organismo do homem ou do animal (SHEFFY & WILLIAMS, 1981).

O envelhecimento se caracteriza pelas modificações de ordem fisiológicas e funcionais do organismo do animal, modificações essas que causam a redução de suas atividades. Essas alterações se manifestam de forma atípica, muitas vezes inespecíficas não relatadas (OLIVEIRA *et al.*, 2016). Alguns fatores contribuem para acelerar esse processo de envelhecimento, como a genética, meio ambiente e nutrição. Boa parte das alterações que ocorrem no organismo de um cão idoso por exemplo, pode ser atenuada se conseguirmos a redução desses fatores (ALENCAR, 2019).

O processo senil provoca alterações progressivas e irreversíveis e esses animais raramente apresentam apenas uma doença, mas uma combinação de múltiplas doenças (ALENCAR, 2019). Esses desafios, uma vez identificados podem

por exemplo, ser minimizados via dieta, evitando-se o aparecimento de sinais clínicos (GOLSDTON e HOSKINS, 1999).

Dentre as doenças encontradas em cães idosos, destacam-se as musculoesqueléticas, alterações metabólicas, cardiopatias, disfunções renais, alterações cognitivas e neoplásicas (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019).

Cães com idade avançada podem ser afetados mais frequentemente por doenças degenerativas e infecciosas, que podem estar associadas a neoplasias, em geral levando o animal ao óbito (MORRIS & DOBSON, 2007). Na medida em que os cães envelhecem, seu metabolismo sofre alterações levando a diminuição de suas necessidades calóricas (NELSON & COUTO, 2015; MORRIS & DOBSON, 2007). Portanto é importante avaliar parâmetros hematológicos e bioquímicos para identificar as alterações ditas senis, ou seja, as alterações que aparecem no decorrer do envelhecimento dos animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O animal idoso

Com base nos estudos realizados até aqui, já é sabido clínica e laboratorialmente que os animais senescentes podem vir a apresentar alterações fisiológicas, podendo acarretar alterações de funcionalidade de órgãos (TEIXEIRA, 2012). Como exemplo disso temos: a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), que na revisão de Angrimanid *et al.* (2016) mostra ser uma das afecções mais comuns em cães senescentes;

Portanto quando se trata de animais idosos diversas alterações podem ocorrer, comprometendo sistemas como: cardíaco, respiratório, urinário, endócrino, digestivo, genital e outros (GOMES, 2016). Sendo assim de suma importância que um animal idoso seja monitorado mais atentamente, com exames regulares, possibilitando o diagnóstico de possíveis doenças e tratamentos adequados, sempre pensando em qualidade de vida e do bem-estar animal.

2.2 Perfil Hematológico do idoso

Nos animais idosos um fato conhecido é a redução da velocidade de resposta da medula óssea (LOPES *et al.*, 2007), colocando no topo das alterações hematológicas as anemias absolutas, por diminuições de células vermelhas e hemoglobinas (MOISER, 1989).

Outro sistema que influencia no perfil hematológico do idoso é o cardiovascular, no qual podem ocorrer alterações decorrentes da redução do volume sanguíneo e pressão arterial sistêmica (GOLDSTON & HOSKINS, 1999).

2.3 Hemograma

Os exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico de muitas doenças que acometem os cães (BELLO *et al.* 2017).

A função do hemograma é fornecer ao médico veterinário o estado geral do paciente, uma vez que o sangue periférico é o meio de transporte das células da medula óssea até os tecidos (METZGER & REBAR, 2012).

O hemograma pode demonstrar alterações significativas do organismo que não podem ser vistas no exame físico, possuindo todos os parâmetros para examinar as células sanguíneas dos vasos periféricos (BELLO *et al.*, 2017).

Este exame possui uma técnica que possibilita a quantificação e caracterização dos elementos celulares do sangue: eritrócitos, leucócitos e plaquetas (AGUIAR, 2010).

2.3.1 Eritrograma

O eritrograma caracteriza a população eritrocitária da amostra. Baseia-se em três parâmetros quantitativos: hematócrito, concentração de hemoglobina e contagem global de eritrócitos (AGUIAR, 2010).

Estes parâmetros são responsáveis pela definição dos conceitos de anemia e policitemia. Define-se anemia quando: os eritrócitos, concentração de hemoglobina e/ou hematócrito estão abaixo dos valores mínimos de referência e policitemia, quando os valores estão acima dos valores de referência (AGUIAR, 2010), conforme valores de referência encontrados na tabela 1.

Valores da contagem de eritrócitos, concentração de hemoglobina e hematócrito em cães adultos saudáveis situam-se entre 5,5 e 8,5 x10⁶ /μL, 12 e 18 g/dL e 37 e 55 % respectivamente (AGUIAR, 2010; TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012).

As hemácias de cães saudáveis têm vida média de 100 a 120 dias, sendo removidas da circulação pelo sistema monocítico fagocitário, no baço e no fígado, por apresentarem anticorpos aderidos as suas membranas celulares (GORESTEIN *et al.*, 2019).

A idade pode ter relação com os casos de anemia, pois na fase senil a medula óssea se torna fibrosada com difícil expansão, tornando os animais idosos mais vulneráveis, devido a maior dificuldade de resposta frente a anemias (BELLO *et al.*, 2017).

2.3.2 Índices eritrocitários

Classificam-se índices eritrocitários: o volume corpuscular médio – VCM e a Concentração de Hemoglobina Média – CHCM (AGUIAR, 2010).

O volume corpuscular médio, nos mostra o VCM de cada hemácia, ou seja, o tamanho médio das hemácias, podendo ser classificadas em macrocítica, microcítica e normocítica (UGÁ, 2018; BELLO *et al.*, 2017).

A concentração de hemoglobina média – CHCM, mostra o estado geral das hemácias, que podem ser classificadas em normocrômicas (concentração normal de hemoglobina) ou hipocrômicas (concentração baixa de hemoglobina) (UGÁ, 2018; BELLO *et al.*, 2017).

2.3.3 Plaquetas

Plaquetas são pequenos fragmentos, redondos a ovais, anucleados, produzidos na medula óssea através da fragmentação do citoplasma dos megacariócitos. Possuem como função primária a manutenção da hemostasia (AGUIAR, 2010).

As plaquetas possuem diferentes funções e estão envolvidas em vários processos como, hemostasia, retração do coágulo, contração e reparação dos vasos, inflamação e defesa do hospedeiro (ARCILA, 2017).

A trombocitopenia, baixa quantidade de plaquetas, pode ser encontrada na clínica médica de pequenos animais. As suas causas são diversas, dentre elas: reações pós vacinais, uso de alguns medicamentos como antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, diuréticos, hepatopatias, produção anormal de plaquetas, remoção imunomediada e hemoparasitoses como *Ehrlichia canis* (MORENO, 2019).

A trombocitose é definida como um aumento no número de plaquetas no sangue periférico acima do intervalo de referência estabelecido para a espécie (Tabela 1), podendo ser primária ou secundária (ROCHA *et al.*, 2019).

A trombocitose primária é uma doença mieloproliferativa. As causas dessa doença em animais não foram determinadas, e assim como nos humanos o

diagnóstico é baseado na exclusão da presença de outros distúrbios (ROCHA *et al.*, 2019).

A trombocitose secundária pode ser classificada como transitória ou persistente, dependendo da causa. Pode ocorrer como uma resposta fisiológica na contração esplênica mediada por epinefrina (em casos de traumas, exercícios, excitação, prenhez ou parto) ou aumento da trombopoiese (trombocitose reativa), sendo uma reação a uma desordem ou doença em outra parte do corpo, devido a um processo subjacente, como a recuperação da trombocitopenia imunomediada, neoplasias, processos inflamatórios, anemia hemolítica, doenças endócrinas (hipertireoidismo, hiperadrenocorticismos), esplenectomia, parasitas intestinais, traumas ou deficiência de ferro, além da possibilidade de ser induzida por citocinas ou por drogas, incluindo a administração de epinefrina e vincristina (ROCHA *et al.*, 2019).

Valores normais da contagem de plaquetas para cães estão compreendidos entre 200.000 e 500.000/ μL (AGUIAR, 2010) (Tabela 1).

2.3.4 Leucograma

O leucograma, faz parte do exame hemograma, incluindo quantificação de leucócitos, contagem diferencial e análise morfológica das células. Auxilia em diagnósticos diferenciais classificando a gravidade da doença e o seu eventual prognóstico (AGUIAR, 2010).

Os leucogramas sequenciais são ainda úteis na monitorização de resposta à terapêutica instituída, como por exemplo no caso de processos infecciosos e/ou inflamatórios (AGUIAR, 2010).

2.3.4.1 Leucócitos

Leucócitos incluem todas as células brancas do sangue e seus precursores. Essas células são produzidas na medula óssea e através da corrente sanguínea chegam até os tecidos (AGUIAR, 2010).

Valores normais da contagem global de leucócitos para cães encontram-se entre 6.000 e 17.000/ μL (AGUIAR, 2010; TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012) (Tabela 1).

Considera-se que existe leucocitose quando a contagem de leucócitos excede o limite máximo de referência para a espécie, e a leucopenia define-se pela ocorrência do fenômeno oposto (AGUIAR, 2010).

Como exemplos de casos de leucopenia podem ser citados estudos como o de Anjos *et al.* (2012), no qual mostrou que as alterações hematológicas causadas por cães naturalmente infectados por *Ehrlichia spp.* ou *Anaplasma platys*, incluem a leucopenia e o de Fiuza (2019) que apresentou leucopenia em cães com gastroenterite hemorrágica, sendo que em casos de persistência e aumento de intensidade levavam os animais com maior frequência a óbito.

Como exemplo de caso de leucocitose pode ser citado o estudo de Vidolin *et al.* (2019), que apresentou em cães com capilariose, valor de leucócitos superior ao de referência utilizado para a espécie.

Portanto diversas são as causas de alterações nos valores, sejam acima ou abaixo da referência, e embora de pouca utilidade para o diagnóstico de uma patologia específica, pode ser útil para excluir diagnósticos diferenciais ou para prever a gravidade da doença e o seu eventual prognóstico (AGUIAR, 2010).

2.3.4.2 Neutrófilos

Os neutrófilos são produzidos na medula óssea e vão para a corrente sanguínea, onde têm um tempo médio de circulação de aproximadamente 6 a 8 horas em cães. A cada 2 a 2,5 dias dá-se a reposição de todos os neutrófilos (AGUIAR, 2010).

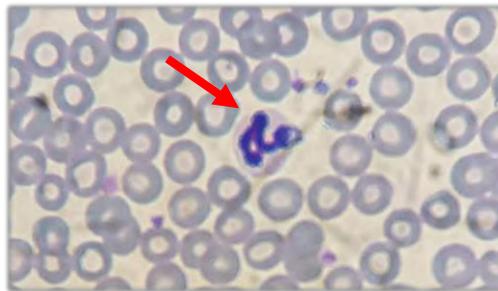
São granulócitos circulantes. Possuem função de fazer a fagocitose de microrganismos, participam na resposta inflamatória, local ou sistêmica, e exercem uma função secretora (AGUIAR, 2010).

Chamamos de neutropenia quando o número de neutrófilos está abaixo dos valores de referência e neutrofilia quando estão acima. A neutropenia pode ser consequência da redução ou de um defeito na produção das células na medula óssea, ou ainda consequência do sequestro de neutrófilos circulantes, que podem ocorrer em algumas doenças infecciosas ou imunomediadas (NELSON & COUTO, 2015). Como causas mais comuns de neutropenia associada a produção reduzida na medula

óssea, são as infecções tais como a parvovirose canina e erliquiose (ANJOS *et al.*, 2012; FIUZA, 2019).

De acordo com Aguiar (2010), as causas mais comuns para neutrofilia são o aumento dos leucócitos – leucocitose, que pode ocorrer por mecanismos como: resposta fisiológica ao medo, epinefrina; induzida por corticoesteróides endógenos ou exógenos; associada a inflamações e/ou infecções que podem causar um aumento de neutrófilos imaturos.

Figura 1 – Neutrófilo



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

2.3.4.3 Linfócitos

Os linfócitos são encontrados em órgãos linfóides, e uma pouca quantidade tem origem nos linfonodos (AGUIAR, 2010).

Os linfócitos são agrupados em linfócitos B responsáveis por imunidade humoral, e linfócitos T responsáveis pela imunidade mediada por células. São células de vida longa e atingem uma longevidade de meses a anos. Os linfócitos-T de memória podem, sob estímulos adequados, manter a capacidade de se multiplicarem por mitose (AGUIAR, 2010).

O termo semiológico usado para o aumento do número de linfócitos acima dos valores de referência é linfocitose, e linfopenia quando está abaixo do número esperado. São causas comuns de linfocitose, doenças inflamatórias, infecciosas, como: erliquiose, doenças endócrinas (hipoadrenocorticism, linfossarcomas) e até em leucemias linfocíticas (AGUIAR, 2010; ANJOS *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2019).

Quando falamos da redução do número de linfócitos (linfopenia), podemos citar o estudo de Fiuza (2019) que mostrou em cães com gastroenterite hemorrágica a presença de linfopenia, ou ainda o estudo de Simon *et al.* (2019) que mostra como

uma das primeiras alterações observadas em casos de Parvovirose canina a linfopenia, devido a acentuada desnutrição do animal.

Figura 2 - Linfócito



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

2.3.4.4 Monócitos

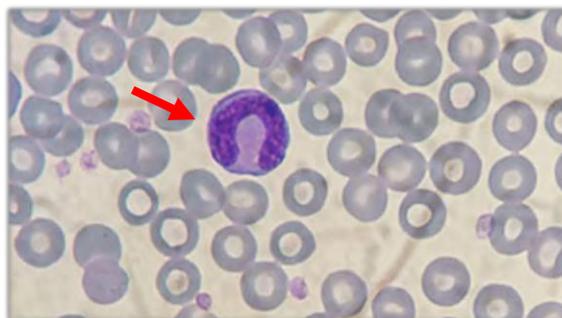
Monócitos originam-se na medula óssea e após sua maturação entram na circulação periférica, migram para tecidos e continuam a se desenvolver e diferenciam-se em macrófagos (AGUIAR, 2010).

Possuem como função, a fagocitose de microrganismos (AGUIAR, 2010).

Nos monócitos quando falamos em aumento do número de células acima do valor de referência, classificamos monocitose e abaixo, monocitopenia (Tabela 1).

Monocitose, ou aumento do número absoluto de monócitos no sangue, é comum em leucogramas de cães com doença crônica e no leucograma de estresse, estando frequentemente associada a neutrofilia, como por exemplo a revisão feita por Aguiar (2010), ou ainda em cães domiciliados com hemoparasitose (achados sugestivos de erliquiose), conforme a pesquisa de Souza (2019).

Figura 3 – Monócito



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

2.3.4.5 Eosinófilos

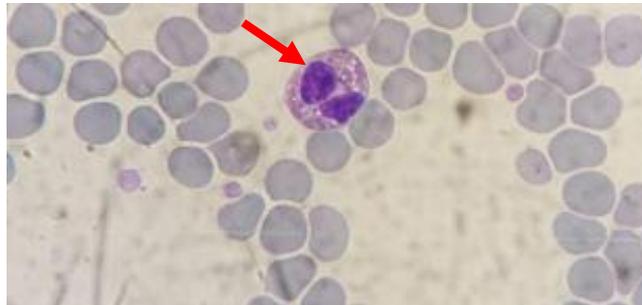
A maioria dos eosinófilos, são produzidos na medula óssea, embora também ocorra a produção em menor grau em tecidos como o baço, timo e linfonodos cervicais (AGUIAR, 2010).

Participam da resposta alérgica e inflamatória (AGUIAR, 2010).

Quando ocorre a redução do número de eosinófilos, dizemos eosinopenia. Isto pode ocorrer por exemplo, em casos de leucograma de estresse, sendo de pouca importância para clínica (AGUIAR, 2010).

Eosinofilia se trata do aumento do número de eosinófilos, acima dos valores de referência (Tabela 1). Podendo ocorrer em infecções parasitárias, como no caso de dirofilariose (LUNARDON *et al.*, 2016), distúrbios de hipersensibilidade como na atopia (AGUIAR, 2010), dermatite alérgica à picada de pulga (VASCONCELOS *et al.*, 2017).

Figura 4 – Eosinófilo



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

2.4 Perfil bioquímico do animal idoso

Com o avançar da idade podem ocorrer alterações fisiológicas irreversíveis resultando em disfunções orgânicas (MARTINS *et al.*, 2012). Sendo normal por exemplo ocorrer um declínio das funções renais (AUCOIN, GOLDSTON & AUTHEMENT, 1995).

Pode ser citada também como uma alteração senil, a baixa da tolerância à glicose, podendo ser consequência da diminuição da habilidade de resposta dos receptores para insulina ou redução do seu número. A diabetes mellitus é uma das

principais endocrinopatias encontradas em pacientes idosos (FARIA, ARAUJO & SOTO-BLANCO, 2005; PADDLEFORD, 1989).

2.4.1 Função renal

Em cães idosos pode ocorrer a redução do fluxo sanguíneo dos rins, deixando-os com tamanho menor e dessa forma provocando uma Insuficiência Renal Crônica (IRC). A maior parte dos pacientes com DRC encontra-se anêmica pela deficiência de eritropoietina que é produzida neste órgão (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; BELLO *et al.*, 2017).

As alterações tubulares incluem hipotrofia e diminuição do diâmetro tubular, alterações essas que diminuem a taxa de filtração glomerular em até 50% reduzindo a capacidade de concentrar urina (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; CONTI & CORTOPASSI, 2005). Quando a perda na filtração glomerular atinge a margem de 75% a 90% de perda, ocorre o aumento no quadro azotêmico com o surgimento de sinais sistêmicos (PUGLIESE, GRUPPILLO & DI PIETRO, 2005).

Portanto, a insuficiência renal crônica é uma das alterações encontradas no trato urinário de cães idosos (OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; LUSTOZA, 2004).

Nas análises clínicas veterinárias, a creatinina e a ureia são indicadores do funcionamento renal e podem ser dosadas no sangue de todos os animais (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019).

2.4.1.1 Creatinina

A creatina sérica é considerada um biomarcador da função renal e não necessariamente de uma lesão renal. Por essa razão, a creatinina manifesta caráter tardio na sua elevação (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; XIMENES, 2017), podendo essa alteração levar a uma condição que determina a velocidade da filtração glomerular, diminuindo a excreção urinária do metabólito, tornando seus níveis acima dos valores de referência na concentração plasmática (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; MOTTA, 2009) (Tabela 2).

Considerada também um marcador de massa muscular, estado nutricional e em níveis elevados nos mostram uma deficiência do rim em executar suas funções (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; TEIXEIRA, 2013).

Hidratação excessiva, doenças musculares degenerativas e/ou insuficiência hepática, podem influenciar em uma redução dos valores da creatinina sérica, quando comparados aos valores de referência (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; TEIXEIRA, 2013) (Tabela 2).

Ximenes (2017) descreve ainda em sua pesquisa que a creatinina pode ser influenciada por fatores como, idade, sexo, raça e estado nutricional do animal.

2.4.1.2 Ureia

A ureia é considerada também como um biomarcador da função renal. Os valores de referência utilizados são 7,0 – 28,0 mg/dl (TESSER *et al.*, 2016; TEIXEIRA, 2013; THRALL *et al.*, 2012; AGUIAR, 2010).

A ureia é formada no metabolismo do nitrogênio, filtrada pelo glomérulo e reabsorvida pelo túbulo proximal. A concentração da ureia aumenta junto com a absorção de água e retorna ao lúmen tubular por transporte a favor do seu gradiente de concentração, sendo excretada pelo ducto coletor junto com água e ácidos (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; TEIXEIRA, 2013).

O acúmulo de ureia no interstício tubular contribui para a pressão osmótica, sendo um componente importante da regulação renal do equilíbrio hídrico (OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA & ORTIZ, 2019; TEIXEIRA, 2013).

2.4.2 Enzimas Hepáticas

2.4.2.1 Alanina Aminotransferase – ALT

A alanina aminotransferase (ALT) é uma enzima citoplasmática encontrada em grande concentração no fígado e, em menor quantidade, nos rins, músculos e eritrócitos (SILVA *et al.*, 2017).

É considerada como um bom indicador de hepatopatias agudas em cães, principalmente doenças hepatocelulares, necrose, obstrução biliar e intoxicações (SILVA *et al.*, 2017).

2.4.2.2 Fosfatase Alcalina – FA

A fosfatase alcalina é localizada na membrana das células epiteliais dos canalículos biliares e sinusóides, e está envolvida na hidrólise de ésteres de fosfato, no entanto, a sua função exata é pouco conhecida (ALMEIDA, 2019).

O aumento deste marcador ocorre por indução e acumulação desta enzima nas membranas dos capilares sinusóides, processo que demora cerca de 8 horas e essa alteração pode ocorrer na presença de processos agudos como a colestase (STURGESS, 2017).

Tabela 1 – Valores de referência usados em hemograma de cães

| Exames | Valor Absoluto | Valor Relativo |
|---------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| Hematócrito | 37 – 55% | |
| Hemoglobina | 12 – 18 (g/dl) | |
| Hemácias | 5,5 – 8,5 ($\times 10^6/\mu\text{l}$) | |
| VCM | 60 – 72 (fl) | |
| CHCM | 31 – 34 (g/dl) | |
| Plaquetas | 200 – 500 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | |
| Leucócitos | 6000 – 17000/ μl | |
| Neutrófilos | 2,6 – 11 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | 55 – 80% |
| Linfócitos | 1,0 – 4,8 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | 12 – 30% |
| Monócitos | 0,1 – 0,3 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | 3 – 10% |
| Eosinófilos | 0,1 – 1,2 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | 2 – 10% |

Fonte: (TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012; AGUIAR, 2010)

Tabela 2 – Valores de referência usados em bioquímico de cães

| Exames | Valor de referência em cães |
|--------------------|------------------------------------|
| Ureia | 7,0 - 28,0 (mg/dl) |
| Creatinina | 0,9 - 1,7 (mg/dl) |
| ALT | 10 - 120 (UI/l) |
| Fosfatase Alcalina | 16 - 140 (UI/l) |
| Glicemia | 75 - 130 (mg/dl) |

Fonte: (TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012; AGUIAR, 2010)

2.5 Homeopatia

A medicina homeopática surgiu através de Samuel Hahnemann no final do século XVIII. Formado em medicina em 1779, exerceu sua profissão por pouco tempo, pois decepcionado com a medicina agressiva e pouco eficiente de sua época, dedicou-se a traduzir livros e trabalhos científicos. Hahnemann é visto como o pai da homeopatia (MORAES *et al.*, 2020; LOPES *et al.*, 2019; SOUZA, 2002).

Trabalhando na tradução de uma Matéria Médica sobre a utilização de *China officinalis* no tratamento de malária, algo fez com que Hahnemann experimentasse *China* em si mesmo. Após essa experiência, ele constatou que todos os sintomas da malária surgiram de forma branda em seu organismo. Pôde assim constatar a “Lei da Semelhança”, já descrita anteriormente por Hipócrates (*Similia similibus curentur*). Sendo assim, seguindo em experimentações de outras substâncias e anotando as observações, Hahnemann desenvolveu de forma brilhante a Homeopatia, que era também chamada de "Arte de Curar" (MORAES *et al.*, 2020; LOPES *et al.*, 2019; SOUZA, 2002).

Samuel Hahnemann percebeu então que um produto em dose ponderal poderia causar sintomas físicos e comportamentais em um indivíduo saudável. Em doses ultradiluídas e sucussionadas, poderia curar os mesmos sintomas em um indivíduo doente. Podendo esse produto ser natural dos reinos mineral, vegetal ou animal, ou até mesmo de materiais biológicos e indústria químico-farmacêutica (SANTANA *et al.*, 2014a; SANTANA *et al.*, 2014b; VANDERLEI, 2010).

A maioria dos tratamentos homeopáticos utiliza medicamentos ultradiluídos, gerando críticas pela medicina moderna sobre sua eficácia.

Porém, os efeitos biológicos obtidos em modelos experimentais são evidentes (SANTANA *et al.*, 2014a; SANTANA *et al.*, 2014b; KOMISSARENKO, 2012; BONAMIN, 2007; WASSENHOVEN, 2007), através de estudos sérios que geraram artigos publicados em revistas indexadas, como por exemplo: o efeito do *Rhus toxicodendron* na modulação inflamatória no caso de artrite (PATIL *et al.*, 2011; FISHER & SCOTT, 2001); Tupe *et al.* (2015) utilizaram o *Syzygium jambolanum* (utilizado na clínica para Diabetes mellitus) *in vitro*, e constataram o poder do medicamento na proteção celular e na glicação, fato este muito importante no envelhecimento, teor do presente estudo; Nas intoxicações por aflatoxina, em modelo

experimental com ratos, o medicamento homeopático *Tarentula cubensis* 6D, diminuiu os efeitos deletérios em parâmetros bioquímicos (KARABACAK *et al.*, 2015); Mutlu *et al.* (2015) em uma pesquisa com camundongos, alcançaram resultados com o medicamento *Anax imperator* que sugerem efeito antidepressivo, ansiolítico e analgésico nos animais; Torro, Larsson & Bonamin (2004) constataram em sua pesquisa a eficácia das medicações *Pulsatilla* e *Lachesis* em cães e *Arsenicum* e *Phosphorus* em gatos, ao obter a cicatrização de 74% em cães e de 89% em gatos, das feridas de dermatoses por lambedura.

Não se conhece exatamente os benefícios da homeopatia em animais idosos, sendo necessário ainda o aumento de pesquisas para melhores conclusões. Em um estudo recente, publicado em 2020 com o tema “A homeopatia como ferramenta para melhorar a densidade óssea na senescência/senilidade”, verificou-se alterações a esses animais, sendo demonstrado de forma experimental a eficácia da medicina homeopática com uso de *Baryta muriática*, ao obter como resultado o aumento da locomoção de animais idosos, mesmo quando não haviam alterações em densidade óssea (MORAES *et al.*, 2020).

O termo “cH” é descrito como a diluição centesimal da substância original (c) em água ou solução hidro-alcóolica, sucussionada, conforme o método de Hahnemann (H). O número que antecede o cH, corresponde ao número de passagens feitas (diluições) (ANVISA, 2011).

No Brasil, a homeopatia foi introduzida oficialmente em 1840, por Benoit Mure, um ex-comerciante de origem francesa. Entretanto foi reconhecida como uma medicina somente em 1980 pelo conselho federal de medicina, na resolução de número 1000. E na medicina veterinária, o ano do reconhecimento foi 1997, durante a resolução de número 622 (BONAMIN, 2016; DENEZ, 2015; MONTEIRO & IRIART, 2007).

2.5.1 *Avena sativa*

Trata-se de uma planta de 50 centímetros a 1,5 metros de altura. A tintura mãe é preparada a partir da parte aérea. É responsável pelas reações alérgicas, após sensibilização pela via alimentar ou aérea (CAIRO, 2020; DEMARQUE *et al.*, 2009).

2.5.1.1 Aspectos farmacológicos

O medicamento é indicado principalmente em função de sua ação farmacológica direta, após a gripe (CAIRO, 2020; DEMARQUE *et al.*, 2009).

Tradicionalmente, a *Avena* é considerada um estimulante, antiespasmódico, antitumoral, diurético e neurotônico. Possui diferentes atividades farmacológicas como antioxidante, antiinflamatória, cicatrizante, imunomoduladora, antidiabética, anticolesterolêmica. Amplo espectro de atividades biológicas indica que a *Avena* é um potencial agente terapêutico (SINGH & BELKHEIR, 2012).

2.5.1.2 Aspectos homeopáticos

O medicamento é usado para pacientes que não conseguem fixar a atenção, que não se concentram no adestramento, esgotamento e debilidade sexual. Pode ser usado também para convulsões, tremores senis e coriza (CAIRO, 2020; DEMARQUE *et al.*, 2009; DUFILHO, 2000).

Sua ação em geral é exercida principalmente sobre o sistema nervoso central, em que são observados os sinais de fadiga física, intelectual, e sinais de excitação com insônia e agitação. Os sinais clínicos de destaque são essencialmente: impossibilidade de fixar a atenção; cefaleia localizada principalmente na região occipital; diminuição da força muscular; astenia sexual (CAIRO, 2020; DEMARQUE *et al.*, 2009; DUFILHO, 2000).

Se usado antes das refeições, aumenta o apetite (CAIRO, 2020).

2.5.2 *Echinacea angustifolia*

É uma planta calcícola dos prados e das colinas secas da América do Norte. As folhas são estreitas e lanceoladas, e as flores, rosa púrpura (DEMARQUE *et al.*, 2009).

2.5.2.1 Aspectos farmacológicos

A tintura-mãe, preparada a partir da planta inteira, contém: um óleo essencial; compostos fenólicos derivados do ácido cafeico, entre os quais a cinarina e o equinacosídeo, substância fracamente antibiótica que tem também atividades corticométricas e antiviral; polissacarídeos com atividade anti-inflamatória e

imunoestimulante; flavonoides; compostos alifáticos insaturados (alcamidos) (CAIRO, 2020; DEMARQUE *et al.*, 2009).

2.5.2.2 Aspectos homeopáticos

De acordo com Dufilho (2000) e Demarque (2009) as principais indicações são: síndromes infecciosas e supurativas de origens variadas – antraz, flegmões, furúnculos, anginas não estreptocócicas; infecção do sangue com estado adinâmico; angina ulcerosa ou gangrenosa, amídalas lívidas ou empretecidas. Enfim, todas as afecções cutâneas que são acompanhadas por um estado geral grave.

Em um estudo feito em ratos com o uso deste medicamento, obteve-se como resultado o aumento de IgG (REHMAN *et al.*, 1999).

3 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil hematológico e bioquímico de cães idosos e observar as alterações. E a interferência dos medicamentos ultradiluídos *Avena sativa* 6cH e *Echinacea angustifolia* 6cH.

4 JUSTIFICATIVA

Este estudo tem como justificativa a obtenção de maior conhecimento sobre as alterações hematológicas e bioquímicas em animais idosos, bem como o tratamento homeopático para essas alterações como forma de melhorar sua qualidade de vida, visando o bem-estar animal. Como segunda justificativa, evitar as possíveis reações indesejadas, em decorrência de tratamentos alopáticos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado com cães de uma ONG localizada em Ribeirão Pires – SP. Os procedimentos realizados foram analisados e autorizados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Santo Amaro com o parecer de número 25/2019, carta de informação (Anexo A) e termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), entregues e assinados pelo responsável dos animais.

5.1 Os animais

Foram avaliados 34 cães divididos em 4 grupos aleatórios (para realização das coletas de sangue) de uma ONG localizada no município de Ribeirão Pires - SP, entre os meses de outubro/2019 e abril/2020, que possuísssem entre 8 e 15 anos. E que no momento não estivessem tomando nenhuma medicação alopática que pudesse interferir no presente estudo.

Os cães eram vermifugados e recebiam medicamentos antipulgas periodicamente, e sua alimentação permaneceu constante durante o período do experimento.

Figura 5 – Local onde residem os animais (ONG)



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

5.2 Delineamento

Fluxograma das atividades

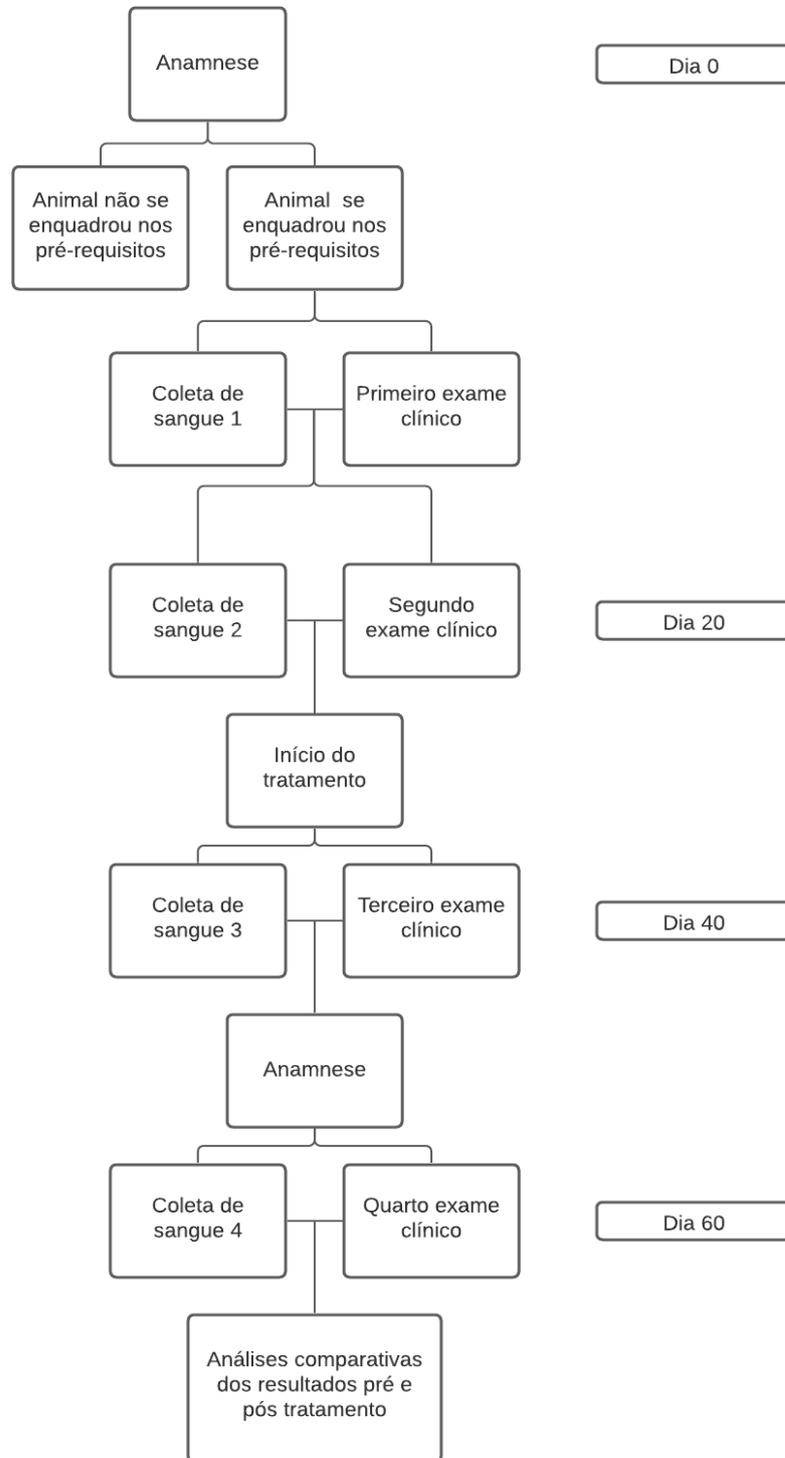


Figura 6 – Cão em avaliação



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

Em seguida foram coletadas amostras sanguíneas de cada animal, através de venopunção da veia cefálica, com seringa de 5 ml descartável, entre 8 e 11 horas da manhã, devido ao jejum alimentar de 8 horas que os cães eram previamente submetidos.

Figura 7 – Coleta de amostra



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

Após a coleta, o sangue foi acondicionado em tubos estéreis com anticoagulante (EDTA K3), tubos com ativador de coágulo (tubo seco) e feita a dosagem de glicemia através do uso do aparelho destro Freestyle Neo Optimun® (Abbott, Irlanda). Na sequência as amostras foram encaminhadas ao Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da Universidade Santo Amaro em caixas isotérmicas.

Figura 8 – Parte do material usado em coleta



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

Imediatamente após a chegada ao laboratório foram realizados hemograma de cada amostra de sangue, com a concentração de hemoglobina, volume globular, hematimetria, volume corpuscular médio (VCM), concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM), amplitude de variação dos eritrócitos [red cell distribution width (RDW)], plaquetometria e volume plaquetário médio (VPM), determinados em contador automático de células modelo BC-2800 Vet®, Mindray, China.

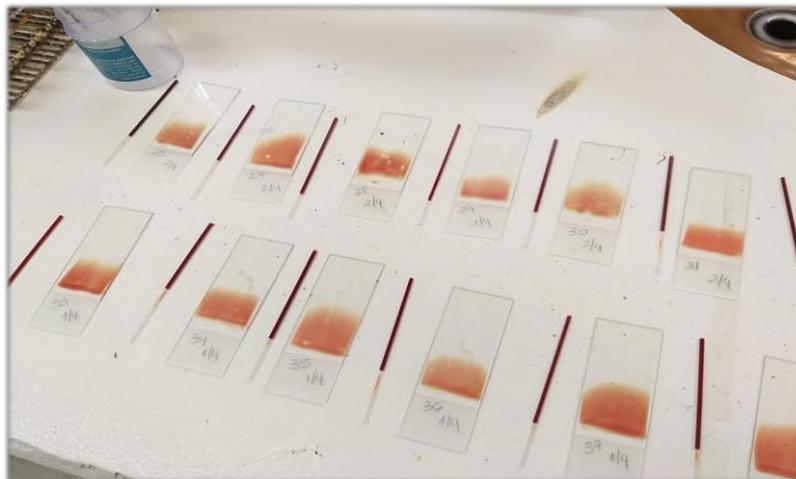
A contagem diferencial de leucócitos foi realizada de forma manual por microscopia óptica, em esfregaços sanguíneos corados pelo método de Panótico rápido, que se baseia no princípio de coloração hematológica estabelecida por Romanowsky, atuando em 15 segundos (OLICHESKI, 2013).

Figura 9 – Panótipo rápido



Fonte: (Arquivo pessoal, 2020)

Figura 10 – Preparo de lâminas e capilares



Fonte: Arquivo pessoal (2020)

Foram realizados também os seguintes exames bioquímicos: Ureia, Creatinina, Fosfatase alcalina (FA) e Alanina aminotransferase (ALT), através da máquina Bioplus BIO-200.

As coletas foram realizadas com intervalo de 20 dias. Com um total de 4 coletas por animal.

5.3 O tratamento

Cada animal recebeu individualmente por via oral antes das refeições, 5 gotas BID, das medicações (*Avena sativa* 6cH + *Echinacea angustifolia* 6cH) diluídos em água, com auxílio de uma seringa, durante 40 dias. Não havendo falhas nas administrações das medicações.

Essas medicações foram feitas em farmácia comercial, credenciada na ANVISA, pelo método hahnemanniano clássico, seguindo farmacopeia brasileira (2011).

Figura 11 – Frascos de medicação homeopática



Fonte: Arquivo pessoal (2020)

5.4 Análises estatísticas

5.4.1 Análise primária

Inicialmente, os dados foram analisados do ponto de vista de sua natureza de distribuição e critérios de normalidade. Para tanto, utilizou-se das seguintes análises: homogeneidade da variância ou homocedasticidade/ heterocedasticidade (teste de Levene); se a distribuição dos dados seguem ou um padrão simétrico (teste de Skewness), a altura e a nitidez do pico central em relação a uma curva de sino padrão (teste de Kurtosis) e, finalmente, o teste de normalidade (Shapiro-Wilk). Os resultados da homogeneidade da variância estão dispostos na Tabela 3, enquanto os demais estão dispostos na Tabela 4.

Em resumo, pode-se verificar que ao se comparar os períodos, a variância apresenta forte tendência à homogeneidade, com raros casos de violação. Em outras palavras, pode-se dizer que as variâncias mensuradas ao longo de cada uma das avaliações, e para cada uma das variáveis, não apresentam diferenças significativas. Por exemplo, a variância do número de plaquetas ao longo das avaliações não é estatisticamente diferente entre as mesmas.

Ao mesmo tempo, enquanto o teste de Skewness apontou que um número significativo de variáveis apresentaram uma desfiguração no padrão da distribuição (simetria), o teste de Kurtosis também apontou que, enquanto algumas variáveis tenderam a apresentar uma curva de distribuição mais afunilada (leptocúrtica), outras tenderam a apresentar uma curva mais achatada (platicúrtica). Sendo assim, o que se tem é uma amostra heterogênea no que se refere a atender ou não a suposições necessárias para que se conduza, ou não, uma análise baseada em testes paramétricos. Esse cenário heterogêneo também pode ser verificado ao se observar os gráficos "*Normal Q-Q Plot*" e "*Detrended Normal Q-Q Plot*" de cada uma das variáveis.

Apesar disso, se levarmos em conta apenas a homocedasticidade, que assume um papel relevante ao se considerar o tipo de tratamento estatístico, decidimos por conduzir uma análise estatística paramétrica.

Tabela 3 – Teste de Levene (com significância) para comparação de variâncias entre os períodos.

| Variáveis | Teste de Levene (p < 0,05 significa heterocedasticidade) | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------------------------------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| | 1ª vs 2ª Avaliação | | 1ª vs 3ª Avaliação | | 1ª vs 4ª Avaliação | | 2ª vs 3ª Avaliação | | 2ª vs 4ª Avaliação | | 3ª vs 4ª Avaliação | |
| | F | Sig. | F | Sig. | F | Sig. | F | Sig. | F | Sig. | F | Sig. |
| Hematócrito | 0,072 | 0,790 | 0,578 | 0,450 | 0,338 | 0,563 | 1,040 | 0,312 | 0,705 | 0,405 | 0,027 | 0,869 |
| Hemoglobina | 0,017 | 0,898 | 0,076 | 0,784 | 0,345 | 0,559 | 0,160 | 0,690 | 0,484 | 0,489 | 0,113 | 0,737 |
| Eritrócitos | 0,061 | 0,806 | 0,152 | 0,697 | 0,063 | 0,802 | 0,427 | 0,516 | 0,245 | 0,623 | 0,014 | 0,905 |
| VCM | 2,215 | 0,142 | 0,475 | 0,493 | 0,403 | 0,528 | 0,531 | 0,469 | 0,446 | 0,507 | 0,000 | 0,998 |
| HCM | 0,065 | 0,800 | 0,134 | 0,716 | 0,076 | 0,784 | 0,303 | 0,584 | 0,001 | 0,975 | 0,322 | 0,573 |
| CHCM | 0,373 | 0,544 | 0,005 | 0,946 | 0,103 | 0,749 | 0,167 | 0,684 | 0,125 | 0,725 | 0,058 | 0,811 |
| Plaquetas | 0,137 | 0,712 | 0,133 | 0,716 | 0,009 | 0,924 | 0,000 | 0,985 | 0,207 | 0,651 | 0,206 | 0,651 |
| Leucócitos | 0,080 | 0,779 | 0,138 | 0,711 | 1,565 | 0,216 | 0,363 | 0,549 | 2,069 | 0,156 | 0,613 | 0,436 |
| Neutrófilos | 0,071 | 0,791 | 0,124 | 0,725 | 0,064 | 0,801 | 0,003 | 0,957 | 0,000 | 0,985 | 0,006 | 0,939 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Linfócitos | 0,026 | 0,873 | 0,010 | 0,921 | 0,050 | 0,824 | 0,004 | 0,948 | 0,002 | 0,964 | 0,014 | 0,906 |
| Monócitos | 1,062 | 0,307 | 0,243 | 0,623 | 0,031 | 0,862 | 0,237 | 0,628 | 0,958 | 0,332 | 0,135 | 0,714 |
| Eosinófilos | 1,043 | 0,311 | 0,076 | 0,784 | 1,214 | 0,275 | 0,998 | 0,322 | 0,052 | 0,820 | 1,418 | 0,238 |
| Ureia | 1,562 | 0,216 | 3,783 | 0,056 | 1,589 | 0,212 | 0,483 | 0,489 | 0,069 | 0,793 | 0,104 | 0,748 |
| Creatinina | 4,547 | 0,037* | 0,173 | 0,679 | 3,301 | 0,074 | 3,471 | 0,067 | 0,162 | 0,688 | 2,286 | 0,135 |
| FA | 2,816 | 0,098 | 4,022 | 0,049* | 3,997 | 0,050* | 0,448 | 0,506 | 1,288 | 0,261 | 0,700 | 0,406 |
| ALT | 0,516 | 0,475 | 4,638 | 0,035* | 2,395 | 0,127 | 3,944 | 0,051 | 1,752 | 0,190 | 0,650 | 0,423 |
| HT Capilar | 0,148 | 0,701 | 2,168 | 0,146 | 1,384 | 0,244 | 0,867 | 0,355 | 0,498 | 0,483 | 0,029 | 0,866 |
| PPT | 0,144 | 0,706 | 0,034 | 0,854 | 0,385 | 0,537 | 0,016 | 0,901 | 0,050 | 0,823 | 0,107 | 0,745 |
| Glicemia | 6,485 | 0,013* | 0,420 | 0,519 | 3,472 | 0,067 | 3,583 | 0,063 | 0,007 | 0,933 | 1,906 | 0,172 |

Tabela 4 – Testes Simetria (Skewness), tipo de curva (Kurtosis) e normalidade (Shapiro-Wilk).

| Variáveis | Válidos | Ausentes | Skewness [erro padrão] | [Kurtosis [erro padrão] | Shapiro-Wilk [sig] | Distribuição |
|---------------|---------|----------|------------------------|-------------------------|--------------------|--------------|
| Hematócrito_1 | 33 | 1 | -1,178 [0,409] | 1,280 [0,798] | 0,899 [0,005] | NP |
| Hematócrito_2 | 30 | 4 | -0,942 [0,427] | 0,510 [0,833] | 0,925 [0,035] | NP |
| Hematócrito_3 | 34 | 0 | -0,840 [0,403] | -0,390 [0,788] | 0,888 [0,002] | NP |
| Hematócrito_4 | 32 | 2 | -0,958 [0,414] | 0,220 [0,809] | 0,911 [0,012] | NP |
| Hemoglobina_1 | 33 | 1 | -1,074 [0,409] | 0,750 [0,798] | 0,909 [0,009] | NP |
| Hemoglobina_2 | 30 | 4 | -0,981 [0,427] | 0,770 [0,833] | 0,932 [0,055] | P |
| Hemoglobina_3 | 34 | 0 | -0,907 [0,403] | -0,040 [0,788] | 0,908 [0,007] | NP |
| Hemoglobina_4 | 32 | 2 | -0,975 [0,414] | 0,350 [0,809] | 0,913 [0,013] | NP |
| Eritrócitos_1 | 33 | 1 | -1,206 [0,409] | 1,800 [0,798] | 0,912 [0,011] | NP |
| Eritrócitos_2 | 30 | 4 | -0,454 [0,427] | -0,330 [0,833] | 0,954 [0,214] | P |
| Eritrócitos_3 | 34 | 0 | -0,661 [0,403] | -0,440 [0,788] | 0,923 [0,019] | NP |
| Eritrócitos_4 | 32 | 2 | -0,783 [0,414] | 0,420 [0,809] | 0,946 [0,113] | P |
| VCM_1 | 33 | 1 | -0,511 [0,409] | -0,100 [0,798] | 0,972 [0,549] | P |
| VCM_2 | 30 | 4 | -0,839 [0,427] | 1,180 [0,833] | 0,953 [0,198] | P |
| VCM_3 | 34 | 0 | -0,716 [0,403] | 0,720 [0,788] | 0,952 [0,141] | P |
| VCM_4 | 32 | 2 | -1,387 [0,414] | 2,600 [0,809] | 0,897 [0,005] | NP |
| HCM_1 | 33 | 1 | -1,362 [0,409] | 2,460 [0,798] | 0,901 [0,005] | NP |
| HCM_2 | 30 | 4 | -1,269 [0,427] | 3,140 [0,833] | 0,924 [0,035] | NP |
| HCM_3 | 34 | 0 | 0,868 [0,403] | 5,980 [0,788] | 0,864 [0] | NP |
| HCM_4 | 32 | 2 | -2,098 [0,414] | 5,970 [0,809] | 0,813 [0] | NP |
| CHCM_1 | 33 | 1 | 0,222 [0,409] | 0,750 [0,798] | 0,978 [0,726] | P |
| CHCM_2 | 30 | 4 | -0,405 [0,427] | 2,290 [0,833] | 0,928 [0,044] | NP |
| CHCM_3 | 34 | 0 | 4,299 [0,403] | 22,890 [0,788] | 0,532 [0] | NP |
| CHCM_4 | 32 | 2 | -0,520 [0,414] | 0,620 [0,809] | 0,974 [0,619] | P |
| Plaquetas_1 | 33 | 1 | 0,147 [0,409] | 0,260 [0,798] | 0,990 [0,988] | P |
| Plaquetas_2 | 30 | 4 | -0,645 [0,427] | 0,040 [0,833] | 0,957 [0,261] | P |
| Plaquetas_3 | 34 | 0 | 0,298 [0,403] | 0,340 [0,788] | 0,977 [0,666] | P |
| Plaquetas_4 | 32 | 2 | 0,508 [0,414] | 0,310 [0,809] | 0,964 [0,345] | P |
| Leucócitos_1 | 33 | 1 | 0,223 [0,409] | 1,670 [0,798] | 0,956 [0,202] | P |
| Leucócitos_2 | 30 | 4 | 2,337 [0,427] | 7,400 [0,833] | 0,774 [0] | NP |
| Leucócitos_3 | 34 | 0 | 1,734 [0,403] | 3,930 [0,788] | 0,857 [0] | NP |
| Leucócitos_4 | 32 | 2 | 1,126 [0,414] | 0,680 [0,809] | 0,891 [0,003] | NP |
| Neutrófilos_1 | 33 | 1 | -0,592 [0,409] | 0,790 [0,798] | 0,955 [0,191] | P |
| Neutrófilos_2 | 30 | 4 | -1,831 [0,427] | 5,170 [0,833] | 0,851 [0] | NP |
| Neutrófilos_3 | 34 | 0 | -1,426 [0,403] | 4,520 [0,788] | 0,891 [0,002] | NP |
| Neutrófilos_4 | 32 | 2 | -1,216 [0,414] | 4,220 [0,809] | 0,903 [0,007] | NP |
| Linfócitos_1 | 33 | 1 | 1,047 [0,409] | 2,520 [0,798] | 0,926 [0,027] | NP |
| Linfócitos_2 | 30 | 4 | 1,986 [0,427] | 6,530 [0,833] | 0,843 [0] | NP |

| | | | | | | |
|---------------|----|---|----------------|----------------|---------------|----|
| Linfócitos_3 | 34 | 0 | 1,499 [0,403] | 4,780 [0,788] | 0,900 [0,004] | NP |
| Linfócitos_4 | 32 | 2 | 1,398 [0,414] | 4,770 [0,809] | 0,892 [0,003] | NP |
| Monócitos_1 | 33 | 1 | 0,593 [0,409] | -0,490 [0,798] | 0,929 [0,033] | NP |
| Monócitos_2 | 30 | 4 | 0,188 [0,427] | -0,700 [0,833] | 0,956 [0,237] | P |
| Monócitos_3 | 34 | 0 | 0,775 [0,403] | 0,240 [0,788] | 0,928 [0,026] | NP |
| Monócitos_4 | 32 | 2 | 0,358 [0,414] | -1,080 [0,809] | 0,916 [0,016] | NP |
| Eosinófilos_1 | 33 | 1 | 0,734 [0,409] | 0,980 [0,798] | 0,787 [0] | NP |
| Eosinófilos_2 | 30 | 4 | 0,919 [0,427] | 1,790 [0,833] | 0,836 [0] | NP |
| Eosinófilos_3 | 34 | 0 | 0,829 [0,403] | -0,220 [0,788] | 0,718 [0] | NP |
| Eosinófilos_4 | 32 | 2 | 0,582 [0,414] | -0,900 [0,809] | 0,773 [0] | NP |
| Ureia_1 | 34 | 0 | 0,454 [0,403] | 0,160 [0,788] | 0,961 [0,267] | P |
| Ureia_2 | 34 | 0 | 0,678 [0,403] | 0,040 [0,788] | 0,939 [0,057] | P |
| Ureia_3 | 34 | 0 | 1,045 [0,403] | 0,690 [0,788] | 0,907 [0,006] | NP |
| Ureia_4 | 34 | 0 | 2,509 [0,403] | 8,360 [0,788] | 0,759 [0] | NP |
| Creatinina_1 | 34 | 0 | 0,417 [0,403] | -0,260 [0,788] | 0,964 [0,318] | P |
| Creatinina_2 | 34 | 0 | 0,358 [0,403] | -0,310 [0,788] | 0,948 [0,105] | P |
| Creatinina_3 | 34 | 0 | -0,211 [0,403] | -0,420 [0,788] | 0,968 [0,418] | P |
| Creatinina_4 | 34 | 0 | -0,350 [0,403] | 0,250 [0,788] | 0,945 [0,089] | P |
| FA_1 | 34 | 0 | 0,739 [0,403] | -0,360 [0,788] | 0,923 [0,02] | NP |
| FA_2 | 34 | 0 | 5,200 [0,403] | 28,880 [0,788] | 0,386 [0] | NP |
| FA_3 | 34 | 0 | 3,466 [0,403] | 15,400 [0,788] | 0,654 [0] | NP |
| FA_4 | 34 | 0 | 1,464 [0,403] | 1,630 [0,788] | 0,839 [0] | NP |
| ALT_1 | 34 | 0 | 0,820 [0,403] | 0,400 [0,788] | 0,939 [0,056] | P |
| ALT_2 | 34 | 0 | 0,207 [0,403] | -1,170 [0,788] | 0,931 [0,032] | NP |
| ALT_3 | 34 | 0 | 3,401 [0,403] | 11,580 [0,788] | 0,519 [0] | NP |
| ALT_4 | 34 | 0 | 3,996 [0,403] | 19,200 [0,788] | 0,572 [0] | NP |
| HT_capilar_1 | 33 | 1 | -0,234 [0,409] | -0,480 [0,798] | 0,968 [0,427] | P |
| HT_capilar_2 | 31 | 3 | -0,933 [0,421] | 0,610 [0,821] | 0,915 [0,017] | NP |
| HT_capilar_3 | 34 | 0 | -0,588 [0,403] | -0,610 [0,788] | 0,936 [0,046] | NP |
| HT_capilar_4 | 32 | 2 | -0,717 [0,414] | -0,290 [0,809] | 0,917 [0,016] | NP |
| PPT_1 | 33 | 1 | -0,021 [0,409] | 0,900 [0,798] | 0,956 [0,203] | P |
| PPT_2 | 31 | 3 | 1,116 [0,421] | 2,570 [0,821] | 0,892 [0,004] | NP |
| PPT_3 | 34 | 0 | 1,880 [0,403] | 5,900 [0,788] | 0,798 [0] | NP |
| PPT_4 | 32 | 2 | 1,229 [0,414] | 4,730 [0,809] | 0,891 [0,003] | NP |
| Glicemia_1 | 34 | 0 | 0,862 [0,403] | 1,020 [0,788] | 0,936 [0,046] | NP |
| Glicemia_2 | 34 | 0 | 0,394 [0,403] | -0,870 [0,788] | 0,949 [0,111] | P |
| Glicemia_3 | 34 | 0 | 0,909 [0,403] | 1,580 [0,788] | 0,948 [0,104] | P |
| Glicemia_4 | 34 | 0 | 1,039 [0,403] | 3,040 [0,788] | 0,888 [0,002] | NP |

_1: primeira avaliação; _2: segunda avaliação; _3: terceira avaliação; _4: quarta avaliação; NP: não paramétrica; P: paramétrica

5.4.2 Tratamento estatístico

Esse é um estudo primário em função de sua originalidade longitudinal e de natureza intervencional. Contou com uma amostra de 34 animais, o que em teoria, atende ao “teorema do limite central”, que tem por definição o estudo do comportamento da soma das variáveis aleatórias, quando o número de adendos aumenta, garantindo sua convergência para uma distribuição normal em condições gerais (ALVARADO & BATANERO, 2008). Além disso, o princípio de homocedasticidade foi atendido quase que por regra (Tabela 3). Considerando-se esse cenário, o tratamento estatístico seguiu com a utilização de testes paramétricos, que incluiu o teste-t de Student para amostras independentes (quando na comparação de 2 grupos) ou o teste ANOVA quando na comparação de 3 ou mais grupos. O teste Pos-Hoc utilizado quando na comparação de 3 ou mais grupos foi de Bonferroni para

amostras com variância iguais ou similares. O teste-t de Student de amostras pareadas foi utilizado para se comparar os períodos [1ª avaliação (*baseline*), 2ª, 3ª e 4ª avaliações].

Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS versão 25.0.

5.4.3 Alteração de status imunológico

Nessa segunda parte da análise, investigou-se como algumas variáveis se comportaram ao longo das reavaliações. São elas: série vermelha (Hematócrito, Hemoglobina e Eritrócitos) e série branca (Linfócitos, Neutrófilos e Leucócitos). Cada um dos indivíduos tiveram os valores das variáveis acima citadas nomeados como: abaixo dos valores de referência, dentro dos valores de referência e acima dos valores de referência. Feita essa classificação, e isso foi feito para cada uma das seis variáveis citadas anteriormente, destacou-se aqueles que mudaram seu status, ou seja, transitaram, em algum momento do estudo, entre abaixo, dentro e acima dos valores de referência. Essa abordagem pode ser melhor visualizada nos Gráficos 1 a 6. Indivíduos não representados nos gráficos são os que não transitaram em nenhum momento ao longo do estudo.

De antemão, é possível antecipar que o número de indivíduos que estavam abaixo, dentro e acima dos valores de referência não mudou de forma significativa (teste-t de Student de amostras pareadas – $p > 0,05$) ao se utilizar a primeira avaliação (*baseline*) como referência. Ou seja, não houve um número significativo de indivíduos que transitaram de um grupo para outro.

6 RESULTADOS

Inicialmente, a mostra de 34 animais foi agrupada de acordo com o número de mensurações. Nesse cenário, as amostras foram comparadas entre si (1ª, 2ª, 3ª e 4ª avaliações). Nessa abordagem foram verificadas quais das variáveis diferenciaram-se entre elas. Esses resultados podem ser verificados na Tabela 5.

O teste Post-Hoc apontou haver diferenças nas seguintes variáveis: Nos eosinófilos a 1ª avaliação diferenciou-se da terceira ($p < 0,001$) e quarta ($p = 0,020$) avaliações; e a segunda avaliação diferenciou-se da terceira ($p = 0,011$). Em relação à creatinina, a diferença localizou-se entre a primeira e a segunda avaliações ($p = 0,039$).

Tabela 5 – Análise descritiva e comparativa de todas as variáveis disponíveis

| Variáveis | Média ± Desvio padrão | Min. | Max. | 95% ICM | | P= |
|---------------|----------------------------|----------|-----------|-------------|-------------|-------|
| | | | | Inferior | Superior | |
| Hematócrito_1 | 44,7576 ± 7,87810 | 21,00 | 56,00 | 41,9641 | 47,5510 | 0,957 |
| Hematócrito_2 | 44,6667 ± 7,53536 | 25,00 | 55,00 | 41,8529 | 47,4804 | |
| Hematócrito_3 | 44,7353 ± 8,64558 | 27,00 | 57,00 | 41,7187 | 47,7519 | |
| Hematócrito_4 | 45,6563 ± 8,50279 | 25,00 | 58,00 | 42,5907 | 48,7218 | |
| Hemoglobina_1 | 16,6112 ± 3,11698 | 7,90 | 20,80 | 15,5060 | 17,7164 | 0,972 |
| Hemoglobina_2 | 16,8700 ± 3,09071 | 8,50 | 21,20 | 15,7159 | 18,0241 | |
| Hemoglobina_3 | 16,8912 ± 3,16030 | 9,30 | 21,20 | 15,7885 | 17,9939 | |
| Hemoglobina_4 | 16,9656 ± 3,37387 | 8,40 | 21,80 | 15,7492 | 18,1820 | |
| Eritrócitos_1 | 6,7739 ± 1,16045 | 3,09 | 8,45 | 6,3625 | 7,1854 | 0,981 |
| Eritrócitos_2 | 6,7547 ± 1,09247 | 4,45 | 8,60 | 6,3467 | 7,1626 | |
| Eritrócitos_3 | 6,7694 ± 1,18704 | 4,23 | 8,87 | 6,3552 | 7,1836 | |
| Eritrócitos_4 | 6,8647 ± 1,21157 | 3,89 | 9,12 | 6,4279 | 7,3015 | |
| VCM_1 | 0,6616 ± 0,0432 | 0,5508 | 0,7320 | 0,6462 | 0,6769 | 0,981 |
| VCM_2 | 0,6606 ± 0,0333 | 0,5618 | 0,7114 | 0,6482 | 0,6731 | |
| VCM_3 | 0,6592 ± 0,0403 | 0,5600 | 0,7300 | 0,6451 | 0,6732 | |
| VCM_4 | 0,6648 ± 0,0424 | 0,5274 | 0,7203 | 0,6495 | 0,6801 | |
| HCM_1 | 0,2451 ± 0,0174 | 0,1876 | 0,2684 | 0,2389 | 0,2512 | 0,740 |
| HCM_2 | 0,2490 ± 0,0174 | 0,1910 | 0,2796 | 0,2425 | 0,2555 | |
| HCM_3 | 0,2496 ± 0,0218 | 0,1929 | 0,3310 | 0,2420 | 0,2572 | |
| HCM_4 | 0,2465 ± 0,0183 | 0,1772 | 0,2684 | 0,2398 | 0,2531 | |
| CHCM_1 | 0,0037 ± 0,0001 | 0,0034 | 0,0041 | 0,0037 | 0,0038 | 0,107 |
| CHCM_2 | 0,0038 ± 0,0001 | 0,0034 | 0,0041 | 0,0037 | 0,0038 | |
| CHCM_3 | 0,0038 ± 0,0002 | 0,0034 | 0,0050 | 0,0037 | 0,0039 | |
| CHCM_4 | 0,0037 ± 0,0001 | 0,0034 | 0,0039 | 0,0037 | 0,0038 | |
| Plaquetas_1 | 267030,3030 ± 100841,60998 | 47000,00 | 513000,00 | 231273,4229 | 302787,1831 | 0,669 |
| Plaquetas_2 | 294366,6667 ± 88174,38964 | 70000,00 | 422000,00 | 261441,8085 | 327291,5249 | |
| Plaquetas_3 | 285705,8824 ± 88815,61745 | 94000,00 | 503000,00 | 254716,6484 | 316695,1163 | |
| Plaquetas_4 | 273000,0000 ± 105169,90861 | 94000,00 | 533000,00 | 235082,2045 | 310917,7955 | |
| Leucócitos_1 | 12548,4848 ± 3961,70112 | 2000,00 | 23000,00 | 11143,7267 | 13953,2430 | 0,725 |
| Leucócitos_2 | 12770,0000 ± 3949,43470 | 8800,00 | 28300,00 | 11295,2568 | 14244,7432 | |
| Leucócitos_3 | 13520,5882 ± 4606,04211 | 7000,00 | 29400,00 | 11913,4642 | 15127,7123 | |
| Leucócitos_4 | 13537,5000 ± 4934,13064 | 7000,00 | 25700,00 | 11758,5562 | 15316,4438 | |
| Neutrófilos_1 | 72,1818 ± 7,53514 | 50,00 | 85,00 | 69,5100 | 74,8537 | 0,427 |
| Neutrófilos_2 | 72,7000 ± 8,90234 | 40,00 | 86,00 | 69,3758 | 76,0242 | |
| Neutrófilos_3 | 74,0882 ± 8,60362 | 42,00 | 88,00 | 71,0863 | 77,0902 | |
| Neutrófilos_4 | 75,3750 ± 8,72427 | 44,00 | 91,00 | 72,2296 | 78,5204 | |

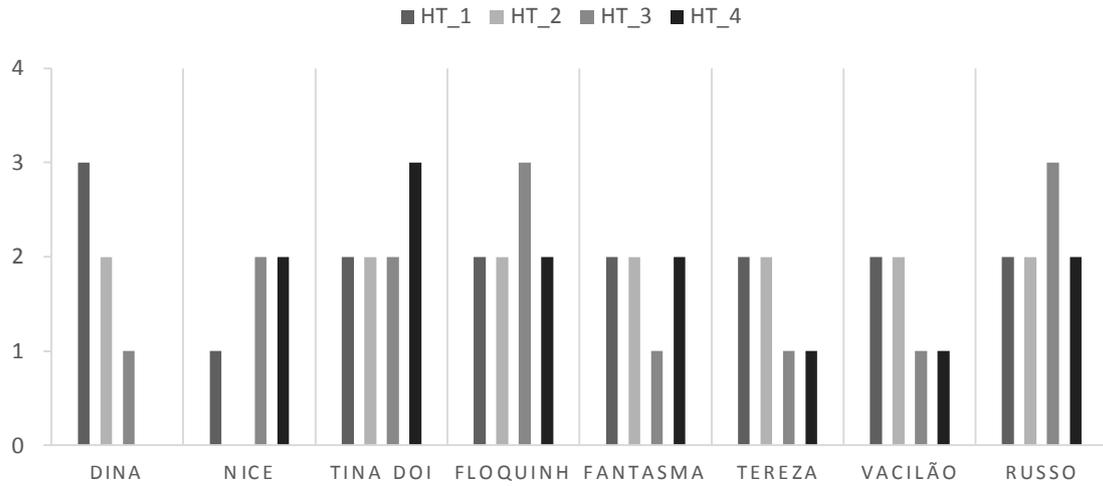
| | | | | | | |
|---------------|----------------------|--------|---------|----------|----------|---------|
| Linfócitos_1 | 19,3030 ± 7,94703 | 8,00 | 46,00 | 16,4851 | 22,1209 | |
| Linfócitos_2 | 18,6667 ± 8,94170 | 6,00 | 53,00 | 15,3278 | 22,0056 | 0,815 |
| Linfócitos_3 | 18,2059 ± 8,49877 | 4,00 | 50,00 | 15,2405 | 21,1712 | |
| Linfócitos_4 | 17,3125 ± 8,61521 | 4,00 | 49,00 | 14,2064 | 20,4186 | |
| Monócitos_1 | 7,2727 ± 2,22588 | 4,00 | 12,00 | 6,4835 | 8,0620 | |
| Monócitos_2 | 7,5333 ± 1,85199 | 4,00 | 11,00 | 6,8418 | 8,2249 | 0,474 |
| Monócitos_3 | 7,2059 ± 2,12887 | 4,00 | 13,00 | 6,4631 | 7,9487 | |
| Monócitos_4 | 6,7188 ± 2,05150 | 4,00 | 11,00 | 5,9791 | 7,4584 | |
| Eosinófilos_1 | 1,2424 ± 0,70844 | 0,00 | 3,00 | 0,9912 | 1,4936 | |
| Eosinófilos_2 | 1,1000 ± 0,92289 | 0,00 | 4,00 | 0,7554 | 1,4446 | <0,001* |
| Eosinófilos_3 | 0,5000 ± 0,61546 | 0,00 | 2,00 | 0,2853 | 0,7147 | |
| Eosinófilos_4 | 0,6875 ± 0,73780 | 0,00 | 2,00 | 0,4215 | 0,9535 | |
| Uréia_1 | 34,1912 ± 11,42797 | 14,20 | 64,40 | 30,2038 | 38,1786 | |
| Uréia_2 | 36,8176 ± 14,87820 | 11,20 | 70,70 | 31,6264 | 42,0089 | 0,465 |
| Uréia_3 | 39,9265 ± 16,81838 | 12,30 | 82,20 | 34,0583 | 45,7947 | |
| Uréia_4 | 38,5118 ± 18,17375 | 18,40 | 114,00 | 32,1706 | 44,8529 | |
| Creatinina_1 | 1,0618 ± 0,28179 | 0,50 | 1,70 | 0,9634 | 1,1601 | |
| Creatinina_2 | 0,8882 ± 0,18711 | 0,50 | 1,30 | 0,8230 | 0,9535 | 0,020* |
| Creatinina_3 | 0,9765 ± 0,25472 | 0,40 | 1,40 | 0,8876 | 1,0653 | |
| Creatinina_4 | 0,9353 ± 0,19677 | 0,40 | 1,30 | 0,8666 | 1,0039 | |
| FA_1 | 77,2765 ± 33,15103 | 30,20 | 151,00 | 65,7095 | 88,8434 | |
| FA_2 | 106,7912 ± 165,07219 | 20,10 | 1007,00 | 49,1948 | 164,3876 | 0,650 |
| FA_3 | 97,8529 ± 85,46278 | 25,00 | 503,00 | 68,0336 | 127,6723 | |
| FA_4 | 96,8941 ± 52,63993 | 37,70 | 251,60 | 78,5272 | 115,2611 | |
| ALT_1 | 47,9706 ± 14,83747 | 27,00 | 89,00 | 42,7935 | 53,1476 | |
| ALT_2 | 52,4412 ± 15,27563 | 28,00 | 79,00 | 47,1113 | 57,7711 | 0,226 |
| ALT_3 | 65,0588 ± 53,81840 | 34,00 | 279,00 | 46,2807 | 83,8370 | |
| ALT_4 | 57,0882 ± 39,79673 | 17,00 | 255,00 | 43,2025 | 70,9740 | |
| HT_capilar_1 | 46,63636 ± 6,239081 | 35,000 | 59,000 | 44,42408 | 48,84865 | |
| HT_capilar_2 | 45,77419 ± 7,135403 | 28,000 | 55,000 | 43,15691 | 48,39148 | 0,100 |
| HT_capilar_3 | 44,58824 ± 7,663837 | 28,000 | 56,000 | 41,91420 | 47,26227 | |
| HT_capilar_4 | 45,25000 ± 7,824692 | 30,000 | 57,000 | 42,42890 | 48,07110 | |
| PPT_1 | 7,31515 ± 0,795346 | 5,200 | 9,200 | 7,03313 | 7,59717 | |
| PPT_2 | 7,33871 ± 0,958011 | 5,400 | 10,000 | 6,98731 | 7,69011 | 0,153 |
| PPT_3 | 7,11765 ± 1,065284 | 5,000 | 11,000 | 6,74595 | 7,48934 | |
| PPT_4 | 7,33125 ± 1,025619 | 5,000 | 11,000 | 6,96147 | 7,70103 | |
| Glicemia_1 | 66,32353 ± 8,074354 | 52,000 | 87,000 | 63,50625 | 69,14080 | |
| Glicemia_2 | 66,23529 ± 11,898711 | 48,000 | 89,000 | 62,08364 | 70,38695 | 0,926 |
| Glicemia_3 | 65,85294 ± 9,015584 | 51,000 | 94,000 | 62,70726 | 68,99863 | |
| Glicemia_4 | 67,55882 ± 13,845886 | 34,000 | 109,000 | 62,72777 | 72,38988 | |

_1: primeira avaliação; _2: segunda avaliação; _3: terceira avaliação; _4: quarta avaliação;

Em seguida os gráficos (Gráficos 1-6), demonstram a oscilação de alguns animais e parâmetros durante as coletas, sendo as representações na vertical: 1 abaixo do valor de referência, 2 dentro do valor de referência e 3 acima do valor de referência, sem barra é amostra coagulada, no decorrer das 4 coletas.

No hematócrito, 23,5% dos animais oscilaram entre as coletas, na hemoglobina 44,1% dos animais oscilaram, nos eritrócitos 23,5%, nos Leucócitos, 23,5%, nos neutrófilos, 29,4%, e nos linfócitos 20,5% dos animais oscilaram.

Gráfico 1 – Indivíduos que oscilaram na variável hematócrito ao longo do estudo



1 abaixo do valor de referência, 2 dentro do valor de referência e 3 acima do valor de referência, sem barra é amostra coagulada.

Gráfico 2 – Indivíduos que oscilaram na variável hemoglobina ao longo do estudo

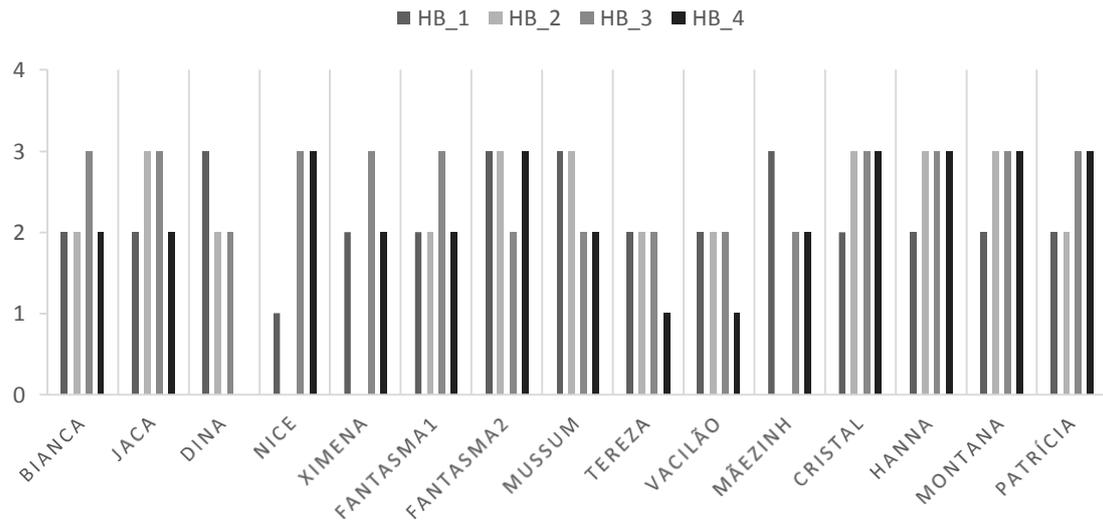


Gráfico 3 – Indivíduos que oscilaram na variável eritrócitos ao longo do estudo

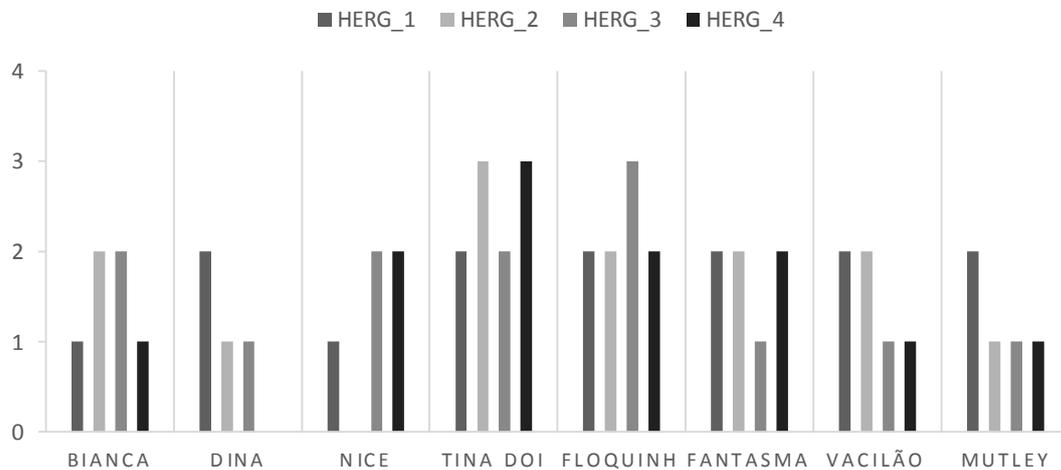


Gráfico 4 – Indivíduos que oscilaram na variável leucócitos ao longo do estudo

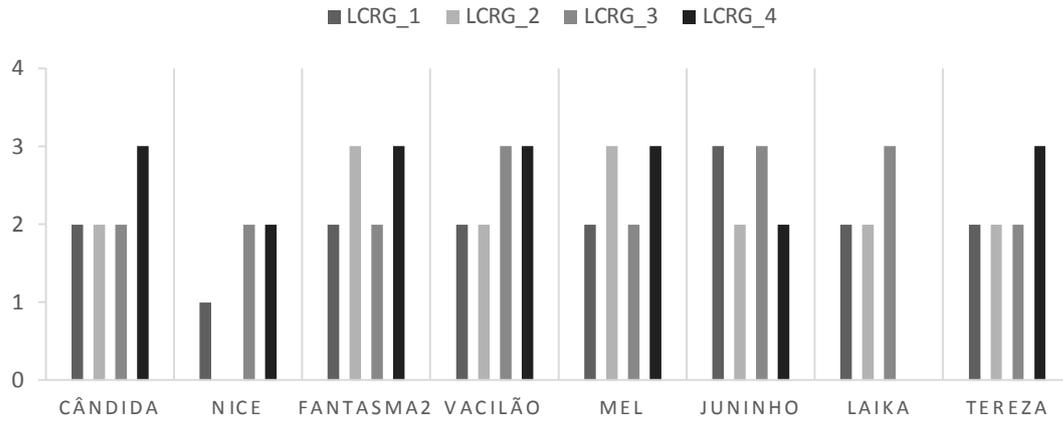


Gráfico 5 – Indivíduos que oscilaram na variável neutrófilos ao longo do estudo

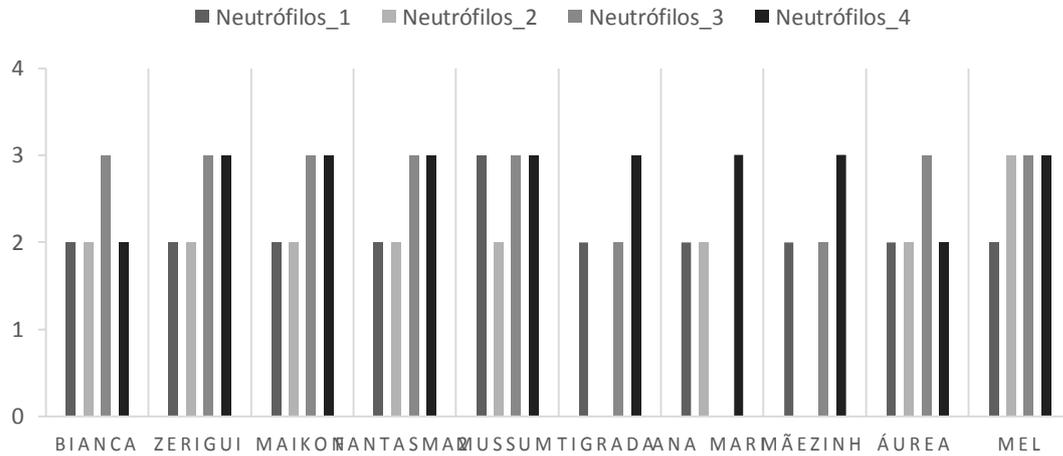
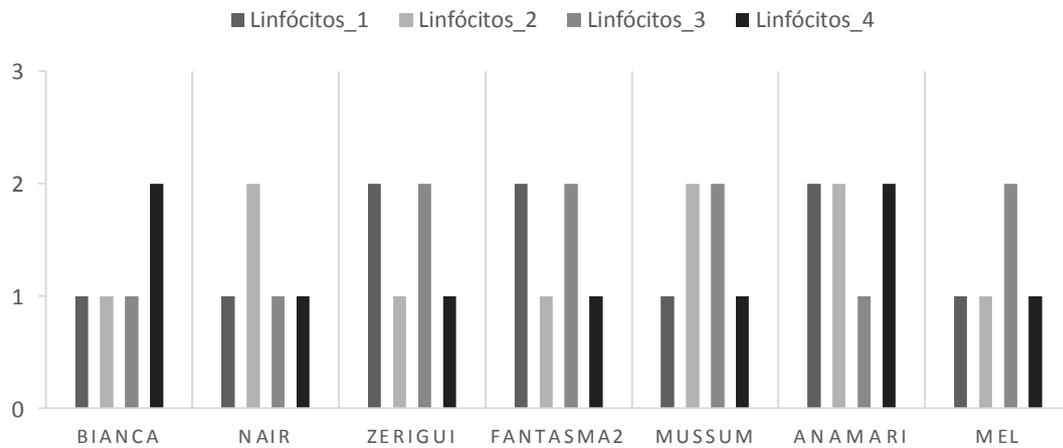


Gráfico 6 – Indivíduos que oscilaram na variável linfócitos ao longo do estudo



7 DISCUSSÃO

Sabemos que com o desenvolvimento da medicina veterinária e o fato dos pets passarem a ser membros da família, os mesmos passaram a ter uma maior expectativa de vida, aumentando a quantidade de animais senescentes. O que também traz um crescimento no interesse pelo estudo da geriatria (GOMES, 2016), sendo essa especialidade, o ramo que estuda as alterações da senilidade, ou seja, o acúmulo das alterações corporais fisiológicas ou não, até a morte (GOMES, 2016; FORTNEY, 2008). Bello e colaboradores (2017) quando avaliaram cães pela idade, consideraram jovens os animais abaixo de 1 ano, adultos entre 1 e 8 anos e idosos acima de 8 anos. Neste estudo esta classificação foi respeitada ao considerar os animais idosos.

Após oito anos de idade considera-se que os cães devem ser monitorados periodicamente, com exames regulares, possibilitando o diagnóstico de possíveis doenças e tratamentos adequados, sempre pensando em qualidade de vida (GOMES, 2016). Outro ponto que deve ser explorado é a forma de interpretação de exames de animais idosos. Exames laboratoriais podem auxiliar no monitoramento e no diagnóstico de doenças (BELLO *et al.*, 2017).

Os animais do presente estudo apresentaram em sua grande maioria valores de hemácias $5,5 - 8,5 \times 10^6 / \mu\text{l}$ hemoglobina 12 – 18g/dl, hematócrito 37 – 55%, dentro dos parâmetros normais utilizados como referência (TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012; AGUIAR, 2010) Entretanto Gomes (2016), ao avaliar o perfil hematológico de cães entre 8 e 15 anos, observou que em média 30% dos cães estavam abaixo dos valores de referência para os parâmetros de hemácias, hematócrito e hemoglobina. E Gomes (2016) verificou a relação entre idade, anemia e deficiência da medula óssea em produção de células, podendo essa anemia ser classificada em regenerativa ou arregenerativa.

A anemia regenerativa pode ser causada por uma hemorragia ou hemólise e neste quadro existe uma resposta da medula óssea com presença de eritrócitos imaturos no sangue. Na anemia arregenerativa, a resposta da medula óssea é ineficaz ou inadequada (GORENSTEIN *et al.*, 2019; BELLO *et al.*, 2017; AGUIAR, 2010).

Animais com idades avançadas podem apresentar a redução gradual de todas as atividades fisiológicas, o que acaba reduzindo a funcionalidade dos órgãos (TEIXEIRA, 2013). Alimentação inadequada, alterações climáticas, são alguns dos fatores que podem afetar negativamente e acelerar as mudanças na estrutura e função de diferentes tecidos e órgãos (GOMES, 2016).

A interpretação das contagens de leucócitos do sangue auxiliam no diagnóstico de possíveis disfunções apresentadas pelo animal. Os leucogramas sequenciais são ainda úteis na monitorização de resposta à terapêutica instituída como por exemplo, no caso de processos infecciosos e/ou inflamatórios (AGUIAR, 2010). No presente estudo, após as análises e testes estatísticos das 4 coletas sanguíneas dos cães, encontramos médias de valores de leucócitos, neutrófilos, monócitos e linfócitos dentro dos padrões de referências para cães, mesmo os animais estando em idade considerada avançada (TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012; AGUIAR, 2010).

No presente estudo, estatisticamente os valores médios de eosinófilos diferenciaram-se entre a primeira e as demais coletas. A Eosinofilia se trata do aumento do número de eosinófilos, acima dos valores de referência (TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012; AGUIAR, 2010), o pode ocorrer em infecções parasitárias, como no caso de dirofilariose (LUNARDON *et al.*, 2016); distúrbios de hipersensibilidade como por exemplo: atopia (AGUIAR, 2010) e dermatite alérgica à picada de pulga (VASCONCELOS *et al.*, 2017). Os animais do presente estudo eram tratados periodicamente para endo e ectoparasitas, e sua alimentação permaneceu constante durante o período do experimento.

Os eosinófilos podem ter seus valores alterados em relação aos valores de referência, em casos de “leucograma de estresse”, com ocorrência de eosinopenia (NELSON & COUTO, 2015; AGUIAR, 2010; LAURINO, 2009). O leucograma de estresse é caracterizado por leucocitose, neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia (LAURINO, 2009). É importante saber interpretar as modificações dos parâmetros hematológicos causados pelo estresse, para evitar erros no diagnóstico de doenças. Neste estudo os cães do abrigo não apresentaram em seus exames, resultados que caracterizassem um quadro de leucograma de estresse.

Laurino (2009), coloca em sua revisão que acredita-se que um animal quando exposto a uma situação de estresse (excitação emocional), apresenta leucocitose

fisiológica, mediada por catecolaminas, porém se o animal estiver sob um estresse crônico, é esperado um quadro de leucograma de estresse. E em um animal idoso, ocorrem mudanças fisiológicas no organismo, que podem levar a essa quebra de homeostasia e capacidade de adaptação, causando o quadro de estresse.

Os eosinófilos estão presentes em respostas alérgicas e inflamatórias, podendo apresentar resultados de eosinofilia (AGUIAR, 2010). No início deste estudo alguns animais apresentavam pele heritematosa, com presença de crostas, superfícies alopecicas e com presença de prurido. Posteriormente a utilização das medicações, a pele destes animais mostrou-se com superfície menos heritematosa, com diminuição de crostas, repilagem de áreas alopecicas e redução de prurido, alterações estas que podem justificar a redução das médias dos valores de eosinófilos, quando comparados os valores da primeira coleta, com os valores das demais coletas.

Diversos estudos com o uso de medicações homeopáticas vêm sendo realizados no campo da medicina veterinária. Demonstrando uma melhora na qualidade de vida dos animais e com efeitos biológicos obtidos em seus modelos experimentais (MORAES *et al.*, 2020; PEDALINO *et al.*, 2004; KARABACAK *et al.*, 2015; MUTLU *et al.*, 2015; TUPE *et al.*, 2015; SANTANA *et al.*, 2014a; SANTANA *et al.*, 2014b; KOMISSARENKO, 2012; PATIL *et al.*, 2011; BONAMIN, 2007; WASSENHOVEN, 2007; TORRO, LARSSON & BONAMIN, 2004; FISHER & SCOTT, 2001).

Sabe-se que a homeopatia atua no patológico em um organismo, não causando interferências no que está em equilíbrio, tratando o indivíduo de forma global, sem causar efeitos colaterais, “Lei da semelhança” (MORAES *et al.*, 2020; LOPES *et al.*, 2019; SOUZA, 2002). Esta afirmativa pode explicar a não interferência dos medicamentos nos parâmetros que estavam dentro dos valores de referências esperados (TESSER *et al.*, 2016; THRALL *et al.*, 2012; AGUIAR, 2010).

Quando se pensa em animais idosos, é necessário entender que o envelhecimento pode provocar alterações progressivas e irreversíveis e esses animais raramente apresentam apenas uma doença, mas uma combinação de múltiplas doenças (ALENCAR, 2019), as altas diluições podem desta forma evitar efeitos indesejados (efeitos adversos), que possivelmente podem ocorrer com a administração das medicações alopatias.

Neste estudo em questão a diminuição do número de eosinófilos no decorrer da medicação pode ter como uma de suas justificativas o uso da *Avena sativa*, que tem como parte de suas atividades farmacológicas ser anti-inflamatória, cicatrizante e imunomoduladora (SINGH & BELKHEIR, 2012). E da *Echinacea angustifolia* que possui atividades anti-inflamatória e imunoestimulante (DEMARQUE *et al.*, 2009). Ainda temos o estudo de Rehman *et al.* (1999), que obteve como resultado de sua pesquisa com uso de *Echinacea* em ratos, o aumento de IgG.

Sabe-se que a eficácia dessas medicações vem sendo discutida em outros estudos científicos, como por exemplo no estudo de Felippelli & Valente (2009), que fizeram uso da medicação *Echinacea angustifolia* 12cH e *Ignatia* 12cH, incorporados às rações de leitões para avaliação da eficiência na profilaxia das afecções intestinais em leitões de 7 a 28 dias de idade. Mudanças significativas na atividade fagocítica durante os períodos de observação do estudo feito com *Echinacea* 12cH (MELCHART *et al.*, 1995). Outro estudo que fez o uso de *Echinacea* em camundongos, mas dessa vez junto com *Belladonna*, obteve como resultado a modulação da reação inflamatória peritoneal e ação citoprotetora sobre leucócitos (PEDALINO *et al.*, 2004). Estas pesquisas incentivaram o uso desta medicação no presente estudo.

O outro parâmetro que sofreu alteração foi a creatinina, que é usada como um biomarcador de função renal, é uma refletora da taxa de filtração glomerular, portanto quando se encontra em níveis elevados, reflete a deficiência do rim em executar as suas funções (TEIXEIRA, 2013). No presente estudo obteve-se como resultado a redução dos valores de creatina, o que pode ser interpretado como: um achado da pesquisa, pois com base na literatura atual das medicações homeopáticas usadas, não era um resultado esperado. Ou ainda pode-se interpretar com base na principal característica da homeopatia, a “lei da semelhança”, tendo as medicações homeopáticas utilizadas atuado onde não havia equilíbrio do organismo.

Os demais parâmetros não sofreram alterações que gerassem valores de significância dentro do estudo.

8 CONCLUSÃO

Os animais embora idosos, estavam com parâmetros hematológicos dentro das referências conhecidas em literatura para a espécie.

Os medicamentos *Avena sativa* e *Echinacea angustifolia*, diminuíram o valor de eosinófilos e da creatinina no decorrer das avaliações. Seriam necessários mais estudos, para que pudéssemos afirmar que os resultados foram por influência somente das medicações.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, F. G. P. L. **Hemograma no cão e contribuição para a sua caracterização no cão da Serra da estrela, variedade de pelo cumprido.** Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no Curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa – PT. 2010.
- ALENCAR, L. A. C. **Neoplasias em cães e gatos idosos e a importância do acompanhamento médico geriátrico: revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito final, para conclusão do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Cesmac. Maceió – AL. Jan 2019,
- ALMEIDA, S. M. H. **A relação entre o exame ecográfico e as alterações na concentração da enzima alanina aminotransferase e da fosfatase alcalina em animais de companhia.** Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária. Universidade de Lisboa. Lisboa-PT. 2019.
- ALVARADO H; BATANERO C. **Significado do teorema do limite central em livros didáticos de estatística e probabilidade da universidade.** Versão on-line ISSN 0718-0705. Viga. Pedagógico. vol.34 n.2 Valdivia 2008.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07052008000200001>
- ANGRIMANID. S. R.; BRITOM. M.; ABREUR. A.; ALMEIDAL. L.; NICHIM.; VANNUCCHIC. I. **Alterações hemodinâmicas na próstata e testículos de cães acometidos por hiperplasia prostática benigna e tratados com finasterida.** Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 14, n. 2, p. 61-61, 29 ago. 2016.
- ANJOS, D.S. *et al.* **Alterações hematológicas de cães naturalmente infectados por membros da família Anaplasmataceae diagnosticados pelo esfregaço de sangue periférico.** PUBVET, Londrina, V. 6, N. 20, Ed. 207, Art. 1386, 2012.
- ANVISA, **Farmacopéia homeopática brasileira.** 3ª ed, 2011. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf>.
- ARCILA, D. F. S. **Avaliação morfológica do concentrado autólogo de plaquetas de cão sob refrigeração e criopreservação em DMSO 6%.** Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte – MG. 2017.
- AUCOIN, D.P.; GOLDSTON, R.T.; AUTHEMENT, J. Drug therapy in the geriatric pet. In: GOLDSTON, R.T.; HOSKINS, J.D. **Geriatrics and gerontology of the dog and cat.** Philadelphia:WB Saunders, p.15-22, 1995. 426p.
- BELLO, B. S; MARTINS, C. E. N; MEDEIROS, F. D; FIALKOWSKI, M. M; POZZATTI, P. **Estudo de anemias e policitemias registradas em cães de Joenville/SC de 2015 a 2017.** <https://doi.org/10.31533/pubvet.v12n10a196.1-7>

BONAMIN, L. V. **Dados experimentais que fundamentam teorias interpretativas sobre ultradiluições.** Tributo a Madeleine Bastide. Cultura homeopática, São Paulo – SP, n. 21, p. 29-35, Out-Nov-Dez 2007.

BONAMIN, L. V. **Descobrimo como a homeopatia funciona.** Edição do autor, SBC. 70p. 2016. Disponível em: <<http://www.biodilutions.com>>.

CAIRO N. **Guia de Medicina Homeopática.** 25^a ed. 2020.

CONTI, A.; CORTOPASSI, S.R.G. **Considerações anestésicas em cães e gatos idosos.** Clínica Veterinária, n.59, p. 66-72, 2005.

DEMARQUE D; JOUANNY J; POITEVIN; JEAN Y. S. **Farmacologia & matéria médica homeopática.** 1 ed. 2009.

DENEZ, K. B. **Percepção dos usuários da clínica pública ou privada sobre a homeopatia e o acesso aos medicamentos homeopáticos.** Dissertação de mestrado apresentado ao programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis – SC. 2015.

DUFILHO R. **Fichas de matéria médica homeopática. O Piano Homeopático.** ISBN nº 85-7476-257-1. 2000.

FARIA P. F; ARAUJO F. D; SOTO-BLANCO B. **Glicemia em cães obesos e senis.** Acta Scientiae Veterinariae. 33(1): 47- 50, 2005.ISSN 1679-9216 (Online)

Farmacopeia Homeopática Brasileira, 3^a edição. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-homeopatica/arquivos/8048json-file-1>. Acesso em 14 de novembro de 2020.

FELIPPELLI G; VALENTE P. P. **Utilização de medicamentos homeopáticos Incorporados à ração de Leitões e avaliação da Incidência de afecções do 7° ao 28° dia de idade.** Nucleus Animalium, v.1, n.1, maio 2009.

FISHER, P.; SCOTT, D.L. **A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis.** Rheumatology; 40: 1052-1055.2001.

FIUZA, E. V. **Evolução do quadro hematológico de cães com gastroenterite hemorrágica.** Trabalho apresentado para universidade estadual de Londrina. Londrina – PR. 2019.

FORTNEY, W. D. **Geriatrics e Senilidade.** Apud HOSKINS, J.D..Geriatrics e gerontologia do cão e gato. 2ed. São Paulo – SP: Roca, 2008.

GOLDSTON, R. T.; HOSKINS, J. D. **Geriatrics e gerontologia do cão e do gato.** São Paulo – SP: Roca, 1999. 551 p.

GOMES T. A. **Avaliação do perfil clínico, hematológico e bioquímico de cães geriátricos.** Monografia apresentada ao curso de medicina veterinária da universidade estadual do Maranhão – UEMA. São Luís – MA. 2016.

GORENSTEIN, T. G; SANTOS, B; BASSO, R. M. TALAHIRA, R. K. **Anemia hemolítica imunomediada em cães – Revisão de literatura.** Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama – PR, v. 22, n. 2, p. 71-75, abr./jun. 2019.

KARABACAK, M.; ERASLAN, G.; KANBUR, M.; SARICA, Z.S. **Effects of Tarantula cubensis D6 on aflatoxin-induced injury in biochemical parameters in rats.** Homeopathy, 104, 205-210, 2015.

KOMISSARENKO, A. A. **New stage of scientific understanding of homeopathic phenomenon.** *International Journal of High Dilution Research*, vol. 11, no. 40, p. 120-121, 2012.

LAURINO F. **Alterações hematológicas em cães e gatos sob estresse.** Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à faculdade medicina veterinária e zootecnia “Julho de Mesquita Filho”, campus de Botucatu – SP. 2009.

LOPES, J, S; SOUZA, W. G; RODRIGUES, A. S; GRETZLER, V. S; JUNIOR, E. J. S; JUNIOR, C. D. A. C; NUNES, J. S. **Terapia alternativa para o tratamento da depressão: medicamentos homeopáticos.** Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. V. 10 n. 1 (2019): Revista Científica FAEMA. DOI: <http://dx.doi.org/10.31072>. ISSN: 2179-4200.

LOPES, S. T. dos A.; BIONDO, A. W.; dos SANTOS, A.P. **Manual de patologia clínica veterinária.** 3ª Ed. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2007. 107p.

LUNARDON, T; VILLANI, M. P; MELO, I; OBERST, J. S. P; FAM, A. L. D. **Correlação entre eosinofilia e parasitos gastrointestinais em cães.** Revista Eletrônica Biotecnologia e Saúde, Curitiba – PR, n. 15, maio-ago. 2016.

LUSTOZA, M.D. **Avaliação do estresse oxidativo em cães com insuficiência renal crônica e anemia.** 2004. 92f. Dissertação (Mestrado em Clínica) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de São Paulo, São Paulo – SP.

MARTINS, R. C.; NOLETO P. G.; ARAUJO S.F.; MIRANDA R.L.; MUNDIM A.V.; **PERFIL HEMATOLÓGICO DE CÃES (Canis familiaris) OBESOS E SENIS.** Vet. Not., Uberlândia – MG, v.18. n. 2 (supl.), p. 62-66, jul-dez. 2012.

MELCHART, D. *et al.* **Results of Five Randomized Studies on the Immunomodulatory Activity of Preparations of Echinacea.** Journal of alternative and complementary medicine. Volume 1, Number 2, 1995.

METZGER F, L; REBAR A, H. **Clinical Pathology Interpretation in Geriatric Veterinary Patients.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.004>.

MONTEIRO, D. A; IRIART, J. A. B. Homeopatia no Sistema Único de Saúde: representações dos usuários sobre o tratamento homeopático. **Cad saúde Públ**, v.23, n. 8, p. 1903-1912, 2007.

MORAES, V. A; MOTTA, L. C. S. A; BRUNO, F; CORREA, M. D; PERES, G. B; COSTA, C; COELHO, C. P. **Homeopatia na senescência/ senilidade: modelo experimental.** Brazilian Journal Development. ISSN: 2525-8761. Vol 6. No. 6 (2020).

MORRIS, J.S.; DOBSON, J. **Oncologia em pequenos animais.** São Paulo – SP: Roca. 2007.

MORENO, I. F. *et al.* **Utilização do teste elisa e imunocromatografia para erliquiose em cães com trombocitopenia.** Encontro internacional de produção científica. 29 a 30 de outubro de 2019.

MOTTA, V. T. **Nitrogênio não-protéico.** In: MOTTA, V. T. Bioquímica clínica para o laboratório - Princípios e Interpretações. 5. ed. Rio de Janeiro – RJ: Medbook, 2009. p. 232- 246.

MUTLU, O.; ULAK, G.; KOKTURK, S.; CELIKYURT, I.K.; AKAR, F.; ERDEN, F. **Effects of homeopathic Anax imperatoron behavioural and pain models in mice.** Homeopathy, 104, 15-23, 2015.

NELSON, R., & COUTO, G. **Leucopénia e Leucocitose.** In Medicina Interna de Pequenos Animais (5ª ed., pp. 1187-1190). 2015.

OLICHESKI A. T. **Comparação entre os métodos de coloração panótico rápido e giemsa para o diagnóstico de protozoários do gênero Babesia (Starcovici, 1893) e de riquetsias do gênero Ehrlichia (Ehrlich, 1888) em cães (Canis familiaris) no município de Porto Alegre, RS, Brasil.** Dissertação apresentada para obtenção do grau de mestre em ciências veterinárias na área de doenças parasitárias. Porto Alegre – RS. 2013.

OLIVEIRA, H. E.V; MARCASSO, R. A; ARIAS, M. V.B. **Doenças cerebrais no cão idoso.** Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2016; 12(45); 1- xxx.

OLIVEIRA, V. J. **Bioquímica Sanguínea de cães: creatinina e ureia como biomarcadores da função renal.** Trabalho de conclusão de curso apresentado a coordenação do curso de ciências biológicas da Universidade Federal de Uberlândia. Ituiutaba – MG. Dez 2019.

OLIVEIRA, W. C; LOPEZ-ORTIZ, M. A. **Perfil hematológico e bioquímico de cães idosos atendidos em uma clínica veterinária da cidade de Maringá.** Revista UNINGÁ Review ISSN 2178-2571. V. 34 n. S1 (2019): Anais do II CICLOVET - Ciclo de Palestras do curso de Medicina Veterinária / Resumo Ciclovvet 2019.

PEDALINO, C. M. V; PERAZZO F. F; CARVALHO J. C. T; MARTINHO K. S; MASSOCO C. O; BONAMIN L. V. **Effect of Atropa belladonna and Echinacea angustifolia in homeopathic dilution on experimental peritonitis.** doi:10.1016/j.homp.2004.07.004, available online at <http://www.sciencedirect.com>.

PATIL CR, RAMBHADE AD, JADHAV RB.; PATIL, K.R.; DUBEY, V.K.; SONARA, B.M.; TOSHNIWAL, S.S. **Modulation of arthritis in rats by**

Toxicodendronpubescens and its homeopathic dilutions. Homeopathy; 100: 131e137. 2011.

PADDLEFORD, R.R. **Anesthetic considerations for the geriatric patient.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 19, n. 1, p. 13-31, 1989.

PUGLIESE, A.; GRUPPILLO A., DI PIETRO, S. **Clinical nutrition in gerontology: chronic renal disorders of the dog and cat.** Veterinary Research Communications, v. 29, supl. 2, p. 57-63, 2005.

REHMAN, J. *et al.* **Increased production of antigen-specific immunoglobulins G and M following in vivo treatment with the medicinal plants Echinacea angustifolia and Hydrastis canadensis.** Volume 68, Issues 2–3, 1 June 1999, Pages 391-395. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(99\)00085-1](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(99)00085-1).

ROCHA, M. N. A. *et al.* **Thrombocytosis: a retrospective study of 573 dogs (2016-2017).** Ciênc. anim. bras. [online]. 2019, vol.20, e51837. Epub July 18, 2019. ISSN 1809-6891. <https://doi.org/10.1590/1089-6891v20e-51837>.

SANTANA, F.R.; COELHO, C.P.; CARDOSO, T.N.; LAURENTI, M.D.; HURTADO, E.C.P.; BONAMIN, L.V. **Modulation of inflammation response to murine cutaneous Leishmaniosis by homeopathic medicines: Thymulin 5cH.** Homeopathy, Volume 103, Issue 4, p. 275–284. 2014a.

SANTANA, F.R.; COELHO, C.P.; CARDOSO, T.N.; LAURENTI, M.D.; HURTADO, E.C.P.; BONAMIN, L.V. **Modulation of inflammation response to murine cutaneous Leishmaniasis by homeopathic medicines: Antimoniumcrudum 30cH.** Homeopathy vol. 103, p.264- 274. 2014b.

SANTOS, M. A. M. *et al.*, **Estudo retrospectivo das alterações hematológicas nos casos de erliquiose em cães atendidos no Distrito Federal.** REVET – Revista Científica de Medicina Veterinária da UNICEPLAC ISSN: 2448-4571 Brasília/DF, v.5, n.1, Out 2019.

SINGH, R; DE S; BELKHEIR, A. **Avena sativa (Oat), A Potential Nutraceutical and Therapeutic Agent: An Overview.** Pages 126-144 | Accepted author version posted online: 17 Oct 2011, Published online: 16 Oct 2012. ISSN: 1040-8398 (Print) 1549-7852 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/bfsn20>.

SILVA, E.P; TORRES, M. M; CRUZ, T. P. P. S; MENDONÇA, A. J. **Effect of temperature and storage time on canine serum and plasma samples in the analysis of enzyme alanine aminotransferase (ALT).** Cienc. anim. bras., Goiânia – GO, v.18, 1-5, e-33785, 2017.

SHEFFY, B.E.; WILLIAMS, A.J. **Nutrition and the aging animal. The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, v.11, n.4, p.669-675, 1981.**

SOUZA, H. L. **Hemoparasitos em cães domiciliados do município de Rolim de Moura, Rondônia.** Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao Departamento

de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Rondônia. Rolim Moura – RO 2019.

SOUZA M. F. A.; **Homeopatia veterinária**. I Conferência Virtual Global sobre Produção Orgânica de Bovinos de Corte 02 de setembro à 15 de outubro de 2002.

STURGESS, K. **Interpreting liver parameters in cats and dogs- getting the most out of my blood work**. Companion Animal, 22(12), 729–736. 2017.

TEIXEIRA, L. **Indicadores bioquímicos da função renal**. Seminário apresentado na disciplina Seminários de Bioquímica do tecido Animal na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2013/10/renalLiege.pdf>. Acessado em: 20 set. 2020.

TESSER, S.; CAVAGNOLLI, N. I.; TORRIANI, T.; RODRIGUES, A. D. **Perfil hematológico de cães e gatos na cidade de Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul, Brasil**. Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama – PR, v. 19, n. 1, p. 47-51, jan./mar. 2016.

THRALL, M. A; WEISER, G; ALLISON, R. W; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica. Clínica Veterinária**. Copyright © 2012 by John Wiley & Sons, Inc.

TORRO A. R; LARSSON C. E; BONAMIN L. V. **Homeopatia e dermatoses por lambadura: estudo clínico**. R. bras. Ci. Vet., v. 11, n. 3, p. 147-152, set./dez. 2004. <http://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2014.360>.

TUPE, R.S.; KULKARNI, A.; ADESHARA, K.; SHAIKH, S.; SHAH, N.; JADHAV, A. **Syzygiumjambolanum and Cephalandraindica homeopathic preparations inhibit albumin glycation and protect erythrocytes: an in vitro study**. Homeopathy, 104, 197-204, 2015.

UGÁ, C. T. **Avaliação de índices eritrocitários e contagem de reticulócitos na classificação de anemias em cães**. Trabalho apresentado curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Cesmac. Maceió – AL. 2018.

VANDERLEI, C. E. D. **A homeopatia numa perspectiva sistêmica – contribuições da saúde para o desenvolvimento local sustentável**. 2010. 175 p. Dissertação (Mestrado Gestão em Desenvolvimento Local Sustentável). Faculdade de Ciências da Administração de Pernambuco, Universidade de Pernambuco. Recife – PE, 2010.

VASCONCELOS, J. S; NETO, T. S. O; NASCIMENTO, H. H. L; BARBOSA, F. M. S; REZENDE, F. Y. S; OLIVEIRA, L. G. O; LUCENA, R. B; DANTAS, A. F. M. **Caracterização clínica e histopatológica das dermatites alérgicas em cães**. Pesq. Vet. Bras. 37(3):248-256, março 2017. DOI: 10.1590/S0100 - 736X2017000300008.

VIDOLIN, D; LARUCHA, B; MARCEL, J; LIMA, J; CUNHA, E. Z. F. **Capilariose em cão (Relato de caso)**. Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – CESCAGE. 19ª Ed./JAN-JUL/2019. ISSN 2178 – 3608.

WASSENHOVEN, M. V. **Evidence of effectiveness of homeopathy**. Cultura Homeopática, São Paulo, v. 20, p. 27-31, 2007.

XIMENES, R. O. **Biomarcador urinário NGAL em pacientes com cirrose: acurácia diagnóstica para predizer desenvolvimento ou progressão da lesão renal aguda e resposta ao tratamento da síndrome hepatorenal**. 2017. 83 f. Tese (Doutorado em Ciências em Gastroenterologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo – SP. 2017.

ANEXO A – Carta de Informação

Convite à participação de Projeto de Pesquisa

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa intitulada: “*Avena sativa* e *Echinacea angustifolia* modificam padrões de eosinófilos em cães senescentes”.

O objetivo deste estudo é avaliar a ação dos medicamentos homeopáticos no tratamento do distúrbio de senilidade e obter os medicamentos mais indicados, para cada perfil comportamental.

O experimento será acompanhado pela Profa. Dra. Cidéli de Paula Coelho e a aluna de Mestrado Fernanda Bruno.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora que é a Profa. Dra. Cidéli de Paula Coelho, pode ser encontrada no endereço Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Santo Amaro – São Paulo – SP 04829-300 – Fone: (011) 2141-8687 (Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Animais (CEUA-UNISA) mesmo endereço citado acima).

Detalhes importantes:

- É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
- Não há despesas pessoais para o participante e também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
- O compromisso do pesquisador em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.
- Os resultados somente serão divulgados após o fim dos experimentos.
- As consultas, preenchimento de questionários e retirada de sangue serão agendadas previamente e realizadas sempre pela Médica Veterinária Fernanda Bruno.

Para as coletas de sangue a que o cão será submetido (sendo o acesso via veia jugular ou veia periférica do antebraço, conforme melhor conveniência para todos) estou ciente de que o mesmo necessitará de contenção física para a realização.

Por se tratar de um projeto de pesquisa clínica, é possível que meu animal receba placebo, isto é, um medicamento inócuo, não contendo nenhum princípio ativo, mesmo que homeopático. Do mesmo modo estou ciente que sendo esse o caso, ao término dos experimentos, meu cão receberá o tratamento medicamentoso e o acompanhamento gratuitamente por um período de mais 60 dias. Assim, somente no final do estudo poderei concluir a presença de algum benefício a meu cão.

Por estar de acordo com as condições acima descritas, me comprometo a seguir até o final do projeto de pesquisa, comparecendo nas datas e horários previamente agendados para as consultas.

Pesquisador e/ou Orientador

Proprietário do Animal – identificação

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “*Avena sativa* e *Echinacea angustifolia* modificam padrões de eosinófilos em cães senescentes”.

Eu discuti com a Profa. Dra. Cidéli de Paula Coelho e/ou a Médica Veterinária Fernanda Bruno sobre a minha decisão de permitir a participação do meu animal nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que esta participação é isenta de despesas e que tenho garantido o respeito a meus direitos legais.

Concordo voluntariamente em permitir a participação do canino _____, raça _____ neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço (se for o caso).

Assinatura do proprietário do animal ou responsável

Data / /

Nome:

Identificação:

Assinatura da testemunha

Data / /