

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**FLUNIXINA MEGLUMINA E RESPOSTA
INFLAMATÓRIA DE FASE AGUDA EM CAVALOS
SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA FECHADA**

**Marina Lansarini Antonioli
Médica veterinária**

2024

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**FLUNIXINA MEGLUMINA E RESPOSTA
INFLAMATÓRIA DE FASE AGUDA EM
CAVALOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA
FECHADA**

Discente: Marina Lansarini

Antonioli Orientador: Prof. Dr. Paulo Alécio

Canola

**Tese apresentada à
Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias –
Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do
título de Doutor em Cirurgia
Veterinária**

A635f

Antonioli, Marina Lansarini

Flunixin meglumina e resposta inflamatória de fase aguda em cavalos submetidos à orquiectomia fechada / Marina Lansarini Antonioli. -- Jaboticabal, 2024

69 f.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Paulo Alécio Canola

1. Castração. 2. Equino. 3. Inflamação. 4. Proteínas de fase aguda. 5. Ferro. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A resposta fisiológica ao trauma cirúrgico é um evento complexo que necessita ser melhor interpretada na espécie equina. A orquiectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados nos equinos e possui grande potencial para desencadear a resposta inflamatória de fase aguda nessa espécie. A avaliação das proteínas de fase aguda juntamente com o ferro e as alterações clínicas nos equinos nos permite compreender, de melhor forma, como ocorre esse processo e de que forma é controlado pela flunixin meglumina, um anti-inflamatório não esteroide amplamente utilizado na medicina equina, sendo possível assim, avaliar diferentes protocolos para controle da dor. O presente estudo apresenta resultados inéditos no que tange as concentrações séricas de ferro durante o processo inflamatório pós-cirúrgico de orquiectomia nos equinos, apresenta resultados divergentes dos encontrados na literatura para as proteínas de fase aguda, que provavelmente são explicados pela à escolha da técnica empregada nos animais desse estudo.

POTENCIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The physiological response to surgical trauma is a complex event that needs to be better interpreted in the equine species. Orchiectomy is one of the most commonly performed surgical procedures in horses and has great potential to trigger the acute phase inflammatory response in this species. The evaluation of acute phase proteins together with iron and clinical changes in horses allows us to better understand how this process occurs and how it is controlled by flunixin meglumine, a non-steroidal anti-inflammatory widely used in equine medicine. , making it possible to evaluate different protocols for pain control. The present study presents unprecedented results regarding serum iron concentrations during the post-surgical inflammatory process of orchiectomy in horses, presenting results that differ from those found in the literature for acute phase proteins, which are probably explained by the choice of technique used. in the animals in this study.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: FLUNIXINA MEGLUMINA E RESPOSTA INFLAMATÓRIA DE FASE AGUDA EM CAVALOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA FECHADA

AUTORA: MARINA LANSARINI ANTONIOLI

ORIENTADOR: PAULO ALÉSCIO CANOLA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Cirurgia Veterinária, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO ALÉSCIO CANOLA (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal


Profa. Ass. Dra. FLAVIA DE ALMEIDA LUCAS (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / FMVA UNESP Araçatuba


Prof. Dr. ARMANDO DE MATTOS CARVALHO (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte/MG


Profa. Dra. ANNELISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal


Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal


Jaboticabal, 01 de fevereiro de 2024

Documento assinado digitalmente
 ANNELISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS
Data: 05/02/2024 10:53:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 ARMANDO DE MATTOS CARVALHO
Data: 05/02/2024 12:20:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 CARLOS AUGUSTO ARAUJO VALADAO
Data: 11/03/2024 17:07:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 PAULO ALESCIO CANOLA
Data: 05/02/2024 11:13:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 FLAVIA DE ALMEIDA LUCAS
Data: 05/02/2024 11:20:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

MARINA LANSARINI ANTONIOLI – nascida na cidade de Ribeirão Preto, SP, no dia 19 de fevereiro de 1991. Médica Veterinária graduada pelo Centro Universitário Moura Lacerda, Câmpus de Ribeirão Preto, com início em fevereiro de 2009 e término em dezembro de 2013. Realizou estágio curricular na área de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais no ano de 2013, no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Unesp, Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Professor Doutor José Jurandir Fagliari e Professor Doutor Delphim da Graça Marcoris, respectivamente. Realizou Aprimoramento Profissional na Área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais, com início em março de 2015 e término em fevereiro de 2017 no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Unesp, Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Professor Doutor Paulo Aléscio Canola. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Unesp, Câmpus de Jaboticabal, com início em março de 2017 e término em fevereiro de 2019, bolsista CAPES, sob orientação do Professor Doutor Paulo Aléscio Canola. Atualmente é doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Unesp, Câmpus de Jaboticabal, bolsista CAPES, com início em março de 2019, sob orientação do Professor Doutor Paulo Aléscio Canola e docente do Centro Universitário Barão de Mauá, nas disciplinas de Clínica Cirúrgica de Grandes Animais e Patologia Cirúrgica Veterinária.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, o ser onipresente, onipotente e onisciente, criador dos céus, da terra e de tudo que nela há. O alfa e o ômega, o começo e o fim. Agradeço a vida, e a tua infinita misericórdia. Tudo é dele, por ele e para ele. A ele seja a glória para sempre.

Aos meus pais, Mauro Lansarini e Maria Aparecida Batista Lansarini, hoje como mãe entendo as dificuldades que certamente enfrentaram. Posso dizer que realizei um sonho do meu pai, sim, ele sempre quis uma filha que trabalhasse com animais. No entanto, não havia recursos para custear minha faculdade. Estudei muito nos meus anos do colegial, para além do requerido em sala de aula, e graças ao bom Deus, consegui isenção total no curso de medicina veterinária. Acredito que a felicidade do meu pai possa ter sido maior que a minha, aquele momento foi memorável, jamais será esquecido.

As minhas irmãs, Mônica Lansarini Pompilio e Mayara Lansarini Lopes, por toda a ajuda em impressões das aulas, me buscar na faculdade quando eu perdia o ônibus, me aturar durante as semanas de prova, sim eu como uma boa perfeccionista, digo isso não como um adjetivo, me cobrava não menos do que acertar tudo em uma prova, sei que não foi fácil para elas, principalmente para minha irmã Mayara ficar sem o quarto por uns dias, já que o dividíamos.

Aos meus cunhados, Danilo Aparecido Pompilio e Edson Donizeti Lopes Júnior, auxiliaram também em minha trajetória. Meu cunhado Danilo me levou e me buscou inúmeras vezes em Ribeirão Preto, para assinar documentos, me buscar na faculdade e me socorrer na rodoviária quando eu não chegava a tempo para pegar o ônibus, isso aconteceu muitas vezes. Meu cunhado Juninho, foi importantíssimo para execução do meu projeto de pesquisa do mestrado, sem ele não teria conseguido os animais para o estudo, fica aqui meu agradecimento registrado.

Ao meu marido, Tiago Henrique Antonioli, meu namorado desde os meus 15 anos, acompanhou tudo de muito perto, sofreu e se alegrou comigo, suportou firmemente todas as provas, meus dias de mau humor durante a residência, vivenciou de perto meus erros e meus acertos. Como marido, posso dizer que você é maravilhoso. Me mostrou que eu não deveria desistir da minha profissão,

de uma maneira dura, eu confesso, mas que foi extremamente eficaz para me tirar do buraco de lamentações em que eu me encontrava, por três anos coloquei a culpa de minhas frustrações nas costas de muita gente, isso só me afundava cada vez mais. A nossa conversa dentro do carro, no dia em que “acordei para a vida” jamais será esquecida. Você é meu porto seguro, você é o que sustenta nossa casa e nossa família, vejo você como uma fortaleza.

Aos meus filhos, Maria Clara Lansarini Antonioli e Joaquim Lansarini Antonioli, como desejei vocês! Sonhei com vocês por anos, e são muito melhores do que eu podia imaginar. Os filhos são como combustível, eles nos fazem querer mais e buscar mais, nos instiga a melhorar todos os dias, porque somos o exemplo deles.

Aos meus amigos, Caio Carvalho Bustamante e Júlia Ribeiro Garcia de Carvalho, pelo apoio, pelas conversas, por ouvir os desabafos e compartilhar das mesmas dificuldades.

A toda equipe SCIEN, em especial à Beatriz Estevez de Oliveira, Inácio Silva Viana, Julia Moslavacz de Sá, Maria Luiza Favero e Maria Paula Pereira de Lourenzo Cunha, grupo de execução do projeto de pesquisa, obrigada a todos vocês.

A todos os residentes e funcionários do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, Unesp Jaboticabal.

A todos os meus professores, hoje consigo compreender todas as dificuldades que eles certamente enfrentaram. Hoje me aconselho com eles, buscar a sabedoria de quem já passou pelo caminho que estamos trilhando foi uma das ações mais inteligentes que já fiz.

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Alécio Canola, pela orientação, paciência e tempo despendidos ao longo desses anos. Deixo registrado aqui sua importância em minha formação profissional. Percebo que todas as pessoas que passam por nossa vida deixam um pouco delas em nós.

Jamais esquecerei minha primeira cirurgia como professora, onde olhei para trás procurando por meu orientador (risos). Sim, tudo muda quando saímos de nossa “casa”, onde tudo era muito confortável, mas aprendi que as dificuldades e os problemas alavancam nossa vida de uma forma curiosa.

Agradeço à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Jaboticabal por ter sido minha casa ao longo desses anos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2.1 Orquiectomia.....	7
2.2 Proteínas de Fase Aguda.....	9
2.2.1 Haptoglobina.....	10
2.2.2 Ceruloplasmina.....	10
2.2.3 α 1-glicoproteína ácida.....	11
2.2.4 α 1-antitripsina.....	11
2.2.5 Transferrina.....	12
2.2.6 Albumina.....	12
2.2.7 Fibrinogênio.....	13
2.3 Ferro.....	13
2.4 Anti-inflamatório não esteroideal.....	14
2.5 Opioides.....	16
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 Objetivo Geral.....	18
3.2 Objetivos Específicos.....	18
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	18
4.1 Animais	18
4.2 Delineamento experimental e Randomização.....	19
4.3 Tratamentos.....	19
4.3.1 Grupo Controle (GC).....	19
4.3.2 Grupo Flunixin (GF).....	20
4.4 Procedimento anestésico, cirúrgico e pós-operatório.....	20
4.5 Avaliação física	22
4.6 Avaliação da ferida cirúrgica.....	22
4.6.1 Termografia.....	22
4.6.2 Avaliação Ultrassonográfica	23
4.6.3 Avaliação de edema e seroma	23
4.7 Avaliação das proteínas de fase aguda.....	23
4.8 Dosagem da concentração sérica do ferro	24
4.9 Análise estatística dos dados.....	24
5. RESULTADOS.....	25
5.1 Parâmetros físicos.....	25
5.2 Termografia.....	26

5.3	Edema e seroma.....	27
5.4	Elasticidade tecidual.....	31
5.5	Proteínas de fase aguda	32
5.6	Concentração sérica do ferro.....	36
5.7	Correlação de Spearman	38
6.	DISCUSSÃO	40
7.	CONCLUSÕES	44
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
9.	REFERÊNCIAS	46



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliar a eficácia anti-inflamatória do Produto Desflan[®] quando administrado pelas vias intramuscular e intravenosa em equinos**", protocolo nº 2304/21, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Paulo Alécio Canola, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 16 de setembro de 2021.

Vigência do Projeto	20/09/2021 a 15/03/2022
Espécie / Linhagem	Equinos
Nº de animais	24 a 30 animais
Peso / Idade	280 a 500 Kg
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Propriedades da região

Jaboticabal, 16 de setembro de 2021.

Fabiana Pilarski
Profa. Dra. Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

FLUNIXINA MEGLUMINA E RESPOSTA INFLAMATÓRIA DE FASE AGUDA EM CAVALOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA FECHADA

RESUMO – A orquiectomia é o procedimento mais comumente realizado nos equinos e apesar de simples, é considerado invasivo pois promove dano tecidual intenso e desencadeia resposta inflamatória sistêmica. Pelo presente, buscou-se avaliar a resposta inflamatória de equinos submetidos à orquiectomia fechada utilizando ou não anti-inflamatório não esteroideal. Para isso, 16 equinos foram incluídos no estudo. Os animais receberam o mesmo protocolo anestésico, bloqueio local com lidocaína e em seguida passaram pelo procedimento de orquiectomia fechada. Oito animais foram incluídos no grupo controle (GC) e receberam como protocolo analgésico cloridrato de morfina via intramuscular e oito animais foram incluídos no grupo flunixin (GF) e receberam flunixin meglumina via intravenosa. Foram coletadas amostras de sangue para avaliação das proteínas de fase aguda (PFA) e concentração sérica de ferro, realizada termografia, avaliação de edema e seroma e elasticidade tecidual dos 16 animais, antes do procedimento cirúrgico, caracterizando o basal (D₀), nas 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 (D₅) horas de pós-operatório e os parâmetros físicos foram coletados antes do procedimento cirúrgico (D₀), nas 24 (D₁), 48 (D₂), 72 (D₃) e 120 (D₅). A frequência cardíaca (FC) no D₂ e a frequência respiratória (FR) no D₅ dos animais do GC foram significativamente maiores quando comparados aos valores basais, e a temperatura retal (TR) no D₁ dos animais do GF foi maior em relação ao D₀. A temperatura escrotal, o edema e o seroma foram mais elevados nos animais do GC e apresentaram elevação com significância, em função do tempo, para ambos os grupos. Não houve diferença entre os grupos para as PFAs; no entanto, a ceruloplasmina aumentou de maneira progressiva e significativa entre os momentos avaliados para ambos os grupos. Houve diminuição acentuada na concentração sérica de ferro nas primeiras 24 horas de pós-operatório (D₁) para ambos os grupos e correlações foram encontradas entre os parâmetros físicos, as PFAs e o ferro. O controle da resposta inflamatória foi superior nos animais tratados com flunixin meglumina e as correlações encontradas sugerem uma relação entre os parâmetros avaliados e a resposta inflamatória de fase aguda no pós-operatório de orquiectomia.

Palavras-chave: Castração, equino, inflamação, proteínas de fase aguda, ferro.

FLUNIXIN MEGLUMIN AND ACUTE PHASE INFLAMMATORY RESPONSE IN HORSES UNDERGOING CLOSED ORCHIECTOMY

ABSTRACT – Orchiectomy is the most commonly performed procedure in horses and, despite being simple, it is considered invasive as it promotes intense tissue damage and triggers a systemic inflammatory response. Therefore, we sought to evaluate the inflammatory response of horses undergoing closed orchiectomy using or not non-steroidal anti-inflammatory drugs. For this, 16 horses were included in the study. The animals received the same anesthetic protocol, local block with lidocaine and then underwent the closed orchiectomy procedure. Eight animals were included in the control group (CG) and received intramuscular morphine hydrochloride as an analgesic protocol and eight animals were included in the flunixin group (GF) and received intravenous flunixin meglumine. Blood samples were collected to evaluate acute phase proteins (PFA) and serum iron concentration, thermography was performed, edema and seroma evaluation and tissue elasticity of the 16 animals, before the surgical procedure, characterizing the baseline (D0), in the 24 (D1), 72 (D3) and 120 (D5) hours postoperatively and the physical parameters were collected before the surgical procedure (D0), at 24 (D1), 48 (D2), 72 (D3) and 120 (D5). The heart rate (HR) on D2 and the respiratory rate (RR) on D5 of the CG animals were significantly higher when compared to baseline values, and the rectal temperature (RT) on D1 of the GF animals was higher compared to D0. Scrotal temperature, edema and seroma were higher in CG animals and showed a significant increase, as a function of time, for both groups. There was no difference between groups for PFAs; however, ceruloplasmin increased progressively and significantly between the moments evaluated for both groups. There was a marked decrease in serum iron concentration in the first 24 postoperative hours (D1) for both groups and correlations were found between physical parameters, PFAs and iron. The control of the inflammatory response was superior in animals treated with flunixin meglumine and the correlations found suggest a relationship between the evaluated parameters and the acute phase inflammatory response in the postoperative period of orchiectomy.

Keywords: Castration, equine, inflammation, acute phase protein, iron.

1. INTRODUÇÃO

A orquiectomia é o procedimento cirúrgico mais comum realizado nos equinos. Apesar de ser um procedimento cirúrgico eletivo e relativamente simples de ser executado, é invasivo e promove dano tecidual intenso às estruturas envolvidas (Jacobsen et al., 2005; Busk et al., 2010), desencadeando dor e resposta inflamatória sistêmica no pós-operatório (Love et al., 2009; Dalla Costa et al., 2014).

A resposta fisiológica ao trauma cirúrgico é um evento complexo, envolvendo e promovendo interação entre numerosos mediadores inflamatórios, hormonais, metabólicos e imunológicos, cujo objetivo final é adaptar o organismo aos tecidos traumatizados e auxiliá-lo no processo de cura (Giannoudis, 2003). Marcadores inflamatórios, como as proteínas de fase aguda (PFA), refletem a intensidade do trauma cirúrgico e podem ser utilizados na avaliação de diferentes protocolos para controle da dor e inflamação pós-operatória (Di Filippo et al., 2021).

A principal característica da fase aguda é a síntese hepática de PFAs positivas, como haptoglobina, fibrinogênio e amiloide A sérica, que estão envolvidas na restauração da homeostase. Entre estas, o fibrinogênio é o mais conhecido e tem sido usado por décadas para diagnosticar a presença de condições inflamatórias em cavalos e para monitorar mudanças na atividade da doença (Andrews et al., 1994).

A elevação do fibrinogênio ocorre de maneira tardia nos processos inflamatórios, já a concentração de ferro sérico diminui rapidamente em resposta à inflamação em humanos e animais (Cunietti et al, 2004; Borges et al, 2007) e tem sido considerada um marcador de fase aguda válido para medir fatores prognósticos em cavalos com inflamação sistêmica. O seu metabolismo pode ser avaliado por meio da medição do ferro no sangue e a sua capacidade de transporte pode ser avaliada através da quantificação da transferrina (Dondi et al., 2015).

Busca-se o controle do processo inflamatório e da dor no pós-operatório da orquiectomia, e para isso, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são o principal grupo de fármacos empregados (Owens et al., 1996; Hu et al., 2005; Soma et al., 2012). Os opioides podem ser utilizados para controle da dor, mas

no geral, bloqueiam melhor dor intensa quando comparado à dor aguda observada durante uma incisão cirúrgica, por exemplo (Bill, 2017).

Considerando que a orquiectomia eletiva leva a uma resposta inflamatória de fase aguda nos cavalos, hipotetizamos que os animais tratados com flunixinina meglumina apresentariam resposta inflamatória mais branda quando comparado aos animais que receberam morfina no pós-operatório.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Orquiectomia

A orquiectomia é um procedimento que tem por objetivo eliminar o comportamento de garanhão dos animais não destinados à reprodução, facilitando assim o manejo. O procedimento também é indicado em neoplasias e traumas testiculares, orquites, torção do cordão espermático, hidrocele, varicocele e hérnias inguinais (Moll et al., 1995).

O procedimento pode ser realizado com o animal em estação, sob efeito de sedação, ou em decúbito, sob efeito de anestesia geral (Thomas et al., 1998; Auer et al., 2019).

As principais técnicas utilizadas para castração de equídeos são definidas como aberta, fechada e semifechada (Searle et al., 1999; Auer et al., 2019) e o acesso pode ser escrotal ou inguinal (Sedrish e Leonard, 2001; Auer et al., 2019). A técnica aberta consiste na incisão completa da túnica vaginal e liberação do ligamento da cauda do epidídimo pela ruptura do mesórquio. Ligadura ou emasculação do plexo pampiniforme e ducto deferente são realizadas, seguida de remoção do testículo, epidídimo e porção distal do cordão espermático. Na técnica fechada não há abertura da túnica vaginal, com ligadura ou emasculação em bloco, da túnica vaginal, cordão espermático e plexo pampiniforme. A técnica semifechada é semelhante à técnica fechada, porém há incisão da porção parietal da túnica vaginal. A emasculação das estruturas ocorre da mesma maneira que a técnica fechada (Canola et al., 2017; Auer et al., 2019).

Complicações pós-orquiectomia podem ocorrer em curto ou longo prazo, sendo relatadas as hemorragias, edema escrotal, infecção incisional, peritonite, trauma peniano e eventração como principais ocorrências (Thomas et al., 1998; Thomassian, 2005). O edema prepucial e escrotal, quando excessivo, é mais comum em animais mais velhos e ocorre devido a drenagem inadequada da ferida cirúrgica, resultando em contaminação (França, 2005).

A dor decorrente da orquiectomia resulta em respostas agudas e tardias. A dor extrema ativa o sistema nervoso autônomo, conseqüentemente, promovendo aumento na frequência cardíaca e respiratória, bem como alterações nos níveis séricos de catecolaminas, beta-endorfinas e cortisol (Straticò et al., 2018). Nestes casos, o aumento na frequência dos batimentos

cardíacos e movimentos respiratórios pode persistir por horas, uma vez findado o estímulo doloroso (Coetzee, 2013a). A liberação de epinefrina ocasionada pelo estresse decorrente do procedimento cirúrgico promove alterações no tônus simpático. Este efeito adrenérgico no fluxo sanguíneo cutâneo promove alterações na temperatura de pele, as quais podem ser facilmente quantificadas pela termografia (Coetzee, 2013a), bem como o aumento de temperatura cutânea ocasionada pela inflamação (ou infecção) local (Chanmugam et al., 2017).

Posteriormente, dá-se início as reações tardias, tais como aumento na sensibilidade local, mudanças comportamentais, fisiológicas e imunológicas, as quais podem perdurar por até dois dias (Heinrich et al., 2010; Stafford e Mellor, 2011; Coetzee, 2013b). O aumento do número de neutrófilos foi observado 24 horas após o procedimento cirúrgico, com redução aos valores basais no quinto dia de pós-operatório (Schumacher et al., 1988). Da mesma forma, pode ser notado aumento nos valores dos monócitos, concomitante ao aumento nas concentrações plasmáticas de fibrinogênio (Gobbi et al., 2020). Sabidamente, os monócitos produzem interleucinas, as quais estimulam a produção de fibrinogênio (Meyer et al., 1995). O pico da concentração de fibrinogênio, acima dos valores basais (200 - 400 mg/dL) reportados para a espécie (Ricketts, 2010), se dá no 3º dia de pós-operatório, com retorno aos valores basais decorridos sete dias do ato cirúrgico (Schumacher et al., 1988), independentemente do uso de anti-inflamatórios (Gobbi et al., 2020).

O procedimento também pode desencadear reação inflamatória intra-abdominal já que o canal inguinal está diretamente ligado à cavidade abdominal (Getman, 2009). Além disso, a artéria testicular é um ramo da artéria mesentérica abdominal caudal e a túnica vaginal é um prolongamento do peritônio (Gobbi et al., 2020). A magnitude da inflamação no peritônio depende de fatores intrínsecos ao indivíduo, da técnica cirúrgica implementada e dos cuidados no pós-operatório, os quais incluem o uso adequado de agentes anti-inflamatórios e antimicrobianos (Busk et al., 2010; Di Filippo et al., 2016; Carvalho et al., 2017). Em princípio, a técnica cirúrgica de orquiectomia fechada promove menor alteração nas contagens leucocitárias por, potencialmente, causar inflamação tecidual em menores proporções e ser menos propensa a complicações, quando comparada ao procedimento aberto (Jacobsen et al., 2005; Gobbi et al., 2020).

Apesar de ser considerado um procedimento cirúrgico eletivo e relativamente simples de ser executado, a orquiectomia é invasiva e promove dano tecidual intenso às estruturas envolvidas (Jacobsen et al., 2005; Busk et al., 2010). Neste aspecto, o procedimento é considerado doloroso nos equinos e deve ser acompanhado de analgesia perioperatória e terapia anti-inflamatória no pós-operatório (Love et al., 2009; Dalla Costa et al., 2014).

2.2 Proteínas de Fase Aguda

A resposta de fase aguda é considerada um processo dinâmico envolvendo mudanças metabólicas e sistêmicas que constituem mecanismos de defesa não específicos e precoces contra insultos até que a imunidade específica seja deflagrada (Cerón et al., 2005; Carapeto et al., 2006; Jacobsen, 2007). Trata-se de uma fase da defesa orgânica que inclui liberação de um amplo espectro de mediadores por parte dos macrófagos teciduais, monócitos e linfócitos sanguíneos, dentre os quais o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas IL-1 e IL-6, principais mediadores da síntese das proteínas de fase aguda (PFA), mudanças na concentração das PFA, e, não menos importante, variação na contagem de leucócitos, como uma das respostas mais comuns à inflamação (Fazio et al., 2010).

As PFA são glicoproteínas sintetizadas pelos hepatócitos (Jacobsen, 2007), amplamente utilizadas para identificar processos inflamatórios sistêmicos uma vez que apresentam alterações na concentração em cerca de 25% em resposta à estimulação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-1 β e IL-6 e TNF α , desencadeadas por injúrias internas e/ou externas como infecção, inflamação, trauma cirúrgico ou estresse (Queiroz et al., 2016; Carvalho Filho, 2017; Gobbi, 2018;). Podem ser classificadas em negativas, como a albumina e a transferrina, cujos níveis séricos tendem a decrescer em condições inflamatórias, e em positivas, como α 1- glicoproteína ácida, amiloide A sérica, haptoglobina e ceruloplasmina. Também é importante considerar que as PFA se subfracionam, de acordo com seu peso molecular e densidade de cargas, em cadeias alfa (α), beta (β) e gama (γ) (Murata et al., 2004; Petersen et al., 2004; Cerón et al., 2005). As PFA positivas podem ainda ser subdivididas, na espécie equina, em: aquela cuja concentração aumenta de dez a mil vezes em relação aos valores basais, representada pela amiloide A sérica, e outras

cujas concentrações se elevam entre cinco a dez vezes em relação aos valores basais, representadas pela haptoglobina, α -1-glicoproteína ácida, α -1-antitripsina, proteína C reativa, fibrinogênio e ceruloplasmina (Miller et al., 2004; Jacobsen, 2007). O interesse por tais proteínas se fundamenta no seu potencial uso como indicadores precoces e confiáveis da presença, grau e tempo de evolução de alguma forma de doença inflamatória ou inflamação, incluindo doenças malignas (Murata et al., 2004; Vandenplas et al., 2005; Jacobsen et al., 2006).

Na espécie equina, a amiloide A sérica (SAA) é considerada a PFA mais sensível, mudando suas concentrações séricas rapidamente perante um dano tecidual ou inflamação aguda (Cywinska et al., 2010).

2.2.1 Haptoglobina

A haptoglobina (Hp) é uma α -2-globulina hepática, que se liga irreversivelmente à hemoglobina livre (Hb), formando um complexo Hp-Hb, que posteriormente é degradado pelas células de Kupffer. Esse complexo permite o reaproveitamento do ferro presente na Hb tornando-o, adicionalmente, indisponível para crescimento bacteriano. Os valores de referência da concentração de haptoglobina variam entre 2 a 10 mg/dL (Crisman et al., 2008). Está relacionada à modulação da função dos linfócitos e macrófagos, e, sua concentração se eleva em processos inflamatórios agudos, estresse e, às vezes, durante processos neoplásicos recentes. Em equinos, o aumento sérico desta proteína foi observado após procedimentos cirúrgicos, processos inflamatórios experimentais, bem como durante doenças naturais (Murata et al., 2004).

2.2.2 Ceruloplasmina

A ceruloplasmina (Cp) é uma α -2-globulina sintetizada principalmente por hepatócitos, responsável pelo transporte de 95% do cobre plasmático, sendo essencial para formação do colágeno e reparação tecidual. Ela participa da oxidação e incorporação do ferro à apotransferrina, para o transporte desse mineral isento de toxicidade. Além disso, atua contra substâncias oxidantes produzidas por fagócitos (Cerón et al., 2005; Smith, 2014).

Em equinos, os níveis de Cp variam de 300 a 400 mg/L (Jacobsen, 2007). Existem relatos de aumento dos níveis basais em pôneis submetidos à laminite

por sobrecarga de carboidratos (Fagliari et al., 1998), em equinos submetidos à obstrução experimental do cólon menor (Saquetti et al., 2008) e em equinos naturalmente afetados por abdômen agudo (Souto et al., 2019).

2.2.3 α 1-glicoproteína ácida

A α -1-glicoproteína ácida (α -1-GA) é uma proteína que participa, fundamentalmente, ligando-se à maioria das drogas básicas, tais como agentes bloqueadores e antiarrítmicos (Jain, 1993). Na espécie equina, os níveis basais da α -1-GA se encontram entre 70 e 90 mg/L (Jacobsen, 2007). Aumento nas concentrações séricas de α -1-GA foram observados após orquiectomia, jejunojejunostomia e na laminite por sobrecarga de carboidratos (Taira et al., 1992; Fagliari et al., 1998). Acredita-se que essa proteína esteja mais associada a processos inflamatórios crônicos do que agudos (Crisman et al., 2008).

2.2.4 α -1-antitripsina

A α -1-antitripsina (α -1-AT) é uma PFA positiva sintetizada no fígado com atividade inibidora de proteases como tripsina, elastase e quimotripsina (Pollitt e Bell, 1983). A α -1-AT é responsável por aproximadamente 90% da capacidade inibitória de proteases no plasma e está envolvida na regulação da inflamação (Patterson, 1991). A elevação da concentração sérica da α -1-AT foi observada em humanos expostos a processos infecciosos e inflamatórios (McCarthy et al., 2014, 2018). Sabe-se que essa proteína exerce atividade anti-inflamatória nas células leucocitárias, como neutrófilos (O'Dwyer et al., 2015), linfócitos B (Grimstein et al., 2011) e macrófagos (Churg et al., 2007) e é apontada como moduladora de processos apoptóticos de células endoteliais (Petrache et al., 2006) e da expressão de citocinas mediadas por fibroblastos (Grimstein et al., 2010). Potros com úlcera gástrica apresentaram níveis séricos elevados da α -1-AT (Taharaguchi et al., 2007). Cavalos também apresentaram elevação desses níveis após exercício físico intenso (Scoppetta et al., 2012) e em casos de laminite induzida por sobrecarga de carboidratos (Fagliari et al., 1998).

2.2.5 Transferrina

A transferrina (Trf) é uma β -globulina carreadora, capaz de se ligar de maneira reversiva ao ferro, tornando-o solúvel em condições fisiológicas. Ela permite que esse mineral circule com segurança pelo organismo e seja fornecido às células em crescimento, prevenindo a toxicidade mediada pelo ferro (via produção de radicais livres), e tornando-o indisponível para micro-organismos dependentes de ferro (fungos, vírus e bactérias) (Huebers e Finch, 1987; Kaplan et al., 1991). Na maioria das espécies, a Trf é considerada uma PFA negativa (Murata et al., 2004; Saquetti et al., 2008). Seus níveis séricos reduzem, pois durante a resposta de fase aguda, e sobretudo quando está relacionada a um processo infeccioso, o organismo reduz a absorção de nutrientes como o ferro para limitar o crescimento bacteriano, em um processo denominado imunidade nutricional (Skaar et al., 2010). Na espécie equina, o padrão de expressão de Trf ainda não está muito bem elucidado. Existem relatos que demonstram sua redução no lavado broncoalveolar de animais com doença respiratória crônica (Miskovic et al., 2015) e no soro de cavalos com obstrução experimental de cólon menor (Saquetti et al., 2008). Entretanto, a Trf se mostrou aumentada no líquido amniótico de éguas com placentite (Loux e Ball, 2018), no soro de cavalos de salto submetidos a treinamento de alta intensidade (Assenza et al., 2016), líquido peritoneal de asininos submetidos à ovariectomia (Barros et al., 2018), em equinos com obstrução intestinal (Nogueira et al., 2014) e no pós-operatório de orquiectomia em burros (Nascimento et al., 2023) .

2.2.6 Albumina

A albumina (Alb) é a globulina mais abundante no plasma de mamíferos. Seu papel está relacionado com o transporte de diversas substâncias no plasma, como esteroides, ácidos graxos, hormônios e fármacos. Ela também contribui com 75% na manutenção da pressão oncótica no espaço intravascular (Bhat et al., 2019). Em equinos, as concentrações séricas de Alb variam entre 3,2 a 3,8 mg/dL (McGovern, 2018). Essa proteína é uma PFA negativa, pois seus níveis séricos geralmente reduzem durante a resposta de fase aguda (Bhat et al., 2019). Essa diminuição ocorre nas fases mais tardias do processo inflamatório, devido à alta demanda por aminoácidos para síntese de PFA positivas e demais

mediadores do processo inflamatório (Cray et al., 2009; McGovern, 2018). A hipoalbuminemia também pode ser secundária a alterações da pressão oncótica, e em casos de enteropatias, onde há extravasamento de proteínas para compartimentos extravasculares (McGovern, 2018).

2.2.7 Fibrinogênio

O fibrinogênio (Fib) é uma glicoproteína plasmática solúvel, sintetizado pelo fígado, relacionado ao processo de coagulação, como precursor da fibrina, na formação do coágulo. Ele também participa no processo inflamatório, ligando-se a integrinas de membrana celular (CD11 e CD18) de granulócitos e, conseqüentemente, estimulando a degranulação, fagocitose e citotoxicidade dependente de anticorpos (Crisman et al., 2008). Os níveis de fibrinogênio têm sido usados no monitoramento de diversos processos inflamatórios dos equinos (Giguère et al., 2003; Borges et al., 2007; Hobo et al., 2007). Trata-se de uma PFA de expressão moderada aumentando de uma a 10 vezes ao longo de 24 a 72 horas após insulto. Em cavalos hígidos, os valores de Fib variam entre 200 a 400 mg/dL (Crisman et al., 2008). O aumento da concentração plasmática possui correlação direta com a instalação do processo inflamatório. Porém, a variação na taxa do Fib ocorre de forma lenta, sendo pouco sensível para detectar fases pontuais da inflamação e estabelecer prognóstico (McGovern, 2018).

2.3 Ferro

O ferro corporal (Fe) depende principalmente da interação coordenada entre a eritropoiese, a absorção do Fe da dieta pelos enterócitos, a reciclagem do Fe pelos macrófagos após a degradação dos eritrócitos senescentes e a liberação para o plasma dos estoques na forma de ferritina. A maior parte do Fe no corpo é encontrada como parte da hemoglobina contida nos eritrócitos. A destruição diária de eritrócitos senescentes, que nos equinos têm meia-vida de aproximadamente 140-150 dias, é reciclada pela eritropoiese (Carter et al., 1974). Em equinos, de todos os processos que fornecem Fe, a reciclagem de eritrócitos pelos macrófagos representa aproximadamente 85% das necessidades de Fe, e os 15% restantes dependem da absorção de Fe no intestino delgado (NRC, 2007). A disponibilidade de Fe é controlada pelo hormônio peptídeo hepático hepcidina. O aumento de Fe corporal provoca a

produção de hepcidina, que é liberada na circulação e atua sobre seu receptor ferroportina, uma proteína transmembrana exportadora de Fe altamente expressa em enterócitos duodenais, macrófagos e hepatócitos (Oliveira Filho et al., 2010). A ligação de hepcidina à ferroportina nas membranas de células exportadoras de ferro induz a endocitose e proteólise de ferroportina e, assim, diminui a entrega de Fe ao plasma (Nemeth et al., 2004) de células duodenais absorptivas e macrófagos de reciclagem de Fe, bloqueando sua exportação (Ganz e Nemeth, 2012). O Fe na forma férrica (Fe^{3+}), resultante da oxidação do Fe liberado pela ferroportina, é captado pela transferrina que o transporta principalmente para o fígado (para armazenamento) e para a medula óssea (para produção de eritrócitos). A regulação do hormônio hepcidina ocorre por meio de muitos estímulos diferentes, incluindo status de ferro, aumento de IL-6, inflamação, hipóxia e hormônios sexuais, entre outros (Nemeth et al., 2004).

O Fe desempenha um papel indispensável em vários processos fisiológicos devido à sua capacidade de aceitar e doar elétrons facilmente ao converter entre as formas ferrosa (Fe^{2+}) e férrica (Fe^{3+}) (Schaefer, 2009). A aquisição de Fe é crítica para o crescimento bacteriano durante a infecção, e a patogenicidade bacteriana é grandemente aumentada pelo Fe disponível gratuitamente (Bullen et al., 2005). A replicação viral está associada ao aumento do metabolismo celular, e esse processo também requer Fe do hospedeiro (Drakesmith e Prentice 2008). A hipoferrêmia observada durante a inflamação ou infecção é um mecanismo de defesa inato do hospedeiro que limita a disponibilidade deste elemento para micro-organismos patogênicos (Radtke e O'Riordan 2006).

2.4 Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são o principal grupo de fármacos utilizados na terapia analgésica dos cavalos. Usualmente, são a primeira escolha no tratamento da dor proveniente dos processos inflamatórios e para minimizar a inflamação, seja no local de uma injúria, ou decorrente de um procedimento cirúrgico (Owens et al., 1996; Hu et al., 2005; Soma et al., 2012). Normalmente, estes fármacos são administrados, por via intravenosa, previamente ou durante o procedimento anestésico, com a finalidade de atingirem concentrações plasmáticas ideais durante o período perioperatório (Knych, 2015).

Os AINEs agem inibindo a síntese de prostaglandinas (PG) mediante a inativação das isoenzimas denominadas cicloxigenases: COX-1, COX-2 e COX-3 (Cook e Blikslager, 2014).

A classificação dos AINE's leva em consideração o grau em que eles inibem as diferentes isoformas de COX e sua seletividade relativa, que é determinada por ensaios inibidores de COX *in vitro*. A seletividade para as isoformas é expressa como uma razão inibitória IC₅₀ (concentração plasmática necessária para inibir 50% da atividade de COX), geralmente o IC₅₀ para COX-1: IC₅₀ para COX-2. A proporção é representada como COX-1/COX-2 e quanto mais acima de 1,0 o resultado, mais específico é o medicamento para inibição de COX-2 em comparação com COX-1 (Brideau et al., 2001; Beretta et al., 2005; Santos et al., 2018). Avaliando essa relação na espécie equina, fenilbutazona e flunixin meglumine tem proporções próximas a 1 (inibidores não seletivos), enquanto meloxicam e o firocoxib tem razões de seletividade próximas a 4 e 200, respectivamente. Isso indica que esses AINE's inibem predominantemente a COX-2, mas em algum grau, inibem a COX-1, particularmente o meloxicam. Por esse motivo o meloxicam pode ser classificado como inibidor preferencial e o firocoxib como inibidor seletivo (Beretta et al., 2005; Ziegler et al., 2017).

A COX-1 foi proposta como geradora de PGs que mantêm a função do órgão, protegendo a integridade da mucosa gástrica e gerando tromboxanos derivados de plaquetas, responsáveis pela agregação plaquetária e vasoconstrição, além de manter a homeostase renal (Cook e Blikslager, 2014). A COX-2, por sua vez, é induzida durante a resposta inflamatória e produz PGs que mediam a inflamação e a dor (Modi et al., 2012).

O aumento na expressão da COX-2 nos estágios pró-inflamatórios resulta no aumento concomitante da produção de prostaglandina H₂ (e demais prostaglandinas) a níveis não fisiológicos, os quais contribuem para a manifestação de dor, inflamação e sinais de endotoxemia (Cook e Blikslager, 2015).

Tradicionalmente, os efeitos terapêuticos dos AINEs se devem pela inibição dos efeitos da COX-2 (Brune e Patrignani, 2015). Os sinais adversos relacionados à inibição das cicloxigenases são mais comumente observados no sistema gastrintestinal e renal (McConnico et al., 2008). Atribui-se a ocorrência dos efeitos adversos à diminuição na perfusão tecidual, principalmente na

mucosa intestinal e na medular renal, em decorrência da diminuição na atividade da isoforma COX-1 (Moses e Bertone, 2002; Cook et al., 2009; Duz et al., 2015). Tanto a flunixinina meglumina quanto o firocoxib foram capazes de mitigar o aumento da expressão da atividade da COX-2 durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, em procedimentos cirúrgicos eletivos (Duz et al., 2015).

2.5 Opioides

Os opioides exercem efeitos pré e pós-sinápticos atuando em seus receptores no corno dorsal da medula espinhal, prevenindo a liberação de neurotransmissores excitatórios. Há uma variedade de receptores opioides, expressados centralmente e periféricamente, que, quando ativados, resultam tanto em analgesia como em efeitos colaterais (Clark e Clark, 1999).

Os opioides, especialmente os agonistas *mu*, como a morfina, exercem diversos efeitos comportamentais em humanos e nos animais, variando de depressão a estimulação do sistema nervoso central (SNC). Esses efeitos parecem ser espécie-dependentes, com predominância de sedação em cães, macacos, porcos e humanos, enquanto que em ratos, camundongos, vacas e cavalos há predomínio de excitação e aumento da atividade locomotora (Simon, 1978; Kamerling et al., 1989; Brent e Bunn, 1994; Sills e Vaccarino, 1998).

As respostas comportamentais e fisiológicas dos cavalos frente a altas doses de opioides têm sido bem documentadas e consistem em estimulação do SNC, com subsequente aumento da atividade locomotora, aumento da pressão arterial e hipertermia (Kamerling et al., 1985; Pascoe et al., 1991; Mama et al., 1993). A morfina é mais provável de causar efeitos colaterais em animais sem dor, do que em animais com dor e estes efeitos parecem ser dose-dependentes (Mircica et al., 2003). Quando altas doses foram usadas (660-750 µg/kg), observou-se aumento da atividade locomotora, com pateamento do solo, agitação e movimentos de balançar a cabeça e o corpo (Kalpravidh et al., 1984; Brunson e Majors, 1987), contudo, em cavalos com dor, os efeitos excitatórios podem não ser evidentes (Malone e Graham, 2002).

A morfina apresenta meia-vida curta de 1,5 hora, por isso deve ser administrada com menor intervalo entre doses para manter a concentração plasmática. Na dose de 0,1 mg/kg, IM, parece ter pouco efeito na frequência cardíaca e no grau de excitação, e não causou sinais de cólica em cavalos

(Devine et al., 2013).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a resposta inflamatória de fase aguda nos cavalos após orquiectomia eletiva com a técnica fechada utilizando ou não anti-inflamatório não esteroidal no pós-operatório.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar as alterações físicas e laboratoriais de cavalos hígdos submetidos á orquiectomia eletiva com a técnica fechada que receberam flunixinina meglumina intravenosa ou não no pós-operatório.

Avaliar por meio da termografia, da ultrassonografia e observação visual o edema e seroma da ferida cirúrgica de cavalos submetidos à orquiectomia eletiva com a técnica fechada que receberam ou não flunixinina meglumina intravenosa no pós-operatório.

Avaliar as PFAs e a concentração de ferro sérico de cavalos submetidos à orquiectomia eletiva com a técnica fechada que receberam ou não flunixinina meglumina no pós-operatório.

Correlacionar os parâmetros físicos com as PFAs e a concentração de ferro sérico de cavalos submetidos à orquiectomia eletiva com a técnica fechada que receberam ou não flunixinina meglumina no pós-operatório.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP/Jaboticabal (protocolo nº 2304/21). Foram utilizados 16 equinos hígdos, machos inteiros, de diferentes raças, com idade média de $4,7 \pm 1,9$ anos, e peso médio de 370 ± 55 kg, oriundos de propriedades rurais da região de Jaboticabal – SP que foram encaminhados até o Hospital Veterinário Institucional por seu proprietário/responsável. Os proprietários consentiram a participação dos animais no estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido.

Dois dias antes do tratamento (D-2) os animais foram encaminhados e selecionados para participação no estudo com base na higidez avaliada por meio de exame físico, hemograma completo e exames bioquímicos (ureia, creatinina, proteína total, albumina, globulinas, AST, FA, GGT e BT). Os animais passaram por período de aclimatação de dois dias. Foram mantidos em piquetes individuais expostos a condições de luz e ventilação naturais, cuja forragem disponível era Tifton 85. Cada piquete possuía um bebedouro tipo australiano e comedouros cobertos, ambos de concreto. Os animais foram observados ao menos uma vez ao dia para verificação da saúde geral.

Além da pastagem disponível nos piquetes, os equinos receberam feno de Coast cross ou Tifton 85 e ração de acordo com as necessidades nutricionais da categoria, quando necessário. A água foi fornecida à vontade. O consumo de água e alimento não foram mensurados ao longo do experimento.

4.2 Delineamento Experimental e Randomização

A seleção e randomização dos animais ocorreram em mais de um dia, conforme a entrada de casos de animais encaminhados ao Hospital Veterinário para realização do procedimento cirúrgico.

Cada animal foi considerado uma unidade experimental e foram distribuídos nos grupos de forma aleatória, conforme ordem de chegada do animal no Hospital Veterinário. A ordem dos grupos para alocação dos animais foi definida por meio de sorteio.

4.3 Tratamentos

Os protocolos terapêuticos para os animais dos dois grupos avaliados (n=8) foram implementados conforme discriminações a seguir.

4.3.1 Grupo Controle (GC)

Os integrantes (n=8) do grupo controle (GC) receberam morfina (Dimorf® - Cristália), pela via intramuscular, na dose de 0,1 mg por kg de peso vivo, a cada oito horas (três vezes ao dia), durante três dias, totalizando nove aplicações. O primeiro dia de aplicação do medicamento ocorreu em etapa posterior às

avaliações basais e à venóclise da veia jugular externa (direita ou esquerda) com cateter 14G, previamente ao início do protocolo anestésico (D₀), o segundo e o terceiro dia de aplicação ocorreram 24 (D₁) e 48 (D₂) horas após o procedimento cirúrgico, respectivamente.

A administração foi realizada por via intramuscular, nos músculos esplênio ou porção cervical do trapézio, localizados na região da tábua do pescoço. Houve alternância do local de aplicação a cada administração do tratamento. Não foram administrados volumes superiores à 10 mL por ponto de aplicação.

4.3.2 Grupo Flunixin (GF)

Os integrantes (n=8) do grupo flunixin (GF) receberam flunixin meglumina (Desflan® - Ourofino Saúde Animal Ltda.), pela via intravenosa, na dose de 1,1 mg por kg de peso vivo, uma vez ao dia, durante três dias, totalizando três aplicações. A primeira dose do produto foi administrada em etapa posterior às avaliações basais e à venóclise da veia jugular externa (direita ou esquerda) com cateter 14G, previamente ao início do protocolo anestésico (D₀), o segundo e o terceiro dia de aplicação ocorreram 24 (D₁) e 48 (D₂) horas após o procedimento cirúrgico, respectivamente.

A primeira administração do medicamento foi realizada por meio do cateter 14G mantido na veia jugular externa dos animais e as demais administrações foram realizadas por venopunção da veia jugular com agulha 25x8 e seringa adequada ao volume total do fármaco para cada animal.

4.4 Procedimento anestésico, cirúrgico e pós-operatório

Previamente ao procedimento cirúrgico, os animais foram submetidos a jejum hídrico e alimentar de duas e oito horas, respectivamente. No dia do procedimento cirúrgico (D₀), após pesagem dos animais, contenção em tronco apropriado para a espécie, tricotomia (8 cm x 10 cm) e antisepsia com clorexidina degermante da região do terço médio do sulco jugular direito ou esquerdo, foi efetuada a venopunção da veia jugular externa com cateter 14G e, imediatamente após, a colheita das amostras basais (D₀) de sangue, em diferentes anticoagulantes. Ao término das alíquotas basais de sangue, foi

administrado a primeira dose de penicilina potássica, na dose de 20.000 UI/kg (q6h, durante 24 horas) e gentamicina, na dose única de 8,8 mg/kg, ambas por via intravenosa como forma de prevenção ao desenvolvimento de infecções. Ato contínuo, deu-se início ao protocolo anestésico. Para tal utilizou-se, como medicação pré-anestésica, o cloridrato de xilazina 10%, na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg, por via intravenosa. Posteriormente, para a indução anestésica, foi utilizada associação de cloridrato de cetamina, na dose de 2mg/kg, e midazolam, na dose de 0,1 mg/kg, ambos administrados por via intravenosa, dados três a cinco minutos da dose do agente pré-anestésico. A manutenção do plano anestésico foi efetuada por meio de anestesia total intravenosa (TIVA), utilizando-se 0,5 mg/mL de cloridrato de xilazina e 1 mg/mL de cetamina diluídos em preparação de um litro de éter-gliceril-guaiacol (EGG) a 5%, em solução glicofisiológica.

No momento o qual o animal assumia a posição de decúbito lateral (direito ou esquerdo), dava-se início ao preparo do campo cirúrgico, o qual constava de antissepsia prévia com solução a 2% de clorexidina degermante e lavagem copiosa com álcool etílico 70%; em seguida realizou-se o bloqueio anestésico de ambos os cordões espermáticos, utilizando-se infiltração local de 20 mL de cloridrato de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, por cordão espermático. Ato contínuo, procedeu-se nova antissepsia do campo cirúrgico, novamente realizada solução a 2% de clorexidina degermante e lavagem copiosa com álcool etílico 70%.

As orquiectomias foram realizadas por dois cirurgiões experientes, com incisões na bolsa escrotal, optando-se pela técnica fechada. Para tal, foram realizadas duas incisões com 8 a 10 cm de comprimento na pele escrotal, paralela à rafe mediana e aproximadamente a 2 cm desta. O testículo, encapsulado no folheto parietal da túnica vaginal, foi firmemente contido pelo cirurgião para realização da dissecação da fáscia que envolve a túnica vaginal, com auxílio de gaze ou compressa cirúrgica seca, até que o músculo cremaster e a túnica vaginal estivessem claramente expostos, o mais proximal possível do anel inguinal externo. Na sequência, foi efetuada a ligadura do funículo espermático por transfixação, utilizando-se o fio de poliglactina 910, 2-USP, em laçada dupla seguido de emasculação e secção do cordão espermático, envolto pelo folheto parietal da túnica vaginal, também sobreposto pelo

músculo cremaster, com uso de emaculador de Reimers (Canola et al., 2017).

O curativo da ferida cirúrgica foi realizado duas vezes ao dia, por cinco dias. Para isso, a região externa foi higienizada com solução de clorexidina aquosa a 1%. Após a limpeza, foi feita a aplicação tópica de pomada hidratante composta por associação de óxido de zinco e vitamina D e, por fim, administrado pó repelente (Tanidil®) por sobre a pomada. Durante o pós-operatório, os animais permaneceram, preferencialmente, soltos em piquete. No entanto, por questões de alojamento e acomodação dos demais animais do hospital, alguns animais passaram por período de rodízio entre soltura nos piquetes e reclusão em baia, o qual foi preconizado o mínimo possível para evitar edemaciação escrotal e prepucial.

4.5 Avaliação física

Os animais foram submetidos à avaliação física no momento de seleção (D₋₂), antes do procedimento cirúrgico (D₀) e ainda 24 (D₁), 48 (D₂), 72 (D₃) e 120 horas (D₅) após o término do procedimento cirúrgico. Durante a avaliação física foram observados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC) (bpm), frequência respiratória (FR) (mpm), temperatura retal (TR) (°C), motilidade intestinal, coloração das membranas mucosas, tempo de preenchimento capilar (segundos) e turgor cutâneo.

4.6 Avaliação da ferida cirúrgica

4.6.1 Termografia

A avaliação da temperatura da ferida cirúrgica foi realizada utilizando uma câmera termográfica (Flir T300) e os períodos avaliados foram D₀ (pré-tratamento e pré-procedimento cirúrgico), 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 (D₅) horas após o término do procedimento cirúrgico.

Para as avaliações os animais eram levados até uma sala fechada, sem janelas, com temperatura controlada a 22 graus (Cabrera et al. 2007). As avaliações foram realizadas no período da manhã e após a aclimação dos animais por 40 minutos na sala (Tunley e Henson 2004). O termógrafo era mantido sempre a mesma distância para eliminar os efeitos de resolução de tela.

Por conveniência, a distância padronizada foi de 60 cm da área escrotal.

4.6.2 Avaliação ultrassonográfica

O exame ultrassonográfico (Esaote® MyLab Alpha) da ferida cirúrgica foi realizada em D₀ (pré-tratamento e pré-procedimento cirúrgico) e ainda 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 (D₅) horas após o término do procedimento cirúrgico. Além da avaliação do seroma local, foi averiguada a elasticidade tecidual por meio da avaliação elastográfica, pelo método compressivo.

4.6.3 Avaliação de edema e seroma

A região escrotal e prepucial foi avaliada durante os momentos D₀ (pré-tratamento e pré-procedimento cirúrgico) e ainda 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 (D₅) horas após o término do procedimento cirúrgico quanto à presença de edema (inspeção visual) e seroma (à ultrassonografia, no momento da avaliação elastográfica) e classificado conforme escala: (0) sem inchaço aparente; (1) pouco seroma (edema) pós-operatório; (2) presença moderada de seroma (edema) pós-operatório; (3) seroma (edema) pós-operatório exorbitante (Olson et al., 2015).

4.7 Avaliação das Proteínas de Fase Aguda

As concentrações das PFAs foram avaliadas em D₀, antes do início do tratamento e procedimento cirúrgico, para estabelecimento de um valor basal para cada animal e decorridas 24 (D₁) e 72 (D₃) horas do procedimento cirúrgico por meio da técnica de eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS – PAGE), conforme descrito por Laemmli (1970). A dosagem das proteínas séricas totais foi feita pelo método de Biureto (Zaia et al., 1998), utilizando-se conjunto de reagente de uso comercial (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil). A leitura foi realizada em espectrofotômetro semiautomático (Labquest, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil), com comprimento de onda específicos para o teste (530-550nm).

Já a dosagem do fibrinogênio foi realizada pelo método ELISA, a partir de amostras de plasma previamente descongeladas, utilizando-se reagente de uso

comercial (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil). A leitura foi realizada em coagulômetro (Organon Teknika/Coagulator 1).

4.8 Dosagem da concentração sérica do ferro

As concentrações do ferro foram avaliadas em D_0 , antes do início do tratamento e procedimento cirúrgico, para estabelecimento de um valor basal para cada animal e decorridas 24 (D_1), 72 (D_3) horas do procedimento cirúrgico. A dosagem da concentração do ferro foi realizada pelo método colorimétrico (Goodwin modificado), em analisador bioquímico (Cobas Mira S, Laborlab produtos para laboratório, Guarulhos, São Paulo, Brasil), realizada por meio de reagente comercial específico (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil).

4.9 Análise estatística dos dados

Os dados foram submetidos à avaliação da normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os valores foram apresentados como média e desvio padrão ($\bar{X} \pm dpm$), à exceção dos dados não paramétricos, os quais estão expressos em mediana (máxima e mínima). Os dados paramétricos foram avaliados quanto aos fatores Tempo x Grupo pelo teste de análise de variância de duas vias (*two-way ANOVA*), seguido pelo teste *post-hoc* de Student-Newman-Keuls. Já as variáveis não paramétricas foram avaliadas pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe, seguido pelo teste *post-hoc* de Student-Newman-Keuls. Para tal, foi implementado nível de significância de $p < 0.05$. Para a análise estatística dos dados utilizou-se programa computacional Sigmaplot 14.5. Para verificar correlações entre os parâmetros físicos, edema escrotal visual, proteínas de fase aguda e o ferro, utilizou-se a correlação de Spearman ($p < 0,05$) que foi classificada, de acordo com o valor de r em fraca (mm), moderada (mm) e forte (mm), como proposto por Cohen (2021). Para esta análise utilizou-se o programa estatístico Jamovi (The jamovi project, 2023; version 2.3).

5 RESULTADOS

5.1 Parâmetros físicos

Não foram constatadas diferenças entre os grupos para os principais parâmetros físicos avaliados no estudo, os quais estão discriminados na Tabela 1. Por outro lado, observou-se diferenças intragrupo, onde os animais do GC apresentaram frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR) mais elevadas no D₂ e D₅ respectivamente. Os animais do GF apresentaram temperatura retal (TR) mais elevada no D₁ comparativamente aos demais períodos de avaliação.

Tabela 1. Parâmetros físicos ($\bar{X} \pm \text{dpm}$) dos 16 cavalos integrantes do estudo. Os animais foram divididos em dois grupos distintos (n = 8), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) (basal) e, subsequentemente, 24 (D₁), 48 (D₂) 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅).

PARÂMETROS FÍSICOS	MOMENTOS AVALIADOS				
	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₅
FC					
GC	37,3±8,2	39,8±8,3	47,5±9,2*	45,0±9,5	40,3±4,1
GF	38,7±7,3	42,0±10,0	43,0±7,9	36,5±9,6	38,7±7,8
FR					
GC	19,7±10,0	20,7±5,8	28,2±8,3	27,0±10,8	24,8±8,5*
GF	25,6±10,9	20,0±8,0	27,5±8,7	20,0±11,7	22,5±7,6
TR					
GC	37,6±0,5	38,0±0,4	37,8±0,4	37,9±0,4	37,8±0,4
GF	37,6±0,3	38,1±0,5*	37,7±0,3	37,7±0,5	37,7±0,4

GC – grupo controle (0,1 mg/kg de morfina, por via intramuscular, q12h); **GF** – flunixin meglumina (1,1 mg/kg, por via intravenosa, q24h); **FC** – frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm); **FR** – frequência respiratória em movimentos respiratórios por minuto (mrpm); **TR** – temperatura retal em graus Célcius (°C); (*) diferença estatística intragrupo do valor basal (D₀), pela análise de variância de uma via com medidas repetidas (*One-way ANOVA repeated measures*), seguida pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com p < 0,05;

5.2 Termografia

Foi observada temperatura escrotal mais elevada ($p < 0,05$) nos animais do GC em relação aos animais do GF pelo teste de igualdade de variâncias. A temperatura escrotal variou ($p < 0,05$) ao longo dos períodos avaliados nos grupos, e foi maior em D₅. Os resultados estão expressos na Tabela 2 e Figura 1.

Tabela 2. Temperatura (° C) da região escrotal direita (D) e esquerda (E) (mediana e intervalo interquartil), obtida por termografia, dos 16 cavalos integrantes do estudo. Grupo controle – GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e Grupo Flunixin – GF (flunixin meglumina via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos ($n = 8$), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) (basal) e, subsequentemente, 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅).

Momentos	Temperatura escrotal				<i>P</i> (GC x GF)	
	GC		GF			
	D	E	D*	E*	D	E
D ₀	33,3 ^a (32,5 – 34,3)	33,4 ^a (32,9 – 34,4)	33,3 ^a (33,0 – 33,9)	33,4 ^a (33,0 – 33,6)		
D ₁	33,0 ^b (32,3 – 35,0)	33,8 ^b (33,1 – 34,5)	30,5 ^b (28,2 – 32,0)	30,2 ^b (28,3 – 31,9)	0,004	0,003
D ₃	34,4 ^a (34,1 – 35,3)	34,6 ^{ac} (33,6 – 35,8)	32,6 ^a (30,6 – 34,3)	33,3 ^{ac} (32,3 – 34,3)		
D ₅	35,0 ^c (34,4 – 35,4)	35,0 ^c (33,8 – 35,5)	34,4 ^c (33,6 – 35,2)	34,1 ^c (33,8 – 34,7)		

GC – grupo controle (0,1 mg/kg de morfina, por via intramuscular, q12h); **GF** – flunixin meglumina (1,1 mg/kg, por via intravenosa, q24h); D – região escrotal direita; E – região escrotal esquerda. Letras diferentes nas linhas indicam diferenças em relação ao tempo, em cada grupo, pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0,05$. (*) Indica diferença estatística, pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0,05$.

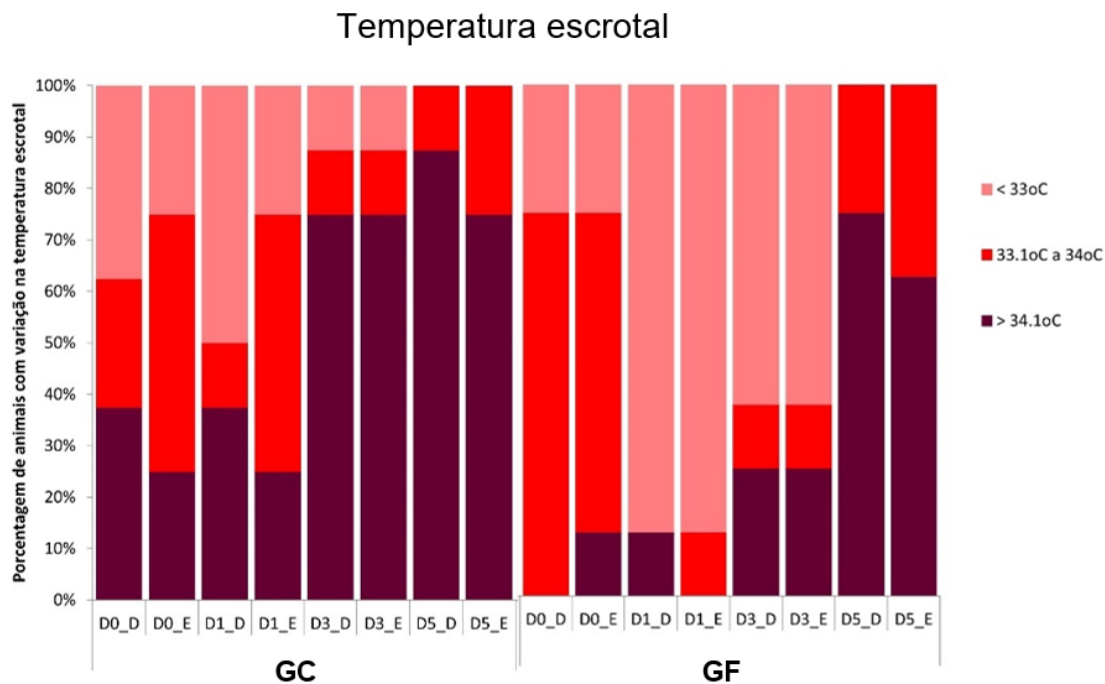


Figura 1. Temperatura do escroto direito (D) e esquerdo (E), obtida por termografia, dos 16 cavalos integrantes do estudo. **GC** - grupo controle (cloridrato de morfina por via intramuscular), **GF** – grupo flunixina (flunixina meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos (n = 8), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) (basal) e, subsequentemente, 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅).

5.3 Edema e seroma

Observou-se diferença para formação de edema entre os grupos, pelo teste de igualdade de variâncias, onde a formação de edema foi maior no GC. Do mesmo modo, houve diferença intragrupo ($p < 0,05$) entre os períodos de avaliação, onde o edema pós-operatório foi maior em D₃ e D₅ quando comparados a D₀ e D₁ em ambos os grupos. Os resultados estão expressos na Tabela 3 e Figura 2.

Tabela 3. Edema pós-operatório (mediana e intervalo interquartil), dos 16 cavalos integrantes do estudo. GC (cloridrato de morfina por via intramuscular), GF (flunixin meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos (n = 8), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) (basal) e, subsequentemente, 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅). Escala: (0) sem edema aparente; (1) pouco edema pós-operatório; (2) presença moderada de edema pós-operatório; (3) edema pós-operatório exorbitante.

Momentos	Edema pós-operatório		
	GC	GF	P (GC x GF)
D ₀ ^a	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	
D ₁ ^a	0 (0 – 0,5)	1 (0 – 0)	
D ₃ ^b	0 (1 – 1)	0 (0 – 1)	0,014*
D ₅ ^b	0 (0,25 – 1,5)	0 (0,25 – 1)	

GC – grupo controle (0,1 mg/kg de morfina, por via intramuscular, q12h) e **GF** – grupo flunixin meglumina (1,1 mg/kg, por via intravenosa, q24h); Letras diferentes nos períodos de avaliação indicam diferenças em relação ao tempo, em cada grupo, pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0,05$. (*) Indica diferença estatística, pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0,05$.

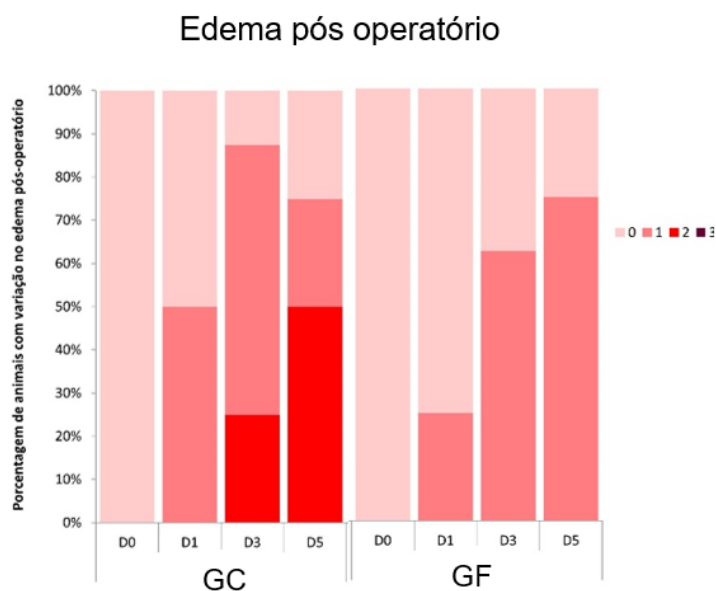


Figura 2. Representação gráfica da formação de edema pós-operatório (porcentagem) nos animais do estudo. GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e GF (flunixin meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos (n = 8), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) (basal) e, subsequentemente, 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅). Escala: (0) sem edema aparente; (1) pouco edema pós-operatório; (2) presença moderada de edema pós-operatório; (3) edema pós-operatório exorbitante.

Observou-se diferença entre os períodos avaliados para os grupos em relação a formação de seroma. A presença de seroma foi maior no D₅ para ambos os grupos. No entanto, com maior intensidade nos animais do GC. Os resultados relacionados à formação do seroma pós-operatório estão expressos na Tabela 4 e Figura 3.

Tabela 4. Seroma pós-operatório do escroto direito (D) e esquerdo (E) (mediana e intervalo interquartil), dos 16 cavalos integrantes do estudo, GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e GF (flunixinina meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos ($n = 8$), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D_0) (basal) e, subsequentemente, 24 (D_1), 72 (D_3) e 120 horas de pós-operatório (D_5). Escala: (0) sem seroma; (1) pouco seroma pós-operatório; (2) presença moderada de seroma pós-operatório; (3) seroma pós-operatório exorbitante.

Momentos	Seroma pós-operatório					
	GC		GF		$P (GC \times GF)$	
	D	E	D*	E*	D	E
D_0	0 (0 – 0)a	0 (0 – 0)a	0 (0 – 0)a	0 (0 – 0)a		
D_1	0 (1 – 2)b	0 (1 – 1)b	0 (0 – 1)b	0 (0 – 0)b	0,008	0,014
D_3	0 (0 – 1)b	1 (1 – 1)c	0 (0 – 2)b	1 (0 – 1)c		
D_5	1 (1 – 2)c	1 (2 – 3)c	0 (1 – 2)c	1 (0 – 1)c		

GC – grupo controle (0,1 mg/kg de morfina, por via intramuscular, q12h) e **GF** – grupo flunixinina meglumina (1,1 mg/kg, por via intravenosa, q24h); D – escroto direito; E – escroto esquerdo. Letras diferentes nas linhas indicam diferenças em relação ao tempo pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0,05$. (*) Indica diferença estatística pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0,05$.

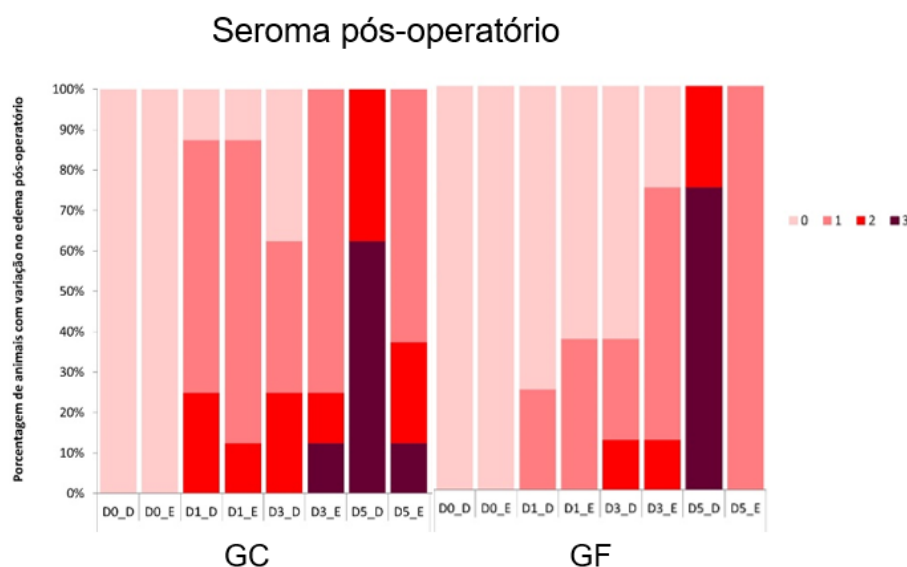


Figura 3. Representação gráfica da formação de seroma pós-operatório (porcentagem) no escroto direito (D) e esquerdo (E) dos animais do estudo. GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e GF (flunixinina meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos ($n = 8$), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D_0) (basal – 0h) e, subsequentemente, 24h (D_1), 72h (D_3) e 120h de pós-operatório (D_5). Escala: (0) sem seroma; (1) pouco seroma pós-operatório; (2) presença moderada de seroma pós-operatório; (3) seroma pós-operatório exorbitante.

5.4 Elasticidade tecidual

Houve diferença intragrupo, com relação à elasticidade tecidual (moleza tecidual), em decorrência do período de avaliação, para o escroto esquerdo. Observou-se maior flacidez tecidual em D₅ quando comparado a D₁. Fato este que pode estar diretamente relacionado à maior presença de edema e seroma pós-operatórios em D₅, quando comparado a D₁. Os dados estão expressos na Tabela 5 e Figura 4. Não foram registradas diferenças entre os grupos, para o mesmo parâmetro.

Tabela 5. Elasticidade tecidual (mediana e intervalo interquartil) dos escrotos direito (D) e esquerdo (E) dos 16 cavalos integrantes do estudo. GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e GF (flunixinina meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos (n = 8), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) (basal) e, subsequentemente, 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅).

Momentos	Elasticidade tecidual pós-operatória (%)					
	GC		GF		P (GC x GF)	
	D	E	D	E	D	E
D ₀	36 [44 – 29]	48 [54 - 37]	45 [89 – 35]	41 [58 – 28]		
D ₁ ^a	41 [56 – 32]	43 [56 – 35]	46 [51 – 39]	51 [68 – 46]	>	>
D ₃	35 [41 – 28]	37 [44 – 31]	37 [43 – 21]	44 [44 – 24]	0,05	0,05
D ₅ ^b	39 [49 – 33]	38 [44 – 37]	43 [49 – 27]	35 [54 – 26]		

GC – grupo controle (0,1 mg/kg de morfina, por via intramuscular, q12h) e GF – grupo flunixinina meglumina (1,1 mg/kg, por via intravenosa, q24h); D – escroto direito; E – escroto esquerdo. Letras diferentes nas colunas indicam diferenças em relação ao tempo, pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0.05$.

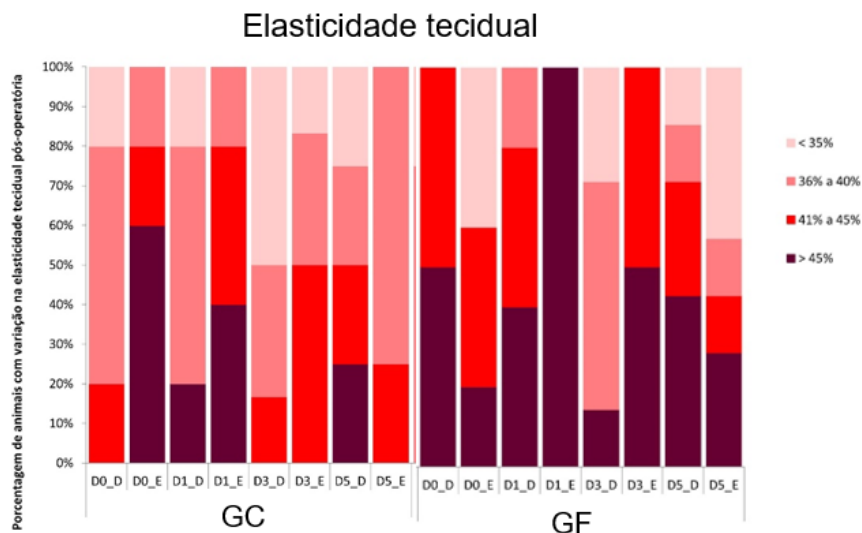


Figura 4. Representação gráfica da elasticidade tecidual pós-operatória (porcentagem), obtida por meio da elastografia por compressão, do escroto direito (D) e esquerdo (E) dos animais do estudo. GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e GF (flunixin meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos ($n = 8$), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D_0) (basal) e, subsequentemente, 24 (D_1), 72 (D_3) e 120 horas de pós-operatório (D_5).

5.5 Proteínas de Fase Aguda

Dentre as proteínas de fase aguda identificadas no estudo, não foram observadas variações na contagem global proteica (proteína total), bem como nas concentrações de transferrina, albumina, haptoglobina e α 1-glicoproteína ácida. Observou-se, independentemente do grupo avaliado, aumento progressivo ($p = 0,01$) nas concentrações de ceruloplasmina em relação às concentrações basais.

As concentrações da α 1-antitripsina nos animais do GF ($177,6 \pm 56,2$ mg/dL) foram inferiores aos valores basais do GC e mantiveram-se inferiores nas dosagens subsequentes registradas para os animais do GC ($401,2 \pm 56,2$ mg/dL; $p < 0,001$). Do mesmo modo, não foram observados efeitos do período de avaliação nas concentrações desta proteína, nos grupos avaliados. Os dados estão expressos na Tabela 6.

Tabela 6. Média global geral e média global (\bar{X} + dpm) por momento de avaliação (dias do pós-operatório) das proteínas de fase aguda dos 16 cavalos integrantes do estudo. GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e GF (flunixin meglumina por via intravenosa). Os animais foram divididos em dois grupos distintos (n = 8), submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) (basal) e, subsequentemente, 24 (D₁), 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅).

PROTEÍNA (mg/dl)	MOMENTOS AVALIADOS				MÉDIA GERAL
	D ₀	D ₁	D ₃	D ₅	
PROTEÍNA TOTAL					
GC	8,4 ±1,7	8,0 ±1,9	6,9 ±1,1	NA	7,8
GF	8,7 ±1,8	8,2 ±1,9	7,6 ± 1,2	NA	8,2
CERULOPLASMINA					
GC	12,6 ±4,7a	16,2 ± 9,4a	18,0 ±10,0b	NA	15,6
GF	12,0 ± 14,4a	15,1 ± 8,9a	19,8 ±8,8b	NA	15,7
TRANSFERRINA					
GC	402,2±74,8	344,4±82,6	300,3±53,8	NA	349,0
GF	363,5±145,9	362,5±103,9	312,1±84,7	NA	346,0
ALBUMINA					
GC	5521,4±917,4	5060,3±1002,6	4389,1±850,9	NA	4990,3
GF	5695,4±1062,8	5395,0±1060,5	4993,1±663,4	NA	5361,2
HAPTOGLOBINA					
GC	51,2±27,1	49,3±20,8	53,5±19,6	NA	51,3
GF	39,2±25,5	36,0±19,4	52,0±27,9	NA	42,4
α1 GLICOPROTEÍNA ÁCIDA					
GC	11,0±7,2	15,0±5,6	14,1±3,3	NA	13,3
GF	10,0±3,5	11,7±3,5	14,2±4,7	NA	12,0
α1 ANTITRIPSINA					
GC	439,1±278,3	427,0±274,4	337,3±207,1	NA	401,2
GF	182,0±259,8	202,3±280,3	148,4±222,2	NA	177,6*
FIBRINOGENIO					
GC	199,1±139,4	NA	179,4±44,2	277,1±125,0	218,5
GF	270,6±224,6	NA	278,6±135,3	315,8±143,1	288,3

GC – grupo controle (0,1 mg/kg de morfina, por via intramuscular, q12h) e **GF** – grupo flunixin meglumina (1,1 mg/kg, por via intravenosa, q24h). NA – momento não avaliado. Letras diferentes nas colunas indicam diferenças em relação ao tempo, pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com p < 0,05. (*) diferença estatística, pelo teste de igualdade de variâncias de Brown-Forsythe seguido pelo teste post-hoc de Student-Newman-Keuls, com p < 0,05.

As variações percentuais das PFAs em relação ao D₀ estão expressas na Figura 5. O GC apresentou maior elevação percentual de ceruloplasmina e α 1-glicoproteína ácida no D₁, já no D₃ o GF apresentou um maior percentual. A haptoglobina e a α 1-antitripsina, apesar de serem PFAs positivas, diminuíram em relação ao basal. A haptoglobina diminuiu nos dois grupos em D₁, já no D₃ o GF apresentou uma porcentagem mais elevada no GC. A α 1-antitripsina apresentou elevação em D₁ apenas no GF, já no D₃ os dois grupos apresentaram diminuição nos valores. No GC a transferrina diminuiu 14,4% em relação ao basal em D₁ enquanto o GF diminuiu apenas 0,27%, já no D₃ o GF apresentou diminuição de 14,1% em relação ao basal. A albumina diminuiu nos dois grupos, sendo sua redução em relação ao basal mais pronunciada no GC em ambos os momentos. A variação percentual em relação ao basal do fibrinogênio foi maior no GC em D₅.

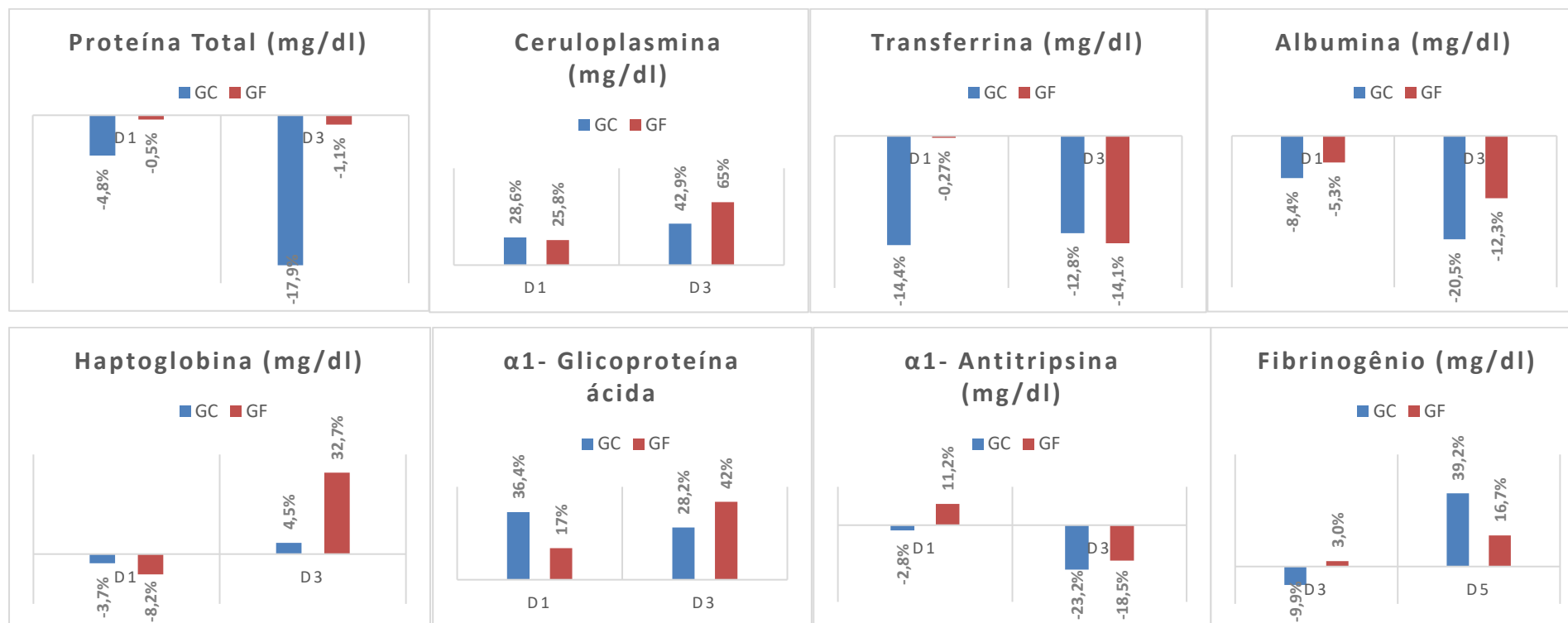


Figura 5 - Variação percentual, em relação ao D₀, das concentrações séricas de proteína total, ceruloplasmina, transferrina, albumina, haptoglobina, α 1-glicoproteína ácida, α 1-antitripsina e fibrinogênio de equinos machos, inteiros, que foram subdivididos em dois grupos distintos (n = 8) e submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) e, subsequentemente, 24 (D₁) e 72 horas de pós-operatório (D₃), e para o fibrinogênio 72 (D₃) e 120 horas de pós-operatório (D₅). **GC** - grupo controle; **GF**- grupo flunixin meglumina.

5.6 Concentração sérica de ferro

Uma diminuição acentuada da concentração sérica de ferro foi observada 24 horas após o procedimento (D₁) em ambos os grupos, sem diferença entre eles. Após 72 horas (D₃) do procedimento cirúrgico houve aumento da concentração sérica de ferro em ambos os grupos. O GF apresentou diferença entre os tempos, onde a concentração sérica de ferro em D₁ foi significativamente menor ($p < 0,001$) em relação a D₀, e a concentração em D₃ foi significativamente maior em relação a D₁. Os resultados estão apresentados na Tabela 7. A variação percentual dos níveis séricos de ferro em relação ao basal está expressa na Figura 6. Em D₁ observou-se diminuição do ferro em ambos os grupos, sendo o percentual de redução maior no GF. No D₃ o GC apresentou aumento do percentual em relação ao basal.

Tabela 7. Média e desvio-padrão da concentração (ug/dL) sérica de ferro identificada nos 16 cavalos integrantes do estudo. GC (cloridrato de morfina por via intramuscular) e GF (flunixinina meglumina por via intravenosa). Os animais, machos, inteiros, foram subdivididos em dois grupos distintos ($n = 8$) e submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) e, subsequentemente, 24 (D₁) e 72 horas de pós-operatório (D₃).

	Momentos avaliados		
	D ₀	D ₁	D ₃
FERRO (ug/dl)			
GC	100,6±40,7	49,3±11,1	107,1±49,4
GF	131,5± 38,0a	47,6± 14,9b	89,1± 33,9ac

GC – Grupo controle (0,1 mg/kg de morfina, por via intramuscular, q12h) e **GF** – Grupo flunixinina meglumina (1,1 mg/kg, por via intravenosa, q24h). Letras diferentes nas colunas indicam diferenças em relação ao tempo, pelo teste de post-hoc de Student-Newman-Keuls, com $p < 0,05$.

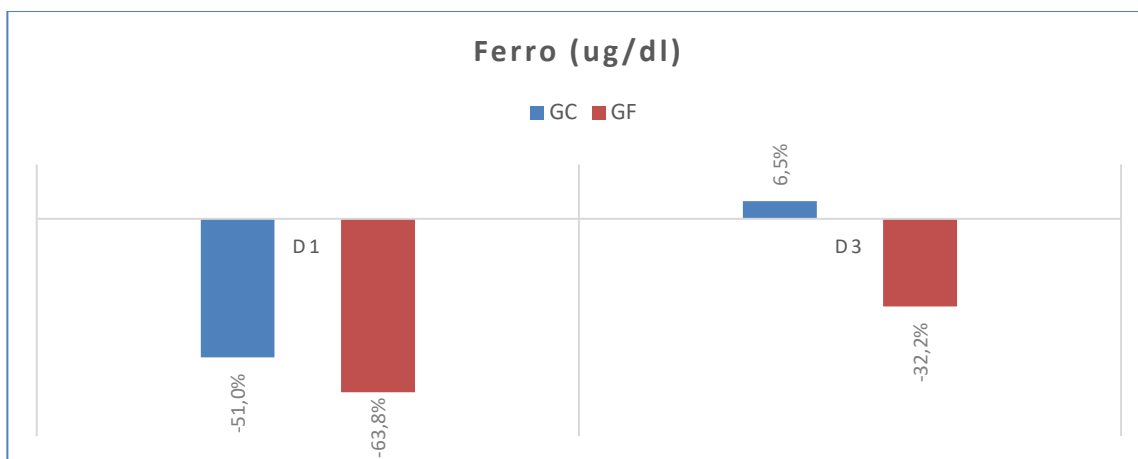


Figura 6- Variação percentual, em relação ao D₀, das concentrações séricas de ferro de equinos machos, inteiros, que foram subdivididos em dois grupos distintos (n = 8) e submetidos a procedimento de orquiectomia e avaliados antes do procedimento cirúrgico (D₀) e, subsequentemente, 24 (D₁) e 72 horas de pós-operatório (D₃). **GC** - grupo controle; **GF**- grupo flunixin meglumina.

5.7 Correlação de Spearman

As PFAs, o ferro, o edema, a termografia e os parâmetros físicos foram correlacionados nos dois grupos. O GC apresentou dez correlações, destas, quatro foram fracas e observadas entre albumina e fibrinogênio, ferro e FC, albumina e ferro e transferrina e edema, cinco foram moderadas e observadas entre a temperatura retal e fibrinogênio, edema e fibrinogênio, FC e α 1-glicoproteína ácida, FC e haptoglobina e α 1-antitripsina e albumina, e uma correlação forte, observada entre a transferrina e albumina. No GF, oito correlações foram encontradas, destas, observou-se seis correlações fracas, observadas entre FC e albumina, edema e albumina, α 1- glicoproteína ácida e temperatura retal, α 1- glicoproteína ácida e temperatura escrotal, haptoglobina e temperatura retal e transferrina e albumina, e duas moderadas, observadas entre α 1-antitripsina e temperatura retal e α 1-antitripsina e temperatura escrotal. Os valores de p e r estão expressos na Tabela 8.

Tabela 8 - Valores obtidos do coeficiente da correlação de Spearman (r) e significância (p), das concentrações séricas das proteínas de fase aguda, concentração sérica de ferro e dos parâmetros físicos avaliados, em equinos submetidos à orquiectomia não tratados e tratados com flunixin meglumina (GC – grupo controle; GF – grupo flunixim).

	Alb		Fib		α1- Glicop		Fe		Hapto		α1- Anti		Transf		Cerulop	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
GC																
FC	-0.386	0.346	0.340	0.104	0.579	0.003	-0.482	0.017	0.612	0.001	0.270	0.279	0,342	0,102	-0,014	0,949
T Retal	0.410	0.313	0.605	0.003	0.244	0.274	0.033	0.883	0.317	0.151	-0.298	0.263	0,104	0,646	0,091	0,689
T Escro	0.000	1.000	0.364	0.081	0.232	0.275	-0.129	0.547	0.107	0.620	-0.095	0.708	0,001	0,997	0,191	0,372
Edema	-0,393	0,057	0,534	0,007	0,208	0,330	-0,271	0,200	-0,087	0,638	-0,164	0,515	-0,454	0,026	0,158	0,461
Alb	-	-	-0.422	0.040	0.310	0.462	0.738	0.046	-0.333	0.428	-1.000	0.003	0,714	<,001	0.228	0,283
GF																
FC	0.477	0.018	-0.220	0.301	0.336	0.109	0.115	0.593	0.119	0.578	0.051	0.896	0,327	0,119	0,063	0,768
T Retal	0.025	0.910	-0.030	0.892	0.455	0.029	0.037	0.868	0.457	0.028	-0.815	0.007	0,132	0,549	-0,246	0,258
T Escro	-0.209	0.328	0.122	0.571	0.409	0.047	0.095	0.660	0.130	0.544	-0.879	0.002	0,048	0,824	0,064	0,765
Edema	-0,405	0,050	0,260	0,220	0,091	0,674	-0,236	0,267	0,042	0,844	-0,183	0,638	-0,079	0,715	0,133	0,536
Alb	-	-	-0.235	0.270	0.289	0.171	0.059	0.785	0.066	0.759	0.250	0.521	0,484	0,018	0,087	0,686

GC – Grupo controle; GF – Grupo flunixim; FC – frequência cardíaca; T retal – Temperatura retal; T Escro – Temperatura escrotal; Edema – Edema escrotal visual; Alb – Albumina; Fib - Fibrinogênio; α1- Glicop – α1- Glicoproteína ácida; Fe – Ferro; Hapto – Haptoglobina; α1- Anti – α1- antitripsina; Transf - Transferrina. Correlações fracas , correlações moderadas e correlções fortes (R Core Team, 2021). Destaque em negrito nos valores de $p < 0,05$.

6 DISCUSSÃO

A taquicardia e taquipneia observadas no segundo dia pós-operatório (D₂) e no quinto dia pós-operatório (D₅) respectivamente, com diferença dos valores basais, nos animais do GC foram associados a dor. Em equinos, a dor intensa ativa o sistema nervoso autônomo, causando aumento da FC e FR, além de alterações nos níveis séricos de catecolaminas, betaendorfinas e cortisol (Straticò et al, 2018). Estes parâmetros estão correlacionados à gravidade da dor, e como a FC é de fácil mensuração, está entre os parâmetros fisiológicos mais utilizados nesta avaliação (Price et al., 2003; Ashley et al., 2005). A FC no GC apresentou correlações positivas moderadas com a α 1 – glicoproteína ácida e haptoglobina, e correlação negativa fraca com a concentração sérica de ferro. No GF apresentou correlação positiva fraca com a albumina. Estas correlações sugerem que a resposta inflamatória nos animais do estudo pode ter desempenhado papel no aumento da FC.

Ainda dentro dos parâmetros físicos avaliados, houve diferença na TR dos animais do GF no D₁ que foi maior frente ao valor basal. No entanto, manteve-se dentro dos valores fisiológicos para a espécie, não sendo classificada como hipertermia (Feitosa, 2014). A TR no GF apresentou correlações positivas fracas com a α 1 – glicoproteína ácida e haptoglobina, e correlação negativa moderada com a α 1 – antitripsina, no GC apresentou correlação positiva moderada com o fibrinogênio. Estas correlações mostram tendência da resposta inflamatória causada pelo procedimento em elevar a TR nos animais do estudo.

A partir do terceiro dia de pós-operatório (D₃) houve aumento progressivo da temperatura da área escrotal para os dois grupos. Todavia, a temperatura escrotal no D₅ do GC aumentou 1,65°C em relação a temperatura basal, enquanto o GF apresentou aumento de 0,9°C em relação ao valor basal. Mediante os resultados da termografia é possível avaliar processos inflamatórios, pois o aumento do suprimento sanguíneo causado pela inflamação eleva a temperatura local (Redaelli et al., 2014; Ferreira et al., 2016; Sousa et al., 2018). Este fato foi observado em maior grau no GC.

Um estudo comparativo entre orquiectomia cirúrgica e química de touros também observou elevação da temperatura escrotal, evidenciada pela termografia no pós-operatório, onde a inflamação no grupo castrado

cirurgicamente foi mais intensa que os grupos castrados quimicamente (Yamada et al., 2021), corroborando o presente estudo a respeito da inflamação da área escrotal, pois, tanto o GF quanto GC apresentaram inflamação da área cirúrgica. Entretanto, a elevação da temperatura escrotal no GF, acima do valor basal, ocorreu apenas ao final do tratamento com a flunixinina, por via intravenosa (D₃), evidenciando seu efeito anti-inflamatório local. A temperatura escrotal no GF apresentou correlação positiva fraca com a α 1 – glicoproteína ácida e negativa moderada com a α 1 – antitripsina, sugerindo o papel da resposta inflamatória na elevação da temperatura escrotal.

A formação de edema e seroma no pós-operatório valida os resultados encontrados na termografia escrotal, pois, de igual forma, foi significativamente maior em D₃ e D₅ para ambos os grupos em relação aos valores basais e mais elevada nos animais do GC. Os resultados observados revelam maior intensidade de edema e seroma no quinto dia pós-operatório (D₅), conforme descrito no estudo que traz as principais complicações associadas à orquiectomia em cavalos (Hunt, 1991). Outros autores, encontraram resultados semelhantes, com edema da região escrotal mais pronunciado no quinto dia de pós-operatório (Di Filippo et al., 2021).

Sabe-se que a idade dos cavalos pode influenciar na gravidade do edema pós-operatório, onde, cavalos mais velhos são mais propensos a desenvolver edema excessivo em relação aos mais jovens (May e Moll, 2002). No presente estudo, os animais tinham idade média de $4,7 \pm 1,9$ anos, mais susceptíveis ao desenvolvimento de edema, no entanto, os grupos foram estatisticamente homogêneos em relação à idade. Logo, o GF apresentou menor efeito edematogênico, ratificando os resultados encontrados por Di Filippo et al. (2021) que concluíram este efeito de maneira superior nos cavalos que utilizaram flunixinina meglumina no pós-operatório de orquiectomia. Além disso, o edema dos animais do GC apresentou correlação moderada positiva com o fibrinogênio e correlação negativa fraca com a transferrina, esta última correlação revela a tendência desta PFA negativa reduzir frente a processos inflamatórios e sobretudo infecciosos (Skaar et al., 2010). No GF o edema apresentou apenas correlação negativa com a albumina.

A resposta inflamatória nos tecidos também pode ser avaliada pela elastografia apresentando resultados interessantes (Botar-Jid et al, 2010; Berko

et al, 2015 e Andrade, 2022). No presente estudo, de modo geral, independente do grupo avaliado, observou-se maior flacidez tecidual em D₅, quando comparado a D₁. Os resultados da elastografia estão diretamente relacionados à maior presença de edema e seroma no quinto dia de pós-operatório (D₅) e corrobora os resultados da termografia.

Quanto as PFAs não foram observadas diferenças entre os tempos ou entre os grupos avaliados, com exceção da ceruloplasmina que apresentou diferença no D₃ em relação aos demais períodos nos dois grupos e a α 1-antitripsina que apresentou valores menores nos animais do GF. A diferença observada entre os grupos em relação a α 1-antitripsina não leva em consideração o protocolo pós-operatório, já que, os animais apresentaram essa diferença desde os valores basais.

Embora a elevação das PFAs em decorrência da orquiectomia seja relatada na literatura (Jacobsen et al., 2005; Di Filippo et al., 2014; Nascimento et al., 2023), variáveis como a técnica cirúrgica empregada, tempo de avaliação das PFAs, complicações pós-cirúrgicas e os medicamentos utilizados no pós-operatório devem ser considerados. A técnica fechada utilizada nos animais do presente estudo reduz de maneira significativa as possíveis complicações inerentes à orquiectomia nos cavalos (Auer et al., 2019), ademais, a utilização de fármacos de maneira preventiva, ou seja, realizada antes do procedimento cirúrgico, pode justificar o controle da resposta de fase aguda no estudo. Uma pesquisa recente, avaliou a resposta inflamatória de fase aguda em burros após orquiectomia inguinal e os autores concluíram que tanto a técnica quanto a medicação de maneira preventiva influenciaram seus resultados (Nascimento et al., 2023).

Como no presente trabalho, Di Filippo et al. (2014) e Nascimento et al. (2023) não identificaram diferença entre os momentos avaliados em cavalos e burros, respectivamente, submetidos à orquiectomia, para albumina, α 1-glicoproteína ácida e haptoglobina nos primeiros três dias de pós-operatório. A elevação da haptoglobina e α 1-glicoproteína ácida ocorreram no trabalho de Di Filippo et al. (2014) após o quarto dia de pós-operatório, que coincide com o período que encerra a administração dos fármacos.

A variação percentual das PFAs em relação ao D₀ mostra que houve aumento das PFAs positivas e redução das PFAs negativas, assim como

esperado e encontrado na literatura (Murata et al, 2004; Petersen et al, 2004; Cerón et al. 2005). Com exceção da α 1- antitripsina que apresentou redução no D₃ em relação ao D₀ em ambos os grupos. A variação percentual do GC foi maior no D₁ para ceruloplasmina, transferrina e α 1- glicoproteína ácida, mas no D₃ observa-se variação percentual maior dessas PFAs no GF. Esses dados juntamente com as avaliações visuais de edema, seroma e termografia nos permite inferir que houve controle da resposta inflamatória de fase aguda no GF. Neste sentido, é importante ressaltar que os fármacos anti-inflamatórios controlam a inflamação, mas não a impedem de acontecer (Owens et al., 1996; Hu et al., 2005; Soma et al., 2012). Em relação ao fibrinogênio, observou-se aumento de 39,2% no GC e 16,7% no GF em D₅. O fibrinogênio é um PFA bem aceita no cavalo, mas tem como desvantagem sua reação lenta frente à lesão tecidual (Jacobsen et al., 2005), mais momentos de avaliação seriam necessários em busca de aumento acima dos valores de referência.

A redução na concentração sérica de ferro observada 24 horas após o procedimento cirúrgico (D₁) evidencia a hipoferremia durante a inflamação, sendo este um teste sensível para detecção da inflamação sistêmica em equinos (Borges et al., 2007). Concentrações séricas de ferro entre 64-85 μ g/dL são indicativas de algum grau de inflamação sistêmica (Smith et al., 1984; Borges et al., 2007; Hooijberg et al., 2014). Frente a isso, observamos inflamação sistêmica no pós-operatório em ambos os grupos, com valores abaixo de 65 μ g/dL em D₁; já em D₃ os valores foram superiores a 85 μ g/dL, evidenciando o retorno da concentração sérica para os valores basais.

A variação percentual da concentração de ferro revelou diminuição de 51% no GC e 63,8% no GF nas primeiras 24 horas. Esses valores corroboram outros trabalhos que também observaram rápida e dramática hipoferremia durante processos inflamatórios (Varma et al., 1984; Smith et al., 1986; Smith e Cipriano 1987; Auer et al. 1989; Oliveira-Filho et al., 2014). No entanto, outros autores, ao avaliarem a concentração sérica de ferro no pós-operatório de orquiectomia em equinos, não observaram hipoferremia nas primeiras 24 horas, e sim no oitavo dia de pós-operatório, somente nos animais que apresentaram complicações pós-cirúrgicas (Jacobsen et al., 2005). Em virtude disso, mais estudos são necessários para melhor compreensão a respeito da concentração do ferro sérico frente á orquiectomia nos equinos, já que os animais do presente estudo

não apresentaram nenhuma intercorrência na ferida cirúrgica.

Em estudo que avaliou equinos com inflamação induzida por Adjuvante de Freund, a concentração do ferro sérico retornou à normalidade em 96 horas (Oliveira-Filho et al., 2014), já no estudo com indução da inflamação por lipopolissacarídeos em equinos, os níveis séricos de ferro retornaram ao normal em 30 horas após a indução da inflamação (Oliveira-Filho et al., 2012). Os estudos citados anteriormente, não utilizaram anti-inflamatórios nos animais, já em estudo avaliando a concentração sérica de ferro em animais submetidos a procedimentos cirúrgicos de diferentes magnitudes, utilizando flunixin meglumina no pós-operatório, observou-se hipoferremia nas primeiras 24 horas, e retorno aos valores basais em 48 horas de pós-operatório, independente da magnitude do trauma cirúrgico (Jacobsen et al., 2009), ratificando o encontrado em nosso estudo, onde a concentração sérica elevou-se em D₃, evidenciando o aumento nos níveis séricos.

Os baixos níveis de ferro foram mais sensíveis que os altos níveis de fibrinogênio para diagnóstico da resposta inflamatória sistêmica, provavelmente devido à baixa expressão e pico tardio deste último (Borges et al., 2007; McGovern, 2018). Embora a concentração sérica de ferro possa ter benefícios úteis na aplicação clínica, isso não substitui a concentração plasmática do fibrinogênio no perfil inflamatório (McGovern, 2018).

O conhecimento sobre os mecanismos envolvidos no processo inflamatório da orquiectomia que levam a alteração das PFA, da concentração sérica de ferro e dos parâmetros físicos é relevante e pode auxiliar na escolha dos melhores protocolos de tratamento e no prognóstico dos animais. Correlações entre as PFAs e demais parâmetros hematológicos e inflamatórios foram estabelecidos para equinos (Leclere et al., 2015; Dondi et al., 2015). No entanto, correlações entre as PFAs, ferro sérico e os parâmetros físicos não foram encontrados na literatura compilada.

7 CONCLUSÕES

A orquiectomia fechada desencadeia reação inflamatória de fase aguda, caracterizada por alterações nas PFAs e na concentração do ferro sérico.

As alterações das PFAs juntamente com as avaliações visuais de edema,

seroma e termografia evidenciaram controle superior da resposta inflamatória de fase aguda nos animais que receberam flunixinina meglumina de maneira preventiva e no pós-operatório quando comparados aos animais que receberam sulfato de morfina.

Foi possível evidenciar correlações entre diversas PFA e a concentração sérica de ferro com os parâmetros físicos e o edema visual avaliado, sugerindo uma relação entre os parâmetros avaliados e a resposta inflamatória de fase aguda no pós-operatório de orquiectomia.

Os baixos níveis do ferro foram mais sensíveis que os níveis do fibrinogênio para a avaliação da resposta inflamatória no estudo.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos são necessários para comparar o perfil inflamatório frente as diferentes técnicas utilizadas na orquiectomia nos equinos e para melhor compreensão das alterações na concentração sérica do ferro frente à orquiectomia.

9 REFERÊNCIAS

Andrade RJ, Freitas SR, Hug F, Coppieters MW, Sierra-Silvestre E, Nordez A (2022). Spatial variation in mechanical properties along the sciatic and tibial nerves: An ultrasound shear wave elastography study. **Journal of Biomechanics**, 136, 111075.

Andrews DA, Reagan WJ, DeNicola DB. (1994) Plasma fibrinogen in recognizing equine inflammatory disease. **Comp Cont Edu** 16:1349–1356.

Ashley FH, Waterman-Pearson AE, Whay HR (2005). Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. **Equine Vet J**;37(6):565–75.

Assenza A, Congiu F, Giannetto C, Fazio F (2016) Serum iron, ferritin, transferrin and haptoglobin concentration variations during repeated show jumping competition in horse. **Acta Veterinaria Brno** 85:343-347.

Auer DE, Ng JC, Thompson HL, Inglis S, & Seawright A.A. (1989). Acute phase response in horses: changes in plasma cation concentrations after localized tissue injury. **Vet. Rec.** 124:235-9.

Auer, J.A. et al. **Equine Surgery**. 5^a ed., Elsevier, 2019. 3104p

Barros IO, Fonseca NBS, Nunes TL, Spagnolo JD, Santos JPA, Neto AS, Oliveira MGC, Nogueira AFS, Sousa RS, Silva LC, Barrêto Júnior RA (2018) Resposta inflamatória peritoneal de asininos (*Equus asinus*) submetidos à ovariectomia por laparotomia e laparoscopia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec** 70:1468–1476.

Beretta C, Garavaglia G, Cavalli M (2005). COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: an in vitro analysis. **Pharmacol Res.** 52:302–306.

Berko NS, Mehta AK, Levin TL, Schulz JF (2015). Effect of knee position on the ultrasound elastography appearance of the patellar tendon. **Clinical radiology**, 70(10), 1083-1086.

Bhat A, Das S, Yadav G, Chaudhary S, Islam M, Vyas AK, Sarin SK (2019). Hyperoxidized albumin promotes platelet dysregulation to induce systemic inflammation in severe alcoholic hepatitis. **Journal of Hepatology**, 70, e81-e132.

Bill LR (2017) **Clinical Pharmacology and Therapeutics for Veterinary Technicians**, 4th ed. St. Louis: Elsevier, p. 180.

Borges AS, Divers TJ, Stokol T, Mohammed OH (2007) Serum iron and plasma fibrinogen concentrations as indicators of systemic inflammatory diseases in horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 3:489-394.

Botar-Jid C, Damian L, Dudea SM, Vasilescu D, Rednic S, Badea R (2010). The contribution of ultrasonography and sonoelastography in assessment of myositis. **Medical Ultrasonography**, 12(2), 120-126.

Brent PJ, Bunn SJ (1994) In vivo treatment with mu and delta, but not kappa-selective opioids agonists reduces [3H]spiperone binding to the guinea-pig striatum: autoradiographic evidence. **Brain Research**, 654: 191-199.

Brideau C, Van Staden C, Chan CC (2001). In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. **Am J Vet Res.** 62:1755–1760.

Brune K, Patrignani P (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal antiinflammatory drugs. **J Pain Res.** 8:105.

Brunson DB, Majors LJ (1987) Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorfanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **American Journal of Veterinary Research**, 48: 1087-1091.

Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG (2005). Iron and infection: the heart

of the matter. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.** 43:325-330.

Busk P, Jacobsen S, Mertinussen T (2010). Administration of perioperative penicillin reduces postoperative serum amyloid A response in horses being castrated standing. **Vet Surg.** 39:6380-643.

Cabrera, I.N.; Cohen, J.; Downing, L (2007). Thermography techniques. In: LEE, M.H.M.; COHEN, J.M. **Rehabilitation medicine and thermography.** Impress Publications, 25-32.

Canola PA, Pereira RN, Santos GP (2017). Orquiectomia (Castração). In.: Rabelo RE, Silva LAF, SilvaOC, Vulcani VAS (Eds). **Cirurgias do aparelho reprodutor de machos bovinos e equinos.** São Paulo, SP: Editora MEDVET Ltda, p.213-234.

Carapeto MV, Barrera R, Mañe MC, Zaragoza C (2006). Serum α -globulin fraction in horses is related to changes in the acute phase proteins. **Journal of Equine Veterinary Science,** Philadelphia, v. 26, n. 3, p. 120-127.

Carter EI, Valli VE, McSherry BJ, Milne FJ, Robinson GA, Lumsden JH (1974) The kinetics of hematopoiesis in the light horse. I. The lifespan of peripheral blood cells in the normal horse. **Can. J. Comp. Med.** 38, 303–313.

Carvalho AM, Xavier ABS, dos Santos JPV, Rocha WB, Yamauchi KCI, Toma HS (2017). Post-castration abdominal abscess in horses: case report. **Braz J Vet Med.** 24(3):125-127.

Carvalho Filho WP (2017) **Proteínas de fase aguda e sua relação com biomarcadores de atividade muscular de equinos submetidos a evento de hipismo clássico.** dissertação (Mestrado) - Medicina Veterinária, Universidade Federal De Viçosa.

Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology,** Santa Barbara, v. 34, n. 2, p. 85-99.

Chanmugam A, Langemo D, Thomason K, Hann J, Altenburger EA, Tippett A,

Henderson L, Zortman T (2017). Relative temperature maximum in wound infection and inflammation as compared with a control subject using long-wave infrared thermography. **Adv Skin Wound Care**. 30(9):406-414.

Churg A, Wang X, Wang RD, Meixner SC, Pryzdial ELG, Wright JL (2007) α 1-antitrypsin suppresses tnf- α and mmp-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology** 2:144- 151

Clark JO, Clark TP (1999) Analgesia. **Veterinary Clinics North America: Equine Practice**, 15 (3): 705-723.

Coetzee JF (2013a). Assessment and management of pain associated with castration in Cattle. **Vet Clin North Am Food Anim Pract**. 29:75-101.

Coetzee JF (2013b). A review of analgesic compounds used in food animals in the United States. **Vet Clin North Am Food Anim Pract**. 29:11–28.

Cook VL, Blikslager AT (2014). The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 25(1):76 – 88.

Cook VL, Blikslager AT (2015). The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. **J Vet Emerg Crit Care**. 25:76–88.

Cook VL, Meyer CT, Campbell NB, Blikslager AT (2009). Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. **Am J Vet Res**. 70:992–1000.

Cray C, Zaias J, Altman NH (2009) Acute Phase Response in Animals: A Review. **Comparative Medicine** 58:517-526.

Crisman MV, Scarratt WK, Zimmerman KL (2008) Blood proteins and inflammation in the horse. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice** 2:285-297.

Cunietti E, Chiari MM, Monti M, Engaddi I, Berlusconi A, Neri MC, Luca P (2004)

Distortion of iron status indices by acute inflammation in older hospitalized patients. **Arch Gerontol Geriatr.** 2004;39:35-42

Cywinska A, Gorecka R, Szarska E, Witkowski L, Dziekan P, Schollenberger (2010). Serum amyloid A level as a potential indicator of the status of endurance horses. **Equine Veterinary Journal**, Malden, v.42, Suppl.38, p.23-27.

Dalla Costa E, Minero M, Lebelt D, Stucke D, Canali E, Leach MC (2014). Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. **PLoS One.** 9:92281.

Devine EP, Kukanich B, Beard WL (2013) Pharmacokinetics of intramuscularly administered morphine in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 243 (1): 105-112.

Di Filippo PA, Gobbi FP, Lemos GB, Quirino CR, Martins CB, Fonseca LA (2021). Effects of flunixin meglumine, meloxicam, and firocoxib on the acute-phase proteins in horses following standing castration. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** 41:e06533.

Di Filippo PA, Gomes FR, Mascarenhas LDS, Almeida AJD, Rodrigues ABF (2014). Proteinograma sérico e do líquido peritoneal de equinos submetidos à orquiectomia. **Ciência Rural**, 44, 2221-2227.

Di Filippo PA, Mascarenhas LS, Gomes FR, Rodrigues ABF, Carvalho RS, Graça FAS (2016). Effects of castration on physical, chemical and cellular characteristics and equine peritoneal fluid. **Vet. News.** 22(2):24-32.

Dondi F, Lukacs RM, Gentilini F, Rinnovati R, Spadari A, Romagnoli N (2015). Serum amyloid A, haptoglobin, and ferritin in horses with colic: Association with common clinicopathological variables and short-term outcome. **Vet J**; 205:50–55.

Drakesmith H, Prentice A (2008). Viral infection and iron metabolism. **Nat. Rev. Microbiol.** 6:541-552.

Duz M, Parkin TD, Cullander RM, Marshall JF (2015). Effect of flunixin meglumine and firocoxib on ex vivo cyclooxygenase activity in horses undergoing elective

surgery. **Am J Vet Res.** 76(3):208–215.

Fagliari JJ, McClenahan D, Evanson OA, Weiss DJ (1998) Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis. **American Journal of Veterinary Research** 10:1234–37.

Fazio F, Assenza A, Tosto F, Casella S, Piccione G, Caola G (2010). Modifications of some acute phase proteins and the white blood cell count in thoroughbreds during training. **Veterinary Record**, London, v. 167, n. 10, p. 370-373.

Feitosa FLF (2014) **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. 3ª ed. Roca, São Paulo. 735p.

Ferreira KD, Ávila Filho SH, Bertolino JF, Silva LAF; Vulcani VAS (2016). Termografia Por Infravermelho Em Medicina Veterinária. **Enciclopédia Biosfera**, [S.L.], V. 13, N. 23, P. 1298-1313, 24. Centro Científico Conhecer.

Forsberg CM, Bullen JJ (1972). The effect of passage and iron on the virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. **J Clin Pathol**;25:65–68.

Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D (2000). Alpha-1-acid glycoprotein. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology**, 1482(1-2), 157-171.

França RO (2005). **Ovariectomia e orquiectomia em equinos: uso da abraçadeira de náilon na hemostasia preventiva em comparação ao categut e emasculador**. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiânia]. Cercomp UFG.

Ganz T, Nemeth E (2012) Hepcidin and iron homeostasis. **Biochim. Biophys. Acta** , 1823, 1434–1443.

Getman LM (2009). Review of castration complications: strategies for treatment in the field. 55th ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS. **Proceedings...** Las Vegas, Nevada: AAEP, p.374-378.

Giannoudis PV (2003). Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. **Injury**, 34(6), 397-404.

Giguère S, Hernandez J, Gaskin J, Miller C, Bowman JL (2003) Evaluation of white blood cell concentration, plasma fibrinogen concentration, and an agar gel immunodiffusion test for early identification of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 6:775-781.

Gobbi FP (2018). **Comparação Dos Efeitos Do Flunixin Meglumine, Firocoxib E Meloxicam No Controle Da Inflamação Após Orquiectomia Em Equinos**. 95 F. Dissertação (Mestrado) - Medicina Veterinária, Niversidade Federal Do Espírito Santo, Alegre, 2018.

Gobbi FP, Di Filippo PA, Mello LM, Lemos GB, Martins CB, Albernaz AP, Quirino CR (2020). Effects of flunixin meglumine, firocoxib, and meloxicam in equines after castration. **J Equine Vet Sci**. 94:103229.

Grimstein C, Choi YK, Satoh M, Lu Y, Wang X, Campbell-Thompson M, Song S (2010) Combination of alpha-1 antitrypsin and doxycycline suppresses collagen-induced arthritis. **Journal of Gene Medicine** 1:35-44.

Grimstein C, Choi YK, Wasserfall CH, Satoh M, Atkinson MA, Brantly ML, CampbellThompson M, Song S (2011) Alpha-1 antitrypsin protein and gene therapies decrease autoimmunity and delay arthritis development in mouse model. **Journal of Translational Medicine** 9:21.

Heinrich A, Duffield TF, Lissemore KD, Millman ST (2010). The effect of meloxicam on behavior and pain sensitivity of dairy calves following cauterly dehorning with a local anesthetic. **J Dairy Sci**. 93:2450–2457.

Hobo S, Niwa H, Anzai T (2007) Evaluation of serum amyloid A and surfactant protein d in sera for identification of the clinical condition of horses with bacterial pneumonia. **Journal of Veterinary Medical Science** 8:827-830.

Hooijberg EH, Van der Hoven R, Tichy A, Schwendenwein I (2014) Diagnostic and predictive capability of routine laboratory tests for the diagnosis and staging of equine inflammatory disease]. **Journal of veterinary Internal Medicine**; 28: 1587-1593.

Hu HH, MacAllister CG, Payton ME, Erkert RS (2005). Evaluation of the analgesic effects of phenylbutazone administered at a high or low dosage in horses with chronic lameness. **J Am Vet Med Assoc**. 226:414.

Huebers HA, Finch CA (1987) The physiology of transferrin and transferring receptors. **Physiological Reviews** 67:520-582.

Hunt RJ (1991) Management of complications associated with equine castration. **Comp Cont Educ Pract**;13:1835e73.

Jacobsen S, Jensen JC, Frei S, Jensen AL, Thoefner MB (2005). Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. **Equine Veterinary Journal**, v. 37, n. 6, p. 552-556.

Jacobsen S, Nielsen JV, Kjelgaard-Hansen M, Toelboell T, Fjeldborg J, Halling-Thomsen M, Martinussen T, Thoefner MB (2009). Acute phase response to surgery of varying intensity in horses: a preliminary study. **Vet Surg**. 38:762–769.

Jacobsen S, Niewold TA, Halling-Thomsen M, Nanni S, Olsen E, Lindegaard C, Andersen PH (2006). Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 110, n. 3-4, p. 325–330.

Jacobsen, S (2007). Review of Equine Acute-Phase Proteins. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 53., Orlando, Florida. **Proceedings...** Orlando: University of Florida. v. 53, p. 230-235.

Jain NC (1993). **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger 417p.

Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M (1984) Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, 45: 217-223.

Kamerling S, Wood T, Dequick D (1989) Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. **Equine Veterinary Journal**, 21: 4-12.

Kamerling SG, Dequick DJ, Weckman TJ (1985) Dose-related effects of fentanyl on autonomic and behavioral responses in performance horses. **General Pharmacology**, 16: 253-248.

Kaplan J, Jordan I, Sturrock A (1991) Regulation of the transferrin – independent iron transport system in cultured cells. **Journal of Biological Chemistry** 266:2997-3004.

Kluger MJ, Rothenburg BA (1979). Fever and reduced iron: Their interaction as a host defense response to bacterial infection. **Science**;203:374–376.

Knych HK (2015) Analgesic pharmacology. In.: Sprayberry KA, Robinson NE (Eds). **Robinson's current therapy in equine medicine**. St Louis, MO: Elsevier Saunders, p.55, 60.

Laemmli UK (1970) Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature** 227:680–85.

Leclere M, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP (2015). Acute phase proteins in racehorses with inflammatory airway disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 29:940-945.

Loux SC, Ball BA (2018) The proteome of fetal fluids in mares with experimentally induced. **Placenta** 64:71-78.

Love EJ, Taylor PM, Clark C, Whay HR, Murrel J (2009). Analgesic effect of butorphanol in ponies following castration. **Equine Veterinary Journal**. 41:552-556.

Malone E, Graham L (2002) Management of gastrointestinal pain. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, 18: 133-158.

Mama KR, Pascoe PJ, Steffey EP (1993) Evaluation of the interaction of μ and κ opioid agonists on locomotor behavior in the horse. **Canadian Journal Veterinary Research**, 57: 106-109.

May KA, Moll HD (2002). Recognition and management of equine castration complications. **Comp Cont Educ Pract Vet**;24:150e62.

McCarthy C, Dunlea DM, Saldova R, Henry M, Meleady P, McElvaney OJ, Marsh B, Rudd PM, Reeves EP, McElvaney NG (2018) Glycosylation repurposes alpha-1 antitrypsin for resolution of community-acquired pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 10:1346-1349.

McCarthy C, Saldova R, Wormald MR, Rudd PM, McElvaney NG, Reeves EP (2014) The role and importance of glycosylation of acute phase proteins with focus on alpha1 antitrypsin in acute and chronic inflammatory conditions. **Journal of Proteome Research** 7:313-3143.

McConnico RS, Morgan TW, Williams CC, Hubert JD, Moore RM (2008). Pathophysiologic effects of phenylbutazone on the right dorsal colon in horses. **Am J Vet Res**. 69:1496.

McGovern K (2018) Acute phase proteins and their clinical use in the adult horse. **UKVet Equine** 2:42–48.

Meyer DJ, Coles EH, Rich LJ. (1995) **Medicina de Laboratório Veterinária: Interpretação ao e diagnóstico** 1st ed. Roca: São Paulo.

Miller I, Friedlein A, Tsangaris G, Maris A, Fountoulakis M, Gemeiner M (2004) The serum proteome of *Equus caballus*. **Proteomics** 10:3227-3234.

Mircica E, Clutton RE, Kyles KW (2003) Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 30: 147-155.

Miskovic FM, Couetil LL, Riley CP, Zhang X, Adamec J, Raskin RE (2015) Secretoglobin and Transferrin Expression in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Horses with Chronic Respiratory Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 29:1692- 1699.

Modi CM, Mody SK, Patel HB, Dudhatra GB, Kumar A, Avale M (2012) Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 2(1):149-157.

Moll HD, Pelzer KD, Pleasant RS, Modransky PD, May KA (1995). A survey of equine castration complications. **Journal of Equine Veterinary Science**, 15(12), 522-526.

Moses VS, Bertone AL (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Vet Clin North Am Equine Pract.** 18:21–37. 11

Murata H, Shimada N, Yoshioka M (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: na overview. **The Veterinary Journal**, London, v. 168, n. 1, p. 28-40.

Nascimento RCM, Graboschii ACG, Fonseca LS, Silva AR, Souto PC, Fonseca LA, Goulart MOF, Escodro PB (2023). Pain Assessment and Acute Phase Response in Donkeys Submitted to Inguinal Orchiectomy. **Journal of Equine Veterinary Science.** 123; 104223.

National Research Council (NRC) (2007). The Nutrient Requirements of Horses, 6th ed.; **Natl Acad.** Press: Washington, DC, USA.

Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J (2004). Hpcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science**, 306, 2090–2093.

Nogueira AFS, Di Filippo PA, Anai LA, Vieira MC, Simplício KMMG, Santana AE (2014) Establishment of peritoneal liquid electrophoretogram from healthy horses and horses submitted to experimentally induced intestinal obstruction. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 66:665–71.

O'Dwyer CA, O'Brien ME, Wormald MR, White MM, Banville N, Hurley K, McCarthy C, McElvaney NG, Reeves EP (2015) The BLT1 Inhibitory function of α -1 antitrypsin augmentation therapy disrupts leukotriene B₄ neutrophil signaling. **The Journal of Immunology** 8:3628-3641.

Oliveira Filho, J.P.; Badial, P.R.; Cunha, P.H.J.; Cruz, T.F.; Araújo, J.P., Jr.; Divers, T.J.; Winand, N.J.; Borges, A.S. (2010) Cloning, sequencing and expression analysis of the equine hepcidin gene by real-time PCR. **Vet. Immunol. Immunopathol.** 135, 34–42.

Oliveira-Filho JP, Badial PR, Cunha PHJ, Bordon AP, Araujo Jr JP, Divers TJ, Winand NJ, Borges AS (2014) Freund's adjuvant-induced inflammation: clinical findings and its effect on hepcidin mRNA expression in horses. **Pesq. Vet. Bras.** 34(1):51-56.

Oliveira-Filho JP, Badial PR, Cunha PH, Peiro JR, Araujo Jr JP, Divers TJ, Borges AS (2012). Lipopolysaccharide infusion up-regulates hepcidin mRNA expression in equine liver. **Innate immunity**, 18(3), 438-446.

Owens JG, Kamerling SG, Stanton SR, Keowen ML, Prescott-Mathews JS (1996). Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses. **American journal of veterinary research**, 57(6), 866-874.

Pascoe PJ, Black WD, Claxton JM (1991) The pharmacokinetics and locomotor activity of alfentanil in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 14: 317-325.

Patterson SD (1991) Mammalian α 1-antitrypsins: comparative biochemistry and genetics of the major plasma serpin. **Comparative Biochemistry and Physiology** -- Part B: Biochemistry 100:439-454.

Petersen, H.H.; Nielsen, J.P.; Heegaard, P.M.H (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. **Veterinary Research**, Paris, v. 35, n. 2, p. 163–187.

Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, Petrache HI, Flotte TR, Tudor RM (2006) α -1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. **American Journal of Pathology** 4:1155-1166.

Pollitt CC, Bell K. (1983) Characterisation of the α 1-protease inhibitor system in thoroughbred horse plasma by horizontal two-dimensional (ISO-DALT) electrophoresis. 1. protein staining. **Animal Blood Groups and Biochemical Genetics** 2:83-105.

Price J, Catriona S, Welsh EM, Waran NK (2003). Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. **Vet Anaesth Analg**.30(3):124-37

Queiroz LL, Castro LTS, Ariza PC, Santos M, Fioravanti MCS (2016). Proteínas De Fase Aguda (Pfa) Em Cães. **Enciclopédia Biosfera**, [S.L.], V. 13, N. 23, P. 1085-1096, 24 Jun. Centro Científico Conhecer.

Radtke AL, O'Riordan MXD (2006). Intracellular innate resistance to bacterial pathogens. **Cell Microbiol**. 8:1720-1729.

Ratledge C, Dover LG (2000). Iron metabolism in pathogenic bacteria. **Annu Rev Microbiol**;54:881-941.

Redaelli V, Bergero D, Zucca E, Ferrucci F, Costa LN, Crosta L, Luzi L (2014). Use of thermography techniques in equines: principles and applications, **Journal of Equine Veterinary Science** 34,345-350. 67

Ricketts S (2010). Submission of laboratory samples and interpretation of results. In.: Taylor FGR, Brazil TJ, Hillyer MH (Eds). **Diagnostic techniques in equine medicine**. St Louis, MO: Elsevier Saunders, p.25.

Santos RST, Pereira MAA, Garcia Filho SG, Spagnolo JD, Ambrosio AM, Fantoni DT (2018). Correlação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e efeitos adversos em equinos: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Medicina Equina**, 13:14-22.

Saqueti CHC, Faleiros RR, Macoris DG, Fagliari JJ, Silva SL (2008) Perfil eletroforético do proteinograma sérico de eqüinos com obstrução experimental do cólon menor. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 4:794–99.

Schaefer DMW (2009). Iron metabolism and laboratory assessment of iron status. In **Proceedings ACVP/ASVCP Concurrent Annual Meetings, Monterey, CA**. Edited by American College of Veterinary Pathologists: Curran Associates Inc. , p.37-42.

Schumacher J, Schumacher J, Spano JS, Mcguire J, Scrutchfield WL, Feldman RG (1988). Effects of castration on peritoneal fluid in the horse. **J Vet Intern Med.** 2(1):22-25.

Scoppetta F, Tartaglia M, Renzone G, Avellini L, Gaiti A, Scaloni A, Chiaradia A (2012) Plasma protein changes in horse after prolonged physical exercise: a proteomic study. **Journal of Proteomics** 75:4494-4504.

Searle D, Dart AJ, Dart CM, Hodgson DR (1999) Equine castration: review of anatomy, approaches, techniques and complications in normal, cryptorchid and monorchid horses. **Australian veterinary journal**, v. 77, n. 7, p. 428–434.

Sedrish SA, Leonard JM (2001) How to Perform a Primary Closure Castration Using an Inguinal Incision. **Animals**, v. 47, p. 423–425.

Sills TL, Vaccarino FJ (1998) Individual differences in the feeding and locomotor stimulatory effects of acute and repeated morphine treatments. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 60: 293-303.

Simon EJ (1978) Opiate receptors. In: **Receptors in Pharmacology**. Smythies JR, Bradley RJ. 258-294.

Skaar EP (2010). The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. **PLOS Pathogens** 6:e1000949.

Smith BP (2014) **Large Animal Internal Medicine**. 6^a ed. Elsevier Health Sciences. P. 486-504.

Smith JE, Cipriano JE (1987). Inflammation-induced changes in serum iron analyses and ceruloplasmin of Shetland ponies. **Vet. Pathol.** 24:354-356.

Smith JE, Cipriano JE, Debowers R, Moore K (1986). Iron deficiency and pseudo-iron deficiency in hospitalized horses. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 188:285-287.

Smith JE, Moore K, Cipriano JE, Morris PG (1984). Serum ferritin as a measure of stored iron in horses. **Journal of Nutrition**; 114:677-681.

Soma LR, Uboh CE, Maylin GM (2012). The use of phenylbutazone in the horse. **J Vet Pharmacol Ther.** 35:1.

Sousa BG, Silva LKC, Santos Junior FFU (2018) A Utilização Da Termografia Infravermelha Na Avaliação De Equinos: Uma Revisão Sistemática. **Ciência Animal**, Brasília, V. 2, N. 28, P. 59-66.

Souto PC, Fonseca LA, Orozco AMO, Lopez CJR, Ermita PAN, Filho WPC, Girardi FM (2019) Acute-phase proteins of healthy horses and horses Naturally affected by colic syndrome. **Journal of Equine Veterinary Science**, 80:1-4.

Stafford KJ, Mellor DJ (2011). Addressing the pain associated with disbudding and dehorning in cattle. **Appl Anim Behav Sci.** 135:226–31.

Straticò P, Varasano V, Suriano R, Mariscoli M, Robbe D, Giammarco M, Vignola G, Petrizzi L (2018). Analgesic effects of intravenous flunixin and intrafunicular lidocaine or their combination for castration of lambs. **Vet Rec Open.** 5:e000266.

Taharaguchi S, Nagano A, Okai K, Miyasho T, Kuwano M, Taniyama H, Yokota H (2007) Detection of an isoform of α 1-antitrypsin in serum samples from foals with gastric ulcers. **Veterinary Record** 161:338-342.

Taira T, Fujinaga T, Tamura K, Izumi M, Itoh H, Tsunoda N, Yamashita K, Okumura M, Mizuno S (1992) Isolation and characterization of alpha 1-acid glycoprotein from horses, and its evaluation as an acute-phase reactive protein in horses. **American Journal of Veterinary Research** 53:961-965.

Team, R. C. (2021). R: A language and environment for statistical computing. Published online 2020. **Supplemental Information References S, 1**, 371-78.

Thomas HL, Zaruby JF, Smith CL, Livesey MA (1998) Postcastration eventration in 18 horses: the prognostic indicators for long-term survival (1985- 1995). **Canadian Veterinary Journal**, v. 39, n. 12, p. 764–768.

Thomassian A. **Enfermidades dos Cavalos**. 4. ed. São Paulo: Varela, 2005.

Tunley BV, Henson FMD (2004) Reliability and repetability of thermographic examination and the normal thermographic image of the thoracolumbar region in the horse. **Equine Vet J** 36(4): 306-312.

Vandenplas ML, Moore JN, Barton MH, Roussel AJ, Cohen ND (2005). Concentrations of serum amyloid A and lipopolysaccharidebinding protein in horses with colic. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 66, n. 9, p. 1509-1516.

Varma KJ, Powers TE, Powers JD, Spurlock SL (1984). Standardization of an experimental disease model of *Streptococcus zooepidemicus* in the equine. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 7:183-189.

Yamada PH, Codognoto VM, Ruediger FR, Silva KM, Aristizábal VV, Kastelic JP, Rizzoto G, Souza FF, Soutello RVG, Chacur MGM, Oba E (2021) A comparison of immunological, chemical and surgical castration of Nelore bulls. **Theriogenology**, Vol 169, , Pages 9-13.

Zaia DAM, Zaia CTBV, Lichtig J (1998). Determinação de proteínas totais via espectrofotometria: vantagens e desvantagens dos métodos existentes **Quimica nova**. 21: 787-793.

Ziegler A, Fogle C, Blikslager A (2017) Update on the use of cyclooxygenase-2–selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. Review article. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 250(11):1271-1274.