

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
E ENGENHARIAS - CCAE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

FRANCIELLI PEREIRA GOBBI

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DO FLUNIXIN MEGLUMINE, FIROCOXIB E
MELOXICAM NO CONTROLE DA INFLAMAÇÃO APÓS ORQUIECTOMIA EM
EQUINOS**

ALEGRE

2018

FRANCIELLI PEREIRA GOBBI

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DO FLUNIXIN MEGLUMINE, FIROCOXIB E
MELOXICAM NO CONTROLE DA INFLAMAÇÃO APÓS ORQUIECTOMIA EM
EQUINOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Nutrição e Reprodução Animal.

Orientadora: Profa. Dra. Carla Braga Martins

Coorientadora: Profa. Dra. Paula Alessandra Di Filippo.

ALEGRE

2018

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial Sul, Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

G574c Gobbi, Francielli Pereira, 1988-
Comparação dos efeitos do Flunixin Meglumine, Firocoxib e Meloxicam no controle da inflamação após orquiectomia em equinos / Francielli Pereira Gobbi. – 2018.
94 f. : il.

Orientador: Carla Braga Martins.
Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias e Engenharias.

1. Equinos. 2. Castração. 3. Farmacologia veterinária. I. Martins, Carla Braga. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Agrárias e Engenharias. III. Título.

CDU: 619

Bibliotecária: Lizzie de Almeida Chaves – CRB-6 ES-000871/O

FRANCIELLI PEREIRA GOBBI

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DO FLUNIXIN MEGLUMINE, FIROCOXIB E
MELOXICAM NO CONTROLE DA INFLAMAÇÃO APÓS ORQUIECTOMIA EM
EQUINOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias - CCAE, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Nutrição e Reprodução Animal.

Aprovado em 26 de Fevereiro de 2018.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dra. Carla Braga Martins
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof. Dra. Paula Alessandra Di Filippo
Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro
Coorientadora

Prof. Dra. Graziela Barioni
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. José de Oliveira Carvalho Neto
Universidade Federal do Espírito Santo

**A todos que me incentivaram e me apoiaram
para a realização deste trabalho, *dedico*,...**

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida, e por ter me cercado de pessoas maravilhosas durante essa jornada.

A minha família e amigos que sempre me apoiaram, ajudaram e estiveram comigo ao longo dessa caminhada.

Aos amigos do Setor de Grandes Animais da UENF por toda ajuda durante o experimento, por toda a amizade e momentos de descontração.

A Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro e ao Setor de Grandes Animais do Hospital veterinário por toda a estrutura cedida para realização do experimento.

A Universidade Federal do Espírito Santo, e ao Centro de Ciências Agrárias e Engenharias. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias pela oportunidade de realização do mestrado.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

A minha orientadora professora Carla Braga Martins pela oportunidade, confiança e por toda a dedicação e apoio.

A minha querida coorientadora professora Paula Alessandra Di Filippo por ser fonte de inspiração, depositar sempre sua confiança em mim, pelo grande incentivo na minha formação, pela enorme ajuda e dedicação a este trabalho junto comigo e por toda amizade e carinho de sempre.

Aos professores e técnicos do Setor de Grandes animais que estiveram sempre dispostos a ajudar.

A professora Célia Quirino por todo carinho, atenção e disponibilidade para as análises estatísticas.

A professora Carol Andrea Afonso Torres por ter cedido seu laboratório e ajudado inúmeras vezes, sempre disposta independente do dia e hora.

Ao professor Leandro Abreu da Fonseca e sua equipe da Universidade Federal de Viçosa por abrirem as portas para contribuir com essa pesquisa.

A todos não citados aqui, que de alguma forma contribuíram, meu muito obrigada.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

RESUMO

PEREIRA GOBBI, FRANCIELLI. **Comparação dos efeitos do flunixin meglumine, firocoxib e meloxicam no controle da inflamação após orquiectomia em equinos**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Centro de Ciências Agrárias e Engenharias - CCAE, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES, 2018.

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar a ação analgésica e antiinflamatória do flunixin meglumine, firocoxib e do meloxicam em equinos após orquiectomia por meio da avaliação clínico-laboratorial. Foram avaliados 18 cavalos não castrados, de diferentes raças, com $4,99 \pm 2,63$ anos de idade e $358,62 \pm 45,57$ kg de peso corporal. Em função do fármaco utilizado após as castrações, os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais com 06 animais cada: GFM= flunixin meglumine, GF= firocoxib e GM= meloxicam. Amostras de sangue e líquido peritoneal foram colhidas antes (T0) e após as orquiectomias (1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 120 e 168 horas). O líquido peritoneal, obtido através da punção abdominal, foi submetido à análise físico-química e as amostras de sangue, obtidas através da punção jugular, ao eritroleucograma e as provas de funcionalidade renal, hepática e de higidez muscular. Os resultados foram submetidos à análise estatística descritiva e as médias foram comparadas pelo teste “SNK” a 5% de probabilidade. Após as orquiectomias os animais do GF apresentaram taquicardia e os do GM taquicardia e hipertermia. Leucocitose neutrofílica foi observada nos animais do GFM, GF e GM e monocitose nos animais do GFM e GM. O proteinograma sérico dos três grupos (GFM, GF e GM) revelou hipoproteinemia e a atividade sérica da enzima GGT apresentou queda nos valores no GFM, GF e GM. Os valores de FA foram superiores no GF quando comparados ao GFM e GM (T72 e T120). Quanto às concentrações de AST, os animais do GM apresentaram valores superiores ao GFM e GF. Observou-se ainda aumento na atividade sérica das enzimas CK (T24, T72 e T168) nos animais do GFM, GF e GM. Os animais do GFM e GF apresentaram valores superiores relativos à uréia comparados ao grupo GM (T0, T72 e T120) e em relação à creatinina e o GM apresentou valores superiores ao GFM e GF em todos os tempos avaliado no pós-cirúrgico. A coloração do líquido peritoneal antes das orquiectomias (T0) variou de amarelo-palha a amarelo-ouro, límpido nos grupos GFM, GF e GM e amarelo-palha, vermelho, âmbar e amarelo-

ouro com grau de turbidez de límpido a turvo após as orquiectomias. No líquido peritoneal foi observado aumento da proteína total, AST e GGT nos grupos GFM, GF e GM e das enzimas FA nos animais do GM. Avaliou-se ainda a resposta de fase aguda através da determinação da concentração das proteínas de fase aguda (PFAs) no soro sanguíneo e no líquido peritoneal. Foram identificadas as proteínas ceruloplasmina, transferrina, albumina, haptoglobina e α 1- glicoproteína ácida. Houve aumento de Cp, Hp, Tr, Alb e AGP nos animais dos três grupos (GFM, GF, GM). Na comparação entre grupos, os valores de Cp e de Tr no sangue e no LP dos animais do GM foram superiores aos GFM e GF. Para a variável Alb os animais do GF apresentaram valores superiores aos animais do GFM e GM em todos os momentos avaliados. O flunixin meglumine e o firocoxib se mostraram com ação superiores em relação ao meloxicam. A orquiectomia desencadeia reação inflamatória em equinos e o proteinograma pode ser utilizado para diagnosticar e monitorar complicações pós-operatórias.

Palavras-chave: cavalo, inflamação, eritroleucograma, proteínas de fase aguda.

ABSTRACT

PEREIRA GOBBI, FRANCIELLI. **Comparison of the effects of flunixin meglumine, firocoxib and meloxicam on control inflammation after orchiectomy in horses.** 2018. Dissertation (Master in Veterinary Sciences) - Center of Agrarian Sciences and Engineering - CCAE, Federal University of Espírito Santo, Alegre, ES, 2018.

The objective of the present study was to evaluate and compare the analgesic and antiinflammatory action of flunixin meglumine, firocoxib and meloxicam in horses after orchiectomy through clinical-laboratory evaluation. Were evaluated 18 uncastrated horses of different races, with 4.99 ± 2.63 years of age and 790.62 ± 110.46 lb of body weight. According to the drug used after castration, the animals were randomly assigned to three experimental groups with six animals each: GFM= flunixin meglumine, GF = firocoxib and GM = meloxicam. Samples of blood and peritoneal fluid were collected before (T0) and after orchiectomies (1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72 and 120 hours). The Peritoneal fluid, obtained through abdominal puncture, was submitted to physical-chemical analysis and blood samples obtained through jugular puncture, erythroleukogram and evidence of renal, hepatic and muscle functionability. The results were submitted to descriptive statistical analysis and the means were compared by the "SNK" test at 5% of probability. After the orchiectomies the animals of the GF presented tachycardia and those of the GM tachycardia and hyperthermia. Neutrophilic leukocytosis was observed in GFM, GF and GM animals and monocytosis in GFM and GM animals. The serum proteinogram of the three groups (GFM, GF and GM) revealed hypoproteinemia and the seric activity of the GGT enzyme activity showed a decrease in the values in the GFM, GF e GM. The values of AP were higher in GF when compared to GFM and GM. As for the AST concentrations, GM animals presented higher values than GFM and GF. There was also an increase in the seric activity of CK enzymes (T24, T72 and T68) in the GFM, GF and GM animals. GI and GII animals had higher urea values compared to GM (T0, T72 and T20) and, in relation to creatinine, GM presented higher values than GFM and GF at all times evaluated in the postoperative period. The staining of the peritoneal fluid before the orchiectomies (T0) ranged from yellow-straw to yellow-gold, clear in the GFM, GF and GM groups and straw-yellow, red, amber and gold-yellow with turbidity levels

ranging from clear to cloudy the orchietomies. In the peritoneal fluid, an increase of the total protein was observed, AST and GGT increased in the GFM, GF and GM groups and of the AP enzymes from the GM animals. This is an acute phase response by determining the concentration of acute phase proteins (PFAs) in blood serum and peritoneal fluid. The proteins ceruloplasmin, transferrin, albumin, haptoglobin and α 1-acid glycoprotein were identified. There was increase of Cp, Hp, Tr, Alb and AGP in the animals of the three groups (GFM, GF, GM). In the comparison between groups, the Cp and Tr values in the blood and LP of GM animals were higher than GFM and GF. For the variable Alb the GF animals showed higher values than the GFM and GM animals in all the evaluated moments. The flunixin meglumine and the firocoxib showed a superior action in relation to meloxicam. The orchietomy triggers an inflammatory reaction in horses and the proteinogram can be used to diagnose and monitor postoperative complications.

Key words: horse, inflammation, erythroleucogram, acute phase proteins

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1 - Variações percentuais da cor do líquido peritoneal dos equinos do grupo GFM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomia.....	61
Figura 2 - Variações percentuais do grau de turbidez do líquido peritoneal dos equinos do grupo GFM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomias.....	61
Figura 3 - Variações percentuais da cor do líquido peritoneal dos equinos do grupo GF (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomia.....	62
Figura 4 - Variações percentuais do grau de turbidez do líquido peritoneal dos equinos do grupo GF (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomias.....	62
Figura 5 - Variações percentuais da cor do líquido peritoneal dos equinos do grupo GM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomia.....	63
Figura 6 - Variações percentuais do grau de turbidez do líquido peritoneal dos equinos do grupo GM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomias.....	63

LISTA DE SIGLAS E/OU ABREVIATURAS

AINEs – Antiinflamatórios não esteroidais
Alb – Albumina
AGP – Glicoproteína Ácida
AST – Aspartato aminotransferase
ATP – Adenosina trifosfato
Bas - Basófilos
BPM – Batimentos por minutos
CDME - Corno dorsal da medula espinhal
CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média
CK – Creatina quinase
Cp - Ceruloplasmina
COX – Cicloxigenase
EDTA– Sal di-sódico do ácido etilenodiaminotetracético
Eos - Eosinófilos
FA – Fosfatase alcalina
Fb - Fibrinogênio
FC – Frequência cardíaca
FDA – Foodand Drug Administration
FR – Frequência respiratória
GGT – Gama glutamiltransferase
He – Hemácias
Hg – Hemoglobina
Hp - Haptoglobina
IL – Interleucina
IM – Intramuscular
IV – Intravenoso
kDa - kilodalton
Kg – Kilograma
Leu – Leucócitos
Linf - Linfócitos

LOX– Lipooxigenase
mA – mil ampere
Mg/kg – Miligramas por Kilo
MI – Motilidade intestinal
mL– Mililitros
Mon - Monócitos
NB – Neutrófilos Batonetes
NS – Neutrófilos Segmentados
PAF – Fator de Ativação plaquetária
PBS – Tampão fosfato-salino
PFAs – Proteínas de fase aguda
PG – Prostaglandina
Pq – Plaquetas
PT – Proteína total
PVPI – Polivinilpirrolidona iodo tópica
RPM – Rotação por minuto
SC – Subcutânea
SNC – Sistema nervoso central
TNF – Fator de necrose tumoral
SNK - Student-Newman-Keuls
TPC – Tempo de Preenchimento Capilar
TR – Temperatura retal
Tr - Transferrina
UI – Unidade internacional
VCM – Volume corpuscular médio
VG – Volume globular

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
Tabela 1 - Média \pm desvio-padrão da frequência cardíaca, frequência respiratória, e temperatura retal nos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.....	45
Tabela 2 - Média \pm desvio-padrão da contagem de hemácias, concentração de hemoglobina, volume globular, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média e plaquetas no sangue dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.....	48
Tabela 3 - Média \pm desvio-padrão da contagem total de leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos segmentados ($/\mu\text{L}$), neutrófilos bastonetes ($/\mu\text{L}$), linfócitos, basófilos, eosinófilos e monócitos no sangue dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.....	49
Tabela 4 - Média \pm desvio-padrão dos valores de fibrinogênio nos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.....	51
Tabela 5 - Média \pm desvio-padrão dos valores relativos ao gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatina quinase, aspartato aminotransferase, uréia e creatinina no sangue dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6), e M (n=6), antes e após orquiectomia.....	53
Tabela 6 - Média \pm desvio-padrão dos valores relativos ao gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatina quinase e aspartato aminotransferase, do líquido peritoneal dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.....	64
Tabela 7 - Média \pm desvio-padrão dos valores relativos aos teores séricos da proteína total, transferrina, albumina, ceruloplasmina, haptoglobina, e α 1-	

glicoproteína ácida dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia66

Tabela 8 - Média \pm desvio-padrão dos valores dos teores da proteína total, transferrina, albumina, ceruloplasmina, haptoglobina, e α 1-glicoproteína ácida do líquido peritoneal dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia72

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Sistema reprodutor masculino do equino.....	18
2.2 Orquiectomia.....	20
2.2.2 Técnicas cirúrgicas de orquiectomia.....	20
2.3 Dor.....	22
2.3.1 Fisiopatologia da dor.....	23
2.3.1.1 Transdução	24
2.3.1.2 Transmissão	25
2.3.1.3 Modulação.....	25
2.3.1.4 Projeção	25
2.3.1.5 Percepção	26
2.4 Inflamação.....	27
2.5 Antiinflamatórios não esteroidais.....	29
2.5.1 Mecanismo de ação dos AINES não esteroidais.....	29
2.5.2 Flunixin Meglumine	32
2.5.3 Firocoxibe.....	33
2.5.4 Meloxicam.....	34
2.6 Proteínas de fase aguda.....	35
3 MATERIAIS E METÓDOS	37
3.1 Locais de desenvolvimento da pesquisa.....	37
3.2 Animais	37
3.3 Deliameamento experimental.....	38
3.4 Procedimento cirúrgico.....	38
3.5 Avaliação clínica.....	39
3.6 Avaliação laboratorial	40
3.6.1 Colheitas das amostras de sanguíneas.....	40
3.6.2 Colheitas das amostras de líquido peritoneal.....	40
3.7 Avaliações laboratoriais	41

3.7.1 Hemograma e fibrinogênio	41
3.7.2 Bioquímica sérica	41
3.7.3 Análise macroscópica do líquido peritoneal.....	42
3.7.4 Bioquímica do líquido peritoneal.....	42
3.7.5 Proteinograma sérico e do líquido peritoneal.....	43
3.8. Momentos de avaliação.....	44
3.9 Análise estatística.....	44
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
4.1 Avaliação clínica.....	45
4.2 Avaliações laboratoriais.....	48
4.2.1 Hemograma e fibrinogênio	48
4.2.2 Bioquímica sérica	52
4.2.3 Análise macroscópica do líquido peritoneal	58
4.2.4 Bioquímica do líquido peritoneal.....	63
4.2.5 Proteinograma sérico e do líquido peritoneal	65
5 CONCLUSÕES	77
6 REFERÊNCIAS.....	78
ANEXO I.....	90
ANEXO II.....	91
ANEXO III.....	92

1. INTRODUÇÃO

Realizada pela primeira vez no século XVIII, a orquiectomia ou castração é um dos procedimentos mais corriqueiros na clínica de equinos (SOARES, 2009). Visa principalmente eliminar o comportamento de garanhão dos animais não destinados à reprodução, facilitando o manejo. Possui ainda indicação em casos de neoplasias e traumas testiculares, orquites, torção do cordão espermático, hidrocele, varicocele, hérnias inguinais e criptorquídias (MOLL et al., 1995).

Complicações como hemorragia (DI FILIPPO et al., 2012), edema excessivo, peritonite, eventração, hidrocele, hipertermia, claudicação (MOLL et al., 1995), comportamento de garanhão persistente, trauma peniano iatrogênico, hematoma (MAY & MOLL, 2002), tétano, diarreia e morte já foram descritas em equinos submetidos à orquiectomia. Porém as complicações mais frequentes consistem na inflamação excessiva e na infecção (JACOBSEN et al., 2005).

A orquiectomia acarreta aos tecidos envolvidos um trauma cirúrgico muito intenso (BUSK et al., 2010), e a resposta inflamatória fisiológica gerada é um evento complexo, envolvendo e promovendo a 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). O conhecimento prévio da resposta inflamatória fisiológica antes de um procedimento cirúrgico pode auxiliar no diagnóstico precoce de complicações (BUSK et al., 2010). Dessa forma, a busca por parâmetros indicativos da presença e intensidade da inflamação tem sido constante e intensa (JACOBSEN; ANDERSEN, 2007).

Nas duas últimas décadas, o interesse centrou-se sobre o potencial das proteínas de fase aguda (PFAs), como indicadores da presença, grau e tempo de inflamação, uma vez que estas são liberadas em grandes quantidades para a corrente sanguínea em resposta à infecção e lesão tecidual (JACOBSEN; ANDERSEN, 2007). Componentes não específicos do sistema imune, as PFAs estão envolvidas na restauração da homeostase e no combate ao crescimento microbiano, antecedendo o desenvolvimento da imunidade adquirida frente a um desafio (MURATA, 2004).

Um dos desafios pós-cirúrgicos diz respeito à resposta inflamatória, tendo a peritonite como uma das inflamações mais importantes decorrentes da orquiectomia (REED; BAYLY; SELLON, 2004). Para minimizar a inflamação e, conseqüentemente, a dor, faz-se o uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Os AINES foram introduzidos na prática clínica para tratamento das síndromes dolorosas agudas e crônicas através da inibição das cicloxigenases que originam os mediadores inflamatórios (SILVA, 2002) e, são largamente utilizados na clínica de equinos (DOHERTY; VALVERDE, 2006).

Frente ao contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar e comparar os efeitos analgésicos e antiinflamatórios do flunixin meglumine, firocoxibe e meloxicam após orquiectomia em equinos por meio de análise clínica e de parâmetros laboratoriais sanguíneos (hemograma, fibrinogênio, bioquímica) e do líquido peritoneal (bioquímica, análise macroscópica). Além destes, este estudo realizou-se também a mensuração das proteínas de fase aguda séricas e peritoneais, antes e após a orquiectomia. Por fim, buscou-se avaliar a capacidade de tais alterações em refletirem a existência e a gravidade de intercorrências no pós-operatório.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO DO EQUINO

O sistema reprodutor masculino é composto por diferentes órgãos, os quais são responsáveis pela produção de hormônios andrógenos, espermatozóides e líquido seminal, bem como pelo transporte de sêmen durante a ejaculação. As principais estruturas anatômicas e funcionais, como pênis, bolsa testicular, testículos, epidídimos, ductos deferentes, ampolas e glândulas sexuais anexas, próstata, glândulas vesiculares e bulbouretrais, acham-se distribuídas de acordo com a espécie (FEITOSA, 2014).

A bolsa testicular é composta basicamente por pele, fáscia escrotal e uma camada fibroelástica subcutânea e muscular (túnica dartos), fundida ao folheto parietal da túnica vaginal. A pele possui uma epiderme fina, poucos pêlos e contém numerosas glândulas sudoríparas, as quais contribuem para a termorregulação (FEITOSA, 2014). A descida dos testículos para a bolsa testicular é facilitada pelo gubernáculo, um cordão de tecido mesenquimal, o qual liga o testículo e o epidídimo, em desenvolvimento, à bolsa testicular em formação. A subsequente regressão, associada ao aumento de volume do gubernáculo, imediatamente distal ao anel inguinal externo, ajuda na migração dos testículos (FEITOSA, 2014). Em um animal sadio os testículos alcançam a bolsa testicular 30 dias antes do parto (BERGIN et al., 1970) ou até duas semanas após o mesmo. Porém este processo pode levar até dois anos para se completar (SMITH, 1994).

Os testículos do garanhão estão alojados no escroto, localizado entre os dois membros posteriores. Em animais saudáveis, o escroto e seu conteúdo devem apresentar-se simétricos. Contudo é comum que o testículo esquerdo se apresente ligeiramente maior que o direito (SISSON; GROSSMAN, 1986). Nos mamíferos domésticos, a função testicular normal é a espermatogênese, que depende do mecanismo de termorregulação desempenhado pelo músculo cremaster e túnica dartos, os quais respondem efetivamente à variação da temperatura ambiente. Por isso, nos machos domésticos, os testículos se localizam fora da cavidade abdominal, ou seja, na bolsa testicular, onde a temperatura é cerca de 3 a 4°C menor do que a temperatura corporal (FEITOSA, 2014).

O epidídimo é um túbulo coletor das secreções dos testículos. Espermatozóides e o líquido produzido pelos túbulos seminíferos são transportados até o epidídimo, onde os espermatozóides se concentram e amadurecem. O epidídimo, adjacente às superfícies dorsal, medial e caudal do testículo, apresenta três partes distintas: cabeça, corpo e cauda. A partir da cauda, origina-se o ducto deferente, o qual irá se ligar à uretra pélvica. A cabeça do epidídimo absorve uma quantidade considerável de líquido originado nos túbulos seminíferos, resultando em aumento da concentração de espermatozóides. A cauda armazena cerca de 80% das células germinativas maduras. Não havendo ejaculação, o principal destino dos espermatozóides é a descarga espontânea na uretra e eliminação na urina (FEITOSA, 2014).

O pênis apresenta forma cilíndrica estendendo-se do arco isquiático até as proximidades do umbigo, na parede abdominal ventral. Tem como funções básicas depositar o sêmen no trato genital feminino e expelir a urina para o meio exterior (FEITOSA, 2014). É classificado como músculo cavernoso e pode ser anatomicamente dividido em base, corpo e glande. A glande e o corpo são envolvidos pelo prepúcio quando em repouso. O prepúcio apresenta um dobramento duplo de pele, lâmina externa e interna, possuindo ainda uma prega prepucial interna (KONIG et al., 2004).

As glândulas sexuais acessórias (próstata, glândulas vesiculares e glândulas bulbouretrais) têm origem de estruturas próximas ao rim primitivo (mesonéfrica) que se desenvolvem sob efeito de hormônios masculinos testosterona ou dihidrotestosterona (DYCE et al., 2010). São responsáveis por secretar o líquido seminal no qual estão contidas as células espermáticas. Esse líquido atua como transportador de espermatozóides, fornecedor de substâncias nutritivas e age como um agente tampão capaz de minimizar o efeito do excesso de acidez do trato genital feminino, prejudicial para a vida dos espermatozóides. (DYCE et al., 2010). A presença, o tamanho e a localização dessas glândulas variam consideravelmente com a espécie (FEITOSA, 2014).

2.2 ORQUIECTOMIA

Orquiectomia é o termo cirúrgico que descreve a ação de retirada dos testículos (FINGER et al., 2012). Sua principal indicação é evitar a procriação de determinados indivíduos e apaziguar ou modificar o comportamento de cavalos que, de outra maneira seriam difíceis de manejar. Outras indicações do procedimento são criptorquidismo, remoção de tumores, torções do cordão testicular ou herniorrafia inguinal (MADORRÁN et al., 2015).

A orquiectomia uni ou bilateral pode ser realizada em qualquer idade sem efeitos nocivos à saúde, ainda que normalmente recomenda-se o procedimento cirúrgico a partir de um ano de idade (MADORRÁN et al., 2015). A intervenção quando realizada por médicos veterinários habilitados, pode ser empregada com diversas técnicas cirúrgicas e anestésicas, com a finalidade de minimizar as complicações pós-operatórias e os custos com o procedimento, sobretudo quando este for realizado em cavalos de baixo potencial genético e pequeno valor comercial (SILVA et al., 2006).

Em equinos a orquiectomia é vantajosa, pois, pode ser realizada em uma clínica veterinária ou nas instalações do proprietário. É importante informar-se do estado de vacinação e everminação do cavalo, e a vacinação contra o tétano deve estar em dia, caso contrário administra-se o soro antitetânico (SOARES, 2009).

É indispensável a realização do exame clínico do animal e inspeção da região inguinal e escrotal por meio da palpação (SOARES, 2009). Além do jejum hídrico e alimentar de 6 e 12 horas, respectivamente, higienização do escroto e da região inguinal com água e detergente neutro e antisepsia com solução de polivinilpirrolidona-iodo tópica a 1% (PVPI 1%) e álcool iodado (DI FILIPPO et al., 2016).

2.2.1 Técnicas cirúrgicas de orquiectomia

A orquiectomia em equinos pode ser realizada através das técnicas aberta, fechada ou semifechada, com o animal em posição quadrupedal ou em decúbito, sob anestesia geral ou sedação e com ou sem o uso do emasculador (MOLL et al., 1995).

Existem diferenças importantes entre estas técnicas cirúrgicas, no entanto, os cuidados anestésicos com o animal, seja na intervenção realizada em estação ou em decúbito dorsal, são os mesmos. Tradicionalmente a incisão escrotal é deixada aberta para cicatrizar por segunda intenção. No entanto muitos cirurgiões optam por suturar a ferida, o que traz vantagens como o retorno mais rápido ao trabalho, cicatrização rápida e a impossibilidade de ocorrência de eventração através da ferida escrotal (BAILEY et al., 2004).

Na técnica de orquiectomia aberta é realizada uma incisão de aproximadamente 8-10 cm de comprimento na pele escrotal, paralela à rafe mediana e a aproximadamente a 2 cm desta, atingindo a fáscia escrotal e as túnicas dartos e vaginal (folheto parietal e visceral) para exposição do testículo. Após exposição, realizar-se a penetração do mesórquio e na sequência, secciona-se o ligamento da cauda do epidídimo para liberar a túnica vaginal e o músculo cremaster, expondo assim o cordão vascular espermático e ducto deferente. Posteriormente são emasculados ou ligados utilizando-se fio categute cromado nº 2 com tranfixação, ligadura e sobreligadura das estruturas deste, como descrito (MAY; MOLL, 2002).

Para a realização da técnica de orquiectomia fechada são realizadas duas incisões semelhantes àquelas realizadas na técnica aberta, contudo sem seccionar o folheto parietal da túnica vaginal. O testículo, encapsulado nesta, é segurado com firmeza e a fáscia que envolve a túnica vaginal é separada desta com uma gaze seca, até que o músculo espermático e a túnica vaginal estejam claramente expostos. O funículo espermático é assim emasculado ou ligado e posteriormente seccionado (DART et al., 1999).

A abordagem para realização da técnica semifechada é semelhante àquela da técnica fechada, com algumas alterações: após a exposição do músculo cremáster e do folheto parietal da túnica vaginal, é feita uma incisão vertical nesta última com 2 a 3 cm de comprimento. O interior da túnica é cuidadosamente examinado para verificar se há ou não sinais de hérnias inguinais e o funículo espermático é emasculado o mais proximal que for possível. Alternativamente, o plexo pampiniforme e o ducto deferente podem ser exteriorizados através da última incisão feita e emasculados antes da túnica vaginal e do músculo cremáster. Existe ainda uma terceira opção, na qual o cirurgião usa o polegar para exteriorizar o testículo, os vasos sanguíneos e o ducto deferente da túnica vaginal e emascular todas as estruturas, em conjunto, ou começando pelos vasos e ducto deferente e

terminando com o músculo cremáster e o folheto parietal da túnica vaginal (DART et al., 1999).

Independente da técnica operatória realizada, após o procedimento cirúrgico, indica-se que seja instituída terapia antimicrobiana, analgésica e antiinflamatória. Curativos da ferida cirúrgica devem ser realizados diariamente até a cicatrização da ferida (DI FILIPPO et al., 2014). O cavalo deve ser exercitado, ao passo, diariamente, para facilitar que a incisão drene apropriadamente, principalmente quando se realiza a técnica aberta. Como alternativa, pode-se deixar o animal em uma baia de dimensões adequadas, ou solto em piquetes para livre movimentação. A incisão deve ser examinada diariamente quanto a presença de material purulento ou inflamação excessiva (MADORRÁN et al., 2015).

Segundo Dart et al. (1999) o animal deve retornar suas atividades normais somente três semanas após a orquiectomia.

2.3 DOR

A dor é um aspecto determinante para as condições de saúde e bem-estar animal e seu controle por parte do Médico Veterinário reflete um comportamento ético e enfatiza uma responsabilidade profissional. Nas últimas décadas, com a melhor compreensão dos mecanismos da dor e de seu controle, houve aumento crescente na preocupação com a analgesia na Medicina Veterinária. Grandes avanços como a descoberta de novas moléculas e fármacos possibilitaram maior eficiência no controle da dor (OLIVEIRA et al., 2016).

A dor foi conceituada pela primeira vez em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais (KLAUMANN et al., 2008). A parte emocional e psicológica dessa definição apresenta grande dificuldade de avaliação nos animais, uma vez que eles não são capazes de vocalizar suas sensações (POLYDORO, 2006). O reconhecimento da dor por parte do Médico Veterinário contribui para melhor aproveitamento e eficiência na instituição de protocolos analgésicos. Todavia, a experiência e a demonstração dos sinais de dor nos animais sofrem influência de fatores como raça, indivíduo, ambiente e medicamentos administrados, entre outros fatores (OLIVEIRA et al., 2016).

2.3.1 Fisiopatologia da dor

A exposição da pele ou qualquer outro órgão a estímulos potencialmente nocivos induz à sensação desagradável, informando o indivíduo sobre o perigo real ou potencial para sua integridade física. Portanto, a informação processada pode ser diferenciada como dor fisiológica ou dor patológica. A fisiológica refere-se à dor relacionada às respostas protetoras, tais como reflexo de retirada ou a reação de fuga, que visam interromper o estímulo doloroso. A dor patológica ocorre quando um estímulo não é transitório e está associada a condições inflamatórias. Temporariamente, podemos ainda classificar a dor como aguda, quando sua ocorrência é recente, ou crônica, quando a duração é prolongada (KLAUMANN et al., 2008).

O primeiro passo na sequência de eventos que originam o fenômeno sensitivo-doloroso é a transformação dos estímulos ambientais físicos ou químicos em potenciais de ação, que são transferidos das fibras nervosas periféricas para o sistema nervoso central. Os estímulos nocivos são os responsáveis por desencadear todo o processo de nocicepção que compreende uma série de eventos que envolvem a transdução, transmissão, modulação, projeção e processamento central do dano tecidual real ou potencial (OLIVEIRA et al., 2016).

A via aferente da nocicepção é composta por uma cadeia de três neurônios: os neurônios de primeira ordem ou neurônios primários aferentes que se originam na periferia e se projetam para a medula espinhal (KLAUMANN et al., 2008), e são responsáveis pela transdução do estímulo e condução do sinal do tecido periférico até os neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal (CDME) chamados de neurônios de segunda ordem ou neurônios de projeção (TRANQUILLI et al., 2005) que se localizam na massa cinzenta da medula, com origem na via ascendente (LORENZ et al., 2011). Transmitindo os sinais até os neurônios localizados no bulbo, ponte, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo, designados neurônios de terceira ordem ou neurônios supra-espinhais que projetam os sinais para áreas subcorticais e corticais, onde a dor é finalmente percebida (TRANQUILLI et al., 2005). Após sua ocorrência, o estímulo doloroso atinge o cérebro por meio de um conjunto de cinco etapas, conhecidas por: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção (MUIR, 2008).

2.3.1.1 Transdução

A transdução é a ativação das terminações nervosas sensoriais por estímulos térmicos, mecânicos ou químicos que posteriormente são transformados em estímulos elétricos nos nociceptores (LORENZ et al., 2011). A classificação de um nociceptor é baseada no tipo da fibra nervosa e na sua extremidade ou porção terminal. De acordo com o diâmetro, mielinização e velocidade de condução das fibras sensitivas, as fibras nervosas nociceptivas podem ser divididas em três grupos: fibras A beta, fibras A delta e fibras C (KAMERLING, 2006).

Em condições fisiológicas, essas fibras podem transmitir informações inócuas, mas apenas duas estão envolvidas no processo doloroso: a fibra C de pequeno diâmetro, não mielinizada e A-delta de diâmetro maior, levemente mielinizada (PATEL, 2010). As fibras A-delta transmitem os impulsos nervosos mais rapidamente que as fibras tipo C e são responsáveis pelo início rápido da dor aguda e o desencadeamento da aversão e reação de afastamento do estímulo (SENGUPTAR, 2009) (dor primária, rápida, forte e aguda) (PATEL, 2010). A ativação de fibras do tipo C resulta em dor de início mais lenta que em humanos esta associada com a sensação de queimação (SENGUPTAR, 2009) (dor secundária, lenta e contínua) (PATEL, 2010). A dor visceral é exclusivamente transmitida por fibras C, o que explica a resposta exagerada associada à dor visceral em casos de cólica em equinos (SENGUPTAR, 2009).

Quando uma lesão tecidual ocorre, há liberação local e difusa de diversos mediadores químicos denominados substâncias alogênicas que, juntamente com os neurotransmissores aumentam ou diminuem a despolarização dos neurônios. Histamina, prostaglandinas, serotonina, cinina de plasma e substância P são algumas dessas substâncias alogênicas (LORENZ et al., 2011). Essas substâncias também promovem vasodilatação com extravasamento de proteínas plasmáticas e o recrutamento de células inflamatórias (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Mastócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas contribuem para a formação de um complexo ambiente mediante a liberação de mediadores adicionais como íons hidrogênio e potássio, aminoácidos, noradrenalina, bradicinina, citocinas (IL 1, IL 6, IL 8 e fator de necrose tumoral), adenosina trifosfato, serotonina, fator de crescimento neural, óxido nítrico e produtos das vias da ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (LOX) do metabolismo do ácido aracdônico. Esses mediadores agem

sinergicamente e podem modificar a qualidade da resposta primária do neurônio aferente ao estímulo subsequente. Assim, os nociceptores de alto limiar passam a ter um limiar reduzido, respondendo a estímulos de menor intensidade (hiperalgesia primária) (KLAUMANN et al., 2008).

Após a hiperalgesia primária, desencadeia-se a hiperalgesia secundária, que ocorre no tecido não lesionado ao redor do foco da lesão, devido à sensibilização central. Quando a sensibilização central é estabelecida, a ativação de receptores de baixo limiar fazem com que estímulos inócuos táteis sejam reconhecidos como sinais dolorosos, evento denominado “alodinia” (KLAUMANN et al., 2008).

2.3.1.2 Transmissão

A transmissão é a passagem dos sinais nociceptivos através do sistema nervoso periférico em direção ao sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a medula espinhal. Essa transmissão é controlada por neurotransmissores e substâncias alogênicas que aumentam ou diminuem a despolarização dos neurônios (LORENZ et al., 2011).

2.3.1.3 Modulação

A modulação da dor consiste na ativação de interneurônios inibitórios locais pelos estímulos nociceptivos que chegam ao corno dorsal da medula, os quais formam sinapses recíprocas com os neurônios aferentes primários e, em certos casos, com os neurônios ascendentes secundários, criando uma espécie de feedback inibitório (DRIESSEN, 2007).

2.3.1.4 Projeção

Assim que ocorre a modulação na medula espinhal, a informação nociceptiva é posteriormente transportada até o cérebro por meio dos chamados tratos ou vias nociceptivas (PAULO, 2014). As principais vias ascendentes contêm feixes de neurônios de projeção de terceira ordem que iniciam as suas sinapses em diferentes lâminas do corno dorsal da medula espinhal. Por meio das diferentes vias ascendentes, os estímulos nociceptivos alcançam diferentes estruturas supra

espinhais, nomeadamente o mesencéfalo, o tálamo, o sistema límbico e a formação reticular, sendo estes responsáveis pela percepção da informação nociceptiva (KLAUMANN et al., 2008).

2.3.1.5 Percepção

A percepção é o processo final da nocicepção. A dor é percebida quando ocorre a integração, o processamento e reconhecimento do impulso. Neste processo estão envolvidas as múltiplas áreas específicas do cérebro, através de uma rede interneuronal apta para originar, de forma coordenada, tanto respostas conscientes como reflexas. Os estímulos nociceptivos através das vias ascendentes alcançam diferentes estruturas supraespinhais, designadamente estruturas do tronco cerebral (bulbo raquidiano, ponte e mesencéfalo) e contribuem para as funções nociceptivas através do sistema reticular e da matéria cinzenta periaquedutal. Estes centros límbicos processam a informação de uma forma coletiva ativando vias eferentes que medeiam respostas autônomas, neuroendócrinas e motoras. Através do conjunto de todas estas áreas o SNC é preparado para estímulos viscerais, somáticos auditivos, olfativos e visuais associados ao medo, dor e stress (PAULO, 2014).

Em síntese, a mensuração da dor possibilita determinar a intensidade, qualidade e duração da dor, auxiliando no diagnóstico e na escolha da terapia, além de avaliar a efetividade dos diferentes tratamentos (ROBERTSON; SANCHEZ, 2010).

A dor pós-operatória aumenta a resposta ao estresse, interfere na função gastrointestinal e urinária podendo também inibir os comportamentos normais como comer e beber (FLECKNELL, 2008). Nos equinos a dor aguda ativa o sistema nervoso autônomo e produz aumento na frequência cardíaca e respiratória, além de alterações nos níveis séricos de catecolaminas, beta-endorfinas e cortisol (DRIESSEN; ZARUCCO, 2007).

Ashley e colaboradores (2005) descrevem como indicadores comportamentais de dor em equinos: inquietação, agitação e ansiedade, postura rígida e relutância em se mover, andar com a cabeça baixa, olhar fixo, narinas dilatadas, maxilar cerrado, comportamento agressivo à prole, tratador ou outros cavalos e objetos ou ainda, automutilação. Entretanto, apenas a avaliação de

parâmetros fisiológicos e hormonais não é confiável para quantificar a dor (DRIESSEN; ZARUCCO, 2007).

2.4 INFLAMAÇÃO

A Inflamação é um termo derivado do latim *inflammare* que significa atear fogo. O processo inflamatório consiste numa resposta protetora do organismo a qualquer agente, seja ele de origem química, física ou mecânica, capaz de perturbar a homeostasia celular (KVATERNICK et al., 2007), atuando destruindo (fagocitose e anticorpos), diluindo (plasma extravasado) e isolando ou sequestrando (malha de fibrina) o agente agressor, além de abrir caminho para os processos de reparação (cicatrização e regeneração) do tecido afetado. Entretanto, a inflamação pode ser potencialmente danosa, uma vez que em sua manifestação pode lesar o próprio organismo, às vezes de forma mais deletéria que o próprio agente injuriante (TIZARD, 2002).

Há mais de 2000 anos, o escritor romano Aulus Cornelius Celsus definiu os quatro sinais cardinais da inflamação como: rubor, tumor, calor e dor. Mais tarde, no século XIX, o patologista alemão Rudolph Virchow acrescentou a perda da função a estes sinais (KVATERNICK et al., 2007). A inflamação ocorre como uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido que sofreu a injúria envolvendo diversos fatores neurológicos, circulatórios, humorais e celulares (GODOY, 2010).

Frente à agressão tecidual, a resposta inflamatória se inicia por fenômenos vasculares mediados inicialmente pela histamina. O resultado é a vasodilatação local com extravasamento de plasma e proteínas para o a área da lesão. Em seguida, inicia-se a produção local de mediadores inflamatórios, dentre eles os derivados do ácido araquidônico, que também promovem aumento da permeabilidade capilar e quimiotaxia (células polimorfonucleadas são atraídas para o foco da lesão) (BERTONE, 2003).

Dessa forma, leucócitos circulantes, entre eles neutrófilos e macrófagos são rapidamente atraídos para o local da lesão e no tecido produzem e estimulam células a sintetizar e liberar mediadores inflamatórios como citocinas, fator de ativação plaquetária (PAF), radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e metabólitos do ácido araquidônico, que exercem tanto funções locais (parácrina) como à distância

(endócrina). Além disso, também ocorre a ativação do sistema complemento (HILL, 2000). O TNF- alfa (fator de necrose tumoral alfa) e a IL-1 (interleucina 1) são as principais citocinas que modulam a inflamação agindo no endotélio, leucócitos, fibroblastos e induzindo a resposta de fase aguda sistêmica juntamente com a IL-6 (interleucina 6), e podem ser estimuladas pela presença de endotoxina, imunocomplexos, injúria física e outros estímulos inflamatórios (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O processo inflamatório pode ser classificado de acordo com sua severidade e duração, em agudo ou crônico (TIZARD, 2002). A fase aguda é a resposta da microcirculação a lesão (LEES et al., 2004), na área afetada ocorre o aumento do fluxo sanguíneo em arteríolas e vênulas e da permeabilidade vascular, causando acúmulo de fluidos, eletrólitos e proteínas plasmáticas no espaço extracelular e migração de leucócitos e células fagocitárias para o local da lesão (PIRES, 2009). Isso leva à produção de mediadores inflamatórios, que promovem as alterações da microcirculação e causam dor através da ativação e sensibilização nociceptores (LEES et al., 2004). Esse processo caracteriza-se pela curta duração e apresenta os sinais cardeais, embora represente uma resposta essencialmente protetora, pode tornar-se tão lesiva a ponto de ameaçar a vida do animal, conduzir a dor e a cronificação do processo, exigindo intervenção terapêutica para suprimir seus sinais (GILMAN et al., 2006).

Dependendo da persistência e do estímulo o processo inflamatório pode entrar na fase crônica, essa fase tem maior duração e esta associada à presença de linfócitos, macrófagos, angiogênese e formação de tecido conjuntivo (NATHAN, 2002), além disso, não apresenta um padrão estereotipado, variando com os tipos de mediadores humorais e celulares envolvidos (SPINOSA et al., 2006) onde, destruição tecidual e tentativas de reparo estão ocorrendo simultaneamente. Todo o processo inflamatório é regulado por compostos orgânicos denominados mediadores químicos. (COTRAN et al., 2006).

Em alguns casos, quando a inflamação excede certos níveis, quantidades suficientes desses mediadores endógenos entram na circulação sistêmica e são disseminados pelo sangue a diferentes órgãos (ROTH et al., 2009).

2.5 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

A dor aguda causa sofrimento e contribui para a ocorrência de complicações pós-operatórias, como maior resposta ao estresse, recuperação prolongada e maior morbidade (ALVES et al., 2001). Aliviar a dor pós-operatória é essencial na prática veterinária, devido a seus efeitos fisiológicos deletérios, bem como, por uma questão ética e humana (OLIVA et al., 2004).

Os AINEs estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, tanto na medicina humana, como na medicina veterinária (CASTIER et al., 2013), têm segurança aceitável e durações de ação suficientemente longas, alguns deles, como os componentes do grupo dos oxicans, podem ser usados uma vez ao dia, durante dias a semanas após o procedimento cirúrgico (TASAKA, 2011). Além disso, são de fácil aquisição e custo acessível (POZZOBON et al., 2008).

Podem ser classificados pela sua classe e seu mecanismo de ação, quando verificados, encontramos os salicilatos, derivados do p-aminofenol, derivados do pirazol, ácidos arilalcanóides e derivados, derivados do ácido antranílico, compostos de ouro, oxicans, imunossuppressores, inibidores seletivos de COX-2 e diversos. (GUARNIERI FILHO, 2015)

2.5.1 Mecanismo de ação dos antiinflamatórios não esteroidais

O mecanismo de ação desse grupo de fármaco já esta bem estabelecido. Sabe-se que sua ação farmacológica ocorre através da inibição enzimática das ciclooxigenases (COXs) (VANE et al.,1998), bloqueando a ligação do ácido araquidônico com a COX, cessando dessa forma a produção de prostaglandinas e tromboxanos (VANE et al.,1998). A PGE2 em particular e a prostaciclina são potentes mediadores da dor e inflamação. A PGE2 é um potente agente pirético, dilatador da musculatura lisa vascular e sua produção é estimulada pela liberação de interleucina-1 em resposta a infecções virais e bacterianas (FANTONI; GODOI, 2012).

O processo inflamatório é responsável pela liberação de eicosanóides que são formadas pelo ácido araquidônico pela ação das ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (LOX) (FANTONI; GODOI, 2012). Na ciclooxigenase (COX) são

produzidas as prostaglandinas, prostaciclina e os tromboxanos e na via lipoxigenase (LOX) se formam leucotrienos, lipoxinas e outros produtos (BATLOUNI, 2010).

A síntese de prostaglandinas é catalizada por duas ciclooxigenase, designadas COX-1 e COX-2, codificadas por diferentes genes, com estruturas químicas similares (BATLOUNI, 2010), mas suas funções fisiológicas são diferentes (MORAES, 2011). A COX-1 é expressa de forma *constitutiva* (constante) na maioria dos tecidos, enquanto a COX-2 é *induzida* nas inflamações (SÜLEYMAN et al., 2007). A COX-1 é expressa em quase todos os tecidos, responsável pela formação de metabólitos de funções homeostáticas, como a proteção da mucosa gástrica, manutenção da musculatura lisa, mediando a agregação plaquetária e o fluxo de sangue renal. Enquanto a COX-2 é expressa em poucos tecidos como sistema nervoso central, e é a isoforma cuja expressão é induzida na maioria dos tecidos, principalmente em uma resposta inflamatória contribuindo para o reparo da lesão e desenvolvimento da lesão crônica (VANE et al., 1998). Uma variante da COX1 recentemente chamada de COX3 produz prostaglandinas que exercem função protetora, induzindo a febre, sendo assim seus inibidores apresentam ação antipirética (FANTONI; GODOI, 2012).

Portanto como a maior atividade da COX1 é constitutiva e a atividade da COX2 é em sua maior parte inflamatória (FANTONI; GODOI, 2012) o desenvolvimento dos antiinflamatórios não esteróides concentrou-se na inibição da COX2 (seletivos) com intuito de não interferir na COX1 para preservar as funções fisiológicas normais (COUTINHO, 2012). No entanto, recentemente foi comprovado que não existe uma divisão tão precisa nas atividades das duas isoformas, sendo que a COX-1 também está envolvida nos processos inflamatórios (sobretudo na hiperalgesia) e a COX-2 se expressa constitutivamente em vários tecidos, interferindo na homeostasia, funções renal, reprodutiva e nervosa, e exercendo atividade citoprotetora na mucosa digestória (MORAES, 2011). E apesar da COX2 ser induzida na inflamação a mesma também é induzida durante o processo de resolução onde são produzidas as prostaglandinas inflamatórias (PGD2 e PGF2 - alfa) e não pró-inflamatórias (PGE2). Portanto a inibição desta nessa fase prolonga a inflamação (FANTONI; GODOI, 2012).

De acordo com sua seletividade por COX-1 ou COX-2, os AINEs podem ser classificados como: inibidores não seletivos, inibidores preferenciais de COX-2 e

inibidores seletivos de COX-2 (LEES et al., 2004). A maioria dos AINEs utilizados na terapêutica veterinária atua inespecificamente sobre a COX-1 e a COX-2, e seu uso está relacionado ao surgimento de efeitos adversos como úlceras gástricas, distúrbios renais e desequilíbrios hídricos e eletrolíticos, já que a inibição da COX-1 interfere em diversos processos fisiológicos. Os inibidores seletivos de COX-2 apresentam elevado potencial antiinflamatório e reduzidos efeitos tóxicos sobre os sistemas orgânicos. No entanto, a utilização crônica de inibidores seletivos tem sido relacionada ao desenvolvimento de afecções cardiovasculares e distúrbios de coagulação sanguínea (KROTZ et al., 2005), além de alterações na perfusão renal e filtração glomerular (BRATER et al., 2001).

Os principais efeitos adversos dos AINEs sobre o trato gastrointestinal são vômito, diarreia e anorexia, podendo ocorrer desde gastrite moderada até severas ulcerações, sangramento e, eventualmente, morte. E são causadas por irritação direta da droga sobre a mucosa digestiva e por inibição da síntese de prostaglandinas, sintetizadas principalmente pela cicloxigenase-1 (COX-1), que possuem um efeito citoprotetor da mucosa gástrica, ao inibir a produção de ácidos estomacais (PAPICH, 1997).

Nos rins as prostaglandinas homeostáticas - prostaciclina, PGE₂ e PGD₂, geradas por ação da COX-1 em distintas regiões dos rins, dilatam a vasculatura, diminuem a resistência vascular renal e aumentam a perfusão do órgão. Isso leva à redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex renal para os néfrons na região intramedular. A inibição desses mecanismos tende a diminuir a perfusão renal total e redistribuir o fluxo sanguíneo para o córtex culminando em vasoconstrição renal aguda, isquemia medular e, em certas condições, insuficiência renal aguda (BATLOUNI, 2010).

Recentemente trabalhos têm sido publicados sobre a toxicidade cardiovascular dos AINES, especialmente dos inibidores seletivos da COX-2. O mecanismo responsável pela toxicidade cardiovascular dos inibidores da COX-2 ainda não está totalmente esclarecido, mas a hipótese mais provável envolve a ruptura no balanço da prostaciclina e do tromboxano A₂. A prostaciclina é vasodilatadora e inibe a agregação plaquetária e a proliferação vascular, enquanto que o tromboxano A₂ causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação da musculatura lisa. As plaquetas, que expressam somente COX-1, são produtoras primárias do tromboxano A₂, e as células endoteliais produzem a prostaciclina em

resposta a COX-2. Os AINES, que inibem tanto COX-1 como COX-2, mantêm certa homeostase entre a prostaciclina e o tromboxano A₂. Já os inibidores seletivos de COX-2 inibem predominantemente a prostaciclina, desviando o balanço em favor do tromboxano (HILÁRIO et al., 2006).

2.5.2 Flunixin Meglumine

O flunixin meglumine é um AINE não seletivo, do grupo do ácido carboxílico e deriva-se do ácido fenamínico (SCHOSSLER et al., 2001). É um dos antiinflamatórios mais utilizados na clínica Médico Veterinária (SPINOSA et al., 2006), principalmente em equinos. Sendo o de maior escolha nos casos de síndrome cólica e distúrbios musculoesqueléticos (WEBSTER, 2005). É considerado um dos mais potentes inibidores não seletivo das ciclooxigenases, com efeito, antiinflamatório, analgésico e antipirético (ANDRADE; JERICÓ, 2002).

Foi descrito pela primeira vez em 1977 e seu uso foi aprovado somente para equinos na dose de 1,1 mg/kg, desde então tem sido usado no tratamento de injúrias musculoesqueléticas e cólicas, demonstrando-se ser mais potente que a fenilbutazona, pentazocina, codeína e meperidina. Além disso, vários estudos tem demonstrado que o flunixin meglumine é tão eficaz quanto alguns opiáceos no tratamento de dores agudas associadas a um trauma cirúrgico. (SCHOSSLER et al., 2001).

O flunixin meglumine é apresentado para uso oral e parenteral e seus efeitos clínicos se manifestam 15 minutos após sua aplicação endovenosa (SNOW, 1981). Sua meia-vida é de duas horas, mas a duração da sua ação farmacológica é maior que a de sua meia-vida, isso se deve provavelmente ao acúmulo dessa substância no foco inflamatório (CAMARGO et al., 2015).

Camargo et al. (2015) realizaram estudo para avaliação do efeito anti-inflamatório da flunixin meglumine e do meloxicam através da análise do líquido peritoneal de 17 equinos submetidos a orquiectomia. Os resultados mostraram que o flunixin meglumine proporcionou melhor efeito antiinflamatório em orquiectomias em equinos em relação ao meloxicam.

2.5.3 Firocoxib

O firocoxib é um medicamento antiinflamatório não esteroide do grupo dos coxibs aprovado para uso em cavalos para controlar a dor e inflamação associada à osteoartrite. É um inibidor de ciclooxigenase (COX) de ação rápida e altamente específico para a COX-2 (KVATERNICK et al., 2007). A inibição da isoenzima COX-2 impede a produção de prostaglandinas que funcionam principalmente como mediadores inflamatórios, levando aos efeitos terapêuticos dos AINEs (LEES et al., 2004). Os coxibs oferecem os benefícios dos AINEs não-seletivos, com menos efeitos colaterais adversos na função renal, gástrica e coagulação, tornando-os mais seguros para uso em equinos (KVATERNICK et al., 2007).

Embora existam semelhanças nas sequências de aminoácidos que compõem as enzimas COX, a diferença entre o sítio de ligação do firocoxib na enzima COX-1 e COX-2 ocorre por um único aminoácido diferente na cadeia, a leucina, presente na posição 523 da cadeia de proteínas da enzima COX-1. Esta molécula é substituída na enzima COX-2 pelo aminoácido valina que apresenta menor peso molecular. A incorporação dessa molécula deixa uma fenda na cadeia de proteínas da enzima COX-2 proporcionando um sítio de ligação mais acessível para a molécula do firocoxib, fato que não ocorre na estrutura da enzima COX-1, resultando assim em uma maior seletividade do fármaco firocoxib pela COX-2 (ROWLINSON et al., 2000).

Em estudo *in vitro* com sangue total de cão, o firocoxib demonstrou seletividade 350 a 430 vezes maior pela COX-2 do que pela COX-1. Após administração oral o fármaco atinge a biodisponibilidade absoluta no plasma após 3,9 horas onde se liga fortemente às proteínas plasmáticas. A meia-vida longa do firocoxib é de 30 horas, o que permite administração uma vez ao dia, o que é considerado suficiente para manter os níveis plasmáticos efetivos no controle da dor (MCCANN et al., 2004).

O firocoxib é indicado principalmente para o tratamento das enfermidades inflamatórias do sistema locomotor de cães e equinos (MCCANN et al., 2004). Entretanto, possui ampla distribuição pelos tecidos orgânicos devido ao seu caráter lipofílico justificando o seu uso em diversos tratamentos e em tecidos moles (KVATERNICK et al., 2007).

Em estudo realizado por Cook et al. (2009) o firocoxib demonstrou-se eficaz para o alívio de dor visceral induzida experimentalmente. Já Hilton et al. (2011),

investigou a penetração ocular do flunixin meglumine e firocoxib em cavalos, o firocoxib penetrou o humor aquoso em uma extensão significativamente maior do que o flunixin meglumine.

O firocoxibe é predominantemente, metabolizado por desalquilação e glucuronidação no fígado. Sua eliminação é feita principalmente através das fezes e urina, sendo também observada excreção biliar. A dose recomendada para equinos é de 0,1 mg/kg a cada 24 horas. O firocoxib, como uma pasta oral, foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o controle da dor e da inflamação associada com a osteoartrite em equinos e, como um comprimido oral para uso similar, em cães (EMA, 2008). Devido a sua alta potência e longa vida a administração diária é suficiente para tratamento prolongado de animais com dor crônica e inflamação (FDA, 2005).

2.5.4 Meloxicam

O meloxicam é um antiinflamatório da família dos AINEs da classe dos Oxicans, derivado do Ácido Enólico. É um potente inibidor de tromboxanos e prostaglandinas com excelentes propriedades antipiréticas, antiinflamatórias e analgésicas, considerado inibidor preferencial da COX-2 (SPINOSA, 2006), inibe a COX-2 em uma concentração menor do que a necessária para inibir COX-1, tornando-se mais seguro e mais desejável. Porém, quando administrado em doses elevadas, pode inibir também (COX-1), diminuindo a síntese de prostaglandinas fisiológicas (KIRCHGESSNER, 2006).

É utilizado para afecções musculoesqueléticas, tendo também ação condroprotetora. Possui meia-vida de aproximadamente três horas em equinos (WEBSTER, 2005). Tem se mostrado mais seguro em relação aos efeitos adversos quando comparado aos antiinflamatórios mais antigos, com pouca ação sobre a COX-2 (COSTA, et al., 2007). Na espécie equina a dose indicada é de 0,6mg/kg por via intravenosa, intramuscular ou oral, podendo ser administrado a cada 24 horas (POZOBON, et al., 2008).

2.6 PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

As proteínas de fase aguda (PFAs) são glicoproteínas sintetizadas pelos hepatócitos, que sofrem alteração na concentração quando os animais são submetidos a injúrias internas e externas, como infecção, inflamação, trauma cirúrgico ou estresse (MURATA et al., 2004). As PFAs surgem precocemente na circulação sanguínea, durante processos inflamatórios (NOGUEIRA, 2013), podendo ser avaliadas em situações clínicas, pois acredita-se que sejam melhores indicadores da resposta sistêmica ao processo inflamatório ou infeccioso do que outras variáveis, tais como febre, aumento no tempo de sedimentação de eritrócitos e leucocitose associada à neutrofilia (HAETINGER, 2014).

As PFAs podem ser classificadas de acordo com suas características regulatórias em positivas e negativas (ECKERSALL, 2008). As positivas são representadas pela glicoproteína ácida, haptoglobina, ceruloplasmina, macroglobulina, amiloide A (AMARAL et al., 2015), glicoproteína alfa-1-ácido, fibrinogênio e a Proteína C (ANZILIERO et al., 2013). As positivas apresentam um aumento na sua concentração na presença de estímulo inflamatório (ECKERSALL, 2008). Dentre as negativas destacam-se a albumina e a transferrina, cujas concentrações séricas tendem a decrescer em condições inflamatórias (AMARAL et al., 2015).

O estímulo à síntese de proteína de fase aguda ocorre em um período de seis a oito horas após a injúria, alcançando a concentração máxima em dois a cinco dias. Porém, o pico e a persistência das concentrações plasmáticas dessas proteínas dependem do metabolismo, extravasamento vascular e deposição tecidual (DI FILIPPO et al., 2011). As concentrações variam em, pelo menos, 25% durante a inflamação e a quantificação da sua concentração pode fornecer informações para diagnóstico e prognóstico sobre a afecção do animal (CRISMAN et al., 2008). De maneira geral, as PFAs possuem a finalidade de inibir a continuidade do dano tecidual, isolando e destruindo o organismo agressor e ativando o processo de reparação necessária para o retorno do organismo às funções normais (AMARAL et al., 2015).

Pesquisas recentes mostram que a quantificação de PFAs no plasma ou no soro sanguíneo pode ser útil no diagnóstico, prognóstico e monitoramento de

doenças, além da avaliação do bem-estar de indivíduos ou rebanhos (SIMPLÍCIO et al., 2013).

Ensaio para a quantificação de PFAs apontam sua aferição rotineira no futuro, a fim de avaliar a saúde animal, aperfeiçoar o desempenho produtivo individual, monitorar a eficácia de terapias antibióticas e detectar doenças (SKINNER, 2001).

Estudos já revelaram aumento nos teores de PFA em equinos com cólica natural (DI FILIPPO et al., 2011) e experimental (DI FILIPPO et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2013), com pneumonia por *Rhodococcus equi* (HULTÉN; DEMMERS, 2002; COHEN et al., 2005), infestações por *Strongylus vulgaris* (KENT, 1987), artrite séptica (JACOBSEN et al., 2006), laminite (FAGLIARI et al., 1998), após laparotomia (EURELL et al., 1993), tendinite (CARAPETO et al., 2006) assim como, em equinos após orquiectomia (HULTÉM et al., 1999; JACOBSEN et al., 2005; DI FILIPPO et al., 2014; DI FILIPPO et al., 2016).

Atualmente o método mais utilizado para a detecção das PFAs é a técnica de eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE). Sua execução é relativamente simples e de baixo custo. Este método possibilita a determinação de concentrações protéicas extremamente baixas e a identificação de 20 a 30 proteínas, sendo necessárias apenas pequenas quantidades de amostra. Tem sido utilizada com eficiência para a obtenção do proteinograma em diversas espécies inclusive equinos (CALAZANS et al., 2009).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 LOCAIS DE DESENVOLVIMENTO DE PESQUISA:

O experimento foi realizado no Setor de Grandes Animais do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF, localizada no município de Campos dos Goytacazes, RJ, Latitude: 21° 45' 15" S Longitude: 41° 19' 28" W e Altitude: 13m.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de Patologia Clínica da mesma instituição de ensino.

A mensuração das proteínas de fase aguda foi realizada no laboratório de Patologia Clínica da Universidade Federal de Viçosa - UFV. Latitude: 20° 45' 14" S, Longitude: 42° 52' 55" W e Altitude: 648m.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UENF) sob protocolo de número 327/2016.

3.2 ANIMAIS:

Foram utilizados 18 equinos não castrados, da raça Margalarga Marchador (n=6), Quarto de milha (n=5) e Sem Raça definida (n=7), com idade entre 4,99±2,63 anos e 358,62±45,57kg de peso corporal. Os animais foram considerados saudáveis, com base no exame clínico, exame parasitológico, hemograma e análise bioquímica de funcionalidade hepática, renal e avaliação musculoesquelética. Todos os procedimentos foram autorizados pelos respectivos proprietários.

Durante todo o período experimental os animais foram mantidos em baias durante 24h no pré-cirúrgico e 24h no pós-cirúrgico, e após este período permaneceram soltos em piquetes individuais, ambos localizados no Setor de Grandes Animais/HV/UENF. Receberam dieta à base de feno tifton (*Cynodons sp.*), água e suplemento mineral "ad libitum". Duas vezes ao dia todos os animais foram caminhados ao passo por um período de 20 minutos. Os animais permaneceram internados junto ao HV/UENF por 14 dias, sendo sete dias no pré operatório (período de adaptação) e sete dias após o procedimento cirúrgico.

3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os equinos foram alocados aleatoriamente em três diferentes grupos experimentais com seis animais cada, sendo o Grupo FM (GFM): animais que receberam flunixin meglumine como fármaco analgésico e antiinflamatório (1,1mg kg, IV, a cada 24h, durante 5 dias); Grupo F (GF): animais que receberam firecoxib (0,1mg/kg, VO, a cada 24h, durante 5 dias) e, Grupo M (GM): animais medicados com meloxicam a 2% (0,6mg kg, IV, a cada 24h, durante 5 dias). A primeira dose de cada fármaco foi administrada imediatamente após o término da orquiectomia, e as demais, obedeceram o mesmo horário em cada aplicação. Foram realizadas no pré e pós-operatório avaliações clínicas, hemograma, fibrinogênio, exame bioquímico e proteinograma sérico e do líquido peritoneal e análise macroscópica do líquido peritoneal.

3.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Para o procedimento cirúrgico de orquiectomia, os animais foram submetidos a jejum hídrico e alimentar de seis e 12 horas, respectivamente e à profilaxia antitetânica (soro antitetânico - 5.000 UI) por via subcutânea (SC). Após este período, os animais foram contidos em brete e receberam a aplicação de xilazina a 10% (0,5mg/kg) e tartarato de butorfanol (0,036 mg/kg), ambos pela via intravenosa (IV). Transcorridos três minutos, procedeu-se a infiltração da pele escrotal (linha de incisão) e intratesticular, utilizando-se cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstritor (10 mL em cada testículo). Antes e após a realização da anestesia local, a área cirúrgica foi higienizada com água e detergente neutro, seguida de solução de polivinilpirrolidona-iodo degermante, tópica (PVPI a 1%) e álcool iodado.

Procedeu-se a técnica cirúrgica de orquiectomia aberta com o animal em posição quadrupedal realizando-se duas incisões de aproximadamente 8 a 10 cm de comprimento na pele escrotal, paralelas à rafe mediana e a aproximadamente 2 cm desta, atingindo a fáscia escrotal e as túnicas dartos e vaginal (folheto parietal e visceral) para exposição do testículo. Após exposição, realizou-se a penetração do mesórquio e, na sequência, seccionou-se o ligamento da cauda do epidídimo. O cordão vascular espermático e ducto deferente foram ligados utilizando-se fio vicryl

nº 1 com tranfixação, ligadura e sobreligadura das estruturas deste, como descrito por MAY e MOLL (2002). Em ambos os grupos, as incisões permaneceram abertas para cicatrização por segunda intenção. Os procedimentos de castração foram repetidos nos testículos contralaterais.

No pós-operatório foi instituída terapia antimicrobiana com penicilina benzatina, na dose de 20.000UI/kg, por via intramuscular (IM), a cada 48h, totalizando três aplicações. Como analgésico e antiinflamatório administrou-se o flunixin meglumine, fexofenadina ou meloxicam a 2%, de acordo com os grupos experimentais.

O curativo da ferida cirúrgica foi realizado com solução de PVPI a 1%, uma vez ao dia, até o sétimo dia pós-operatório, quando o animal recebeu alta médica. Após os curativos, utilizou-se *spray* repelente (sulfadiazina prata) ao redor das feridas cirúrgicas.

3.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Avaliações clínicas foram realizadas duas vezes ao dia, no período da manhã (8:00 horas) e a tarde (18 horas) a fim de determinar: frequência cardíaca (FC, em bat/min), por meio de auscultação durante 01 minuto, frequência respiratória (FR, em mov/min), por meio da contagem do movimento respiratório do gradil costal durante um minuto, temperatura retal (TR, em °C), termometria clínica convencional, durante dois minutos, tempo de preenchimento capilar (TPC, em segundos), por meio da pressão digital realizada sobre a mucosa oral e coloração das membranas mucosas orais e oculares classificadas em róseas, avermelhadas, ictéricas, roxas ou cianóticas e motilidade intestinal (MI), por meio da auscultação durante 2 minutos.

3.6 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

3.6.1 Colheita das amostras sanguíneas

As amostras de sangue foram coletadas mediante punção da veia jugular utilizando agulhas 25x8 mm, seringas plásticas descartáveis e frascos estéreis com e sem anticoagulante (sal di-sódico do ácido etilenodiaminotetracético).

As amostras colhidas (9mL) foram separadas em frascos com EDTA (sal di-sódico do ácido etilenodiaminotetracético) a 10% para a realização de hemograma, proteína plasmática total e fibrinogênio e em tubos com gel separador para posterior obtenção do soro e realização dos exames bioquímicos e proteinograma sérico.

3.6.2 Colheita das amostras de líquido peritoneal

O líquido peritoneal foi obtido por meio de abdominocentese com auxílio de uma cânula mamária de 60 mm de comprimento. A tricotomia consistiu em uma área de 10x10 cm na região ventral do abdômen, caudal ao apêndice xifóide. O procedimento foi realizado após a antisepsia do local com solução de polivinilpirrolidona-iodo tópica a 1% (PVPI 1%) e álcool, por meio da introdução de uma cânula mamária na cavidade abdominal através de uma pequena incisão de pele e linha alba transversal de aproximadamente 1 cm realizada com lâmina de bisturi nº15.

Uma única incisão abdominal foi realizada antes do procedimento de orquiectomia (T0), e utilizada para as colheitas subsequentes.

Após a colheita, as amostras foram acondicionadas em tubos do tipo microtubos de 2,0 ml identificadas e armazenadas a -20°C para posterior análise laboratorial.

3.7 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

3.7.1 Hemograma e fibrinogênio

As amostras de sangue colhidas em frascos com EDTA destinadas a realização do hemograma e fibrinogênio foram processadas imediatamente após a colheita. Foram analisadas as séries eritrocitária e leucocitária, por meio de contador automático de células (AcT-8 COULTER – SG tecnologia clínica S.A.). A contagem diferencial dos leucócitos foi realizada utilizando-se de esfregaços sanguíneo corados com Panótico Rápido (solução de triarilmetano a 0,1%, xantenos a 0,1% e tiazinas a 0,1%). Posteriormente, as preparações citoscópicas foram examinadas por microscopia óptica, utilizando microscópio (CARL ZEISS, modelo Jenaval) com aumento de 1000x (imersão). A fórmula leucocitária absoluta foi obtida a partir das contagens global e diferencial das células leucocitárias, por uma regra de três direta.

O fibrinogênio foi mensurado pela técnica de precipitação pelo calor (banho-maria a 56°C por 3 minutos) conforme descrita por Shalm et al. (1975).

3.7.2 Bioquímica sérica

As determinações das concentrações séricas e líquóricas das variáveis uréia (método do Diacetilmonoxiona), creatinina (método de Lustosa-Basques), aspartato aminotransferase (método cinético UV), fosfatase alcalina PNP cinética (método de Roy modificado) e gamaglutamiltransferase (método de Szasz modificado) foram realizadas com o auxílio de um conjunto de reagentes para diagnóstico (Labtest, Sistema de Diagnósticos Ltda. - Lagoa Santa, Brasil) em aparelho de leitura espectrofotométrica (Labmax plenko - Labtest).

Foram utilizadas amostras de sangue colhidas em frascos sem anticoagulante. Ato contínuo, as amostras foram centrifugadas a 2000 rpm por cinco minutos e, após sinérese, o soro obtido foi acondicionado em tubos do tipo microtubos de 2,0 ml, identificados e armazenados a -20°C até o momento das determinações. As amostras foram descongeladas rapidamente a 37°C para que não houvesse a formação de cristais de gelo e em seguida, estas foram pipetadas em tubos de ensaio juntamente com o reagente de cada teste realizado, de acordo

com as especificações do fabricante. Por fim, foi realizada a leitura em aparelho de espectrofotometria adequado.

3.7.3 Análise macroscópica do líquido peritoneal

Na avaliação macroscópica do líquido peritoneal, após a homogeneização das amostras, foram observados a coloração e o grau de turbidez. Classificando-as segundo a coloração em amarelo-palha, amarelo-ouro, âmbar e vermelha e, o grau de turbidez em límpido, ligeiramente turvo e turvo.

3.7.4 Bioquímica do líquido peritoneal

As determinações das concentrações das variáveis aspartato aminotransferase (método cinético UV), fosfatase alcalina PNP cinética (método de Roy modificado) e gamaglutamiltransferase (método de Szasz modificado) foram realizadas com o auxílio de um conjunto de reagentes para diagnóstico (Labtest, Sistema de Diagnósticos Ltda. - Lagoa Santa, Brasil) em aparelho de leitura espectrofotométrica (Labmax plenko - Labtest).

Foram utilizadas amostras de líquido peritoneal colhidas em frascos sem anticoagulante. Ato contínuo, as amostras foram centrifugadas a 2000 rpm por cinco minutos e, após sinérese, o soro obtido foi acondicionado em tubos do tipo microtubos de 2,0 ml, identificados e armazenados a -20°C até o momento das determinações. As amostras foram descongeladas rapidamente a 37° C para que não houvesse a formação de cristais de gelo e em seguida, estas foram pipetadas em tubos de ensaio juntamente com o reagente de cada teste realizado, de acordo com as especificações do fabricante. Por fim, foi realizada a leitura em aparelho de espectrofotometria adequado.

3.7.5 Proteinograma sérico e do líquido peritoneal

Para o fracionamento dos diferentes constituintes protéicos do soro e líquido peritoneal, procedeu-se a corrida eletroforética das respectivas amostras em gel poliacrilamida contendo dodecilsulfato de sódio (SDS-PAGE), conforme a técnica descrita por Laemmli (1970) modificada. Para corrida, utilizou-se o sistema vertical de eletroforese (PROTEAN II XI – VERTICAL ELETROPHORESIS CELLS BIO-RAD).

Para realização da eletroforese, a placa que contém o gel foi acoplada ao suporte de sustentação apropriado, em contato com uma cuba contendo solução tampão apresentando pH 8,9. As placas foram preenchidas com o gel de separação a 10% e, após polimerização, com o gel de empilhamento a 4%. Passadas algumas horas para polimerização do material, o próximo passo consistiu no preparo das amostras para o fracionamento das proteínas adicionando-se 10 μ L de soro sanguíneo ou líquido peritoneal e diluindo-os em 30 μ L de tampão-fosfato (PBS), e 20 μ L de gel mix. Ato contínuo as amostras foram aquecidas sobre água em ebulição por 10 minutos.

Uma alíquota de 5 μ L de cada amostra foi depositada em uma determinada cavidade do gel, tendo a primeira e a última amostra de cada gel em duplicata, além da amostra padrão como referência, que sempre é colocada em uma cavidade preestabelecida conforme preconizado por Nogueira (2014).

O conjunto foi submetido à corrente elétrica inicial de 20 mA por gel, fornecido por uma fonte de energia apropriada. Após a passagem das amostras do gel de empilhamento para o gel de separação, a corrente elétrica foi aumentada em 25% do valor inicial, perfazendo um total de 40 mA. Terminada a separação, a fonte elétrica foi imediatamente desligada e o gel, retirado da placa para ser corado durante duas horas em solução de azul de Coomassie 0,2% sob agitação horizontal constante para uma coloração uniforme. Em seguida o gel foi submerso em solução descorante a base de metanol para retirar o excesso de corante, até que todo o gel se apresentasse nítido (NOGUEIRA, 2014).

Os pesos moleculares e as concentrações das frações protéicas foram determinados por densitometria computadorizada a partir do escaneamento das amostras. Para o cálculo do peso molecular, foram utilizados marcadores de pesos moleculares de 200, 116, 97, 66, 55, 45, 36, 29, 24 e 20kDa, além das proteínas

purificadas albumina, α 1-antitripsina, haptoglobina, ceruloplasmina, transferrina. As leituras foram realizadas por meio do software Labimage - Loccus.

3.8 Momentos de avaliação

As avaliações clínicas e as colheitas das amostras de sangue e de líquido peritoneal foram realizadas em 11 momentos: 10 minutos antes do procedimento de castração (T0) e após uma (T1), três (T3), seis (T6), nove (T9), 12 (T12), 24 (T24), 48 (T48), 72 (T72), 120 (T120) e 168 horas (T168) após as castrações.

3.9 Análise estatística

Após a consistência dos dados e teste de normalidade das variáveis, foi realizada a análise descritiva das variáveis associadas ao exame clínico, hemograma, fibrinogênio, bioquímica, proteínas totais e proteinograma sérico e do líquido peritoneal de equinos submetidos a orquiectomia (PROC MEANS e PROC UNIVARIATE, SAS). Na análise de variância de todas as variáveis foram testadas os efeitos em tempo fixo antes e após orquiectomia, efeitos de Grupo (GFM, GF e GM) e a interação simples entre tempos e grupos. As médias foram comparadas pelo teste "SNK" a 5% de probabilidade (PROC GLM, SAS 2009).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os valores relativos às frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), e à temperatura retal (TR) estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Média \pm desvio-padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura retal (TR) nos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.

Variáveis	Grupos	Tempos (horas)					
		T0	T24	T48	T72	T120	T168
FC (bpm)	FM	29,6 \pm 5,7 ^a	30,0 \pm 5,5 ^b	34,6 \pm 3,2 ^b	35,3 \pm 4,6 ^b	35,3 \pm 4,6 ^b	35,3 \pm 3,9 ^b
	F	34,0 \pm 4,2 ^a	40,0 \pm 10,4 ^a	42,6 \pm 9,6 ^a	42,0 \pm 9,3 ^a	37,3 \pm 9,0 ^a	37,3 \pm 6,0 ^a
	M	30,6 \pm 6,0 ^a	37,0 \pm 4,6 ^a	38,0 \pm 8,6 ^a	38,6 \pm 9,3 ^a	34,3 \pm 5,4 ^a	36,0 \pm 5,0 ^a
FR (mpm)	FM	15,2 \pm 3,3 ^a	18,6 \pm 7,8 ^a	16,0 \pm 6,1 ^a	19,3 \pm 10,5 ^a	18,6 \pm 7,4 ^a	16,6 \pm 5,8 ^a
	F	17,3 \pm 9,3 ^a	24,6 \pm 11,9 ^a	20,0 \pm 7,5 ^a	18,0 \pm 7,4 ^a	18,6 \pm 4,8 ^a	16,6 \pm 5,8 ^a
	M	17,3 \pm 2,0 ^a	24,0 \pm 11,0 ^b	23,3 \pm 8,9 ^a	21,6 \pm 6,7 ^a	2,6 \pm 6,0 ^a	20,0 \pm 3,5 ^a
TR (°C)	FM	37,2 \pm 0,5 ^a	37,5 \pm 0,5 ^b	37,4 \pm 0,7 ^b	37,5 \pm 0,1 ^b	37,3 \pm 0,3 ^b	37,8 \pm 0,7 ^b
	F	37,3 \pm 0,2 ^a	37,8 \pm 0,6 ^b	37,9 \pm 0,6 ^a	37,4 \pm 0,3 ^b	37,6 \pm 0,4 ^b	37,4 \pm 0,1 ^b
	M	37,4 \pm 0,3 ^a	38,3 \pm 0,6 ^a	38,2 \pm 0,8 ^a	38,1 \pm 1,0 ^a	38,3 \pm 0,8 ^a	38,0 \pm 0,6 ^a

T0: pré-operatório; T24, T48, T72, T120 e T168: horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras minúsculas distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas entre grupos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

No momento T120 os animais do GF apresentaram valores superiores de FC quando comparado aos animais do GFM e do GM. Já nos momentos T24, T48, T72 e T168 os animais do GF e do GM apresentaram valores de FC semelhantes e superiores aos dos animais do GFM. No entanto, não houve alterações nos valores de FC entre os diferentes momentos de avaliação dentro de cada grupo.

Não houve variação nos valores médios de FR, tempo de preenchimento capilar, coloração das membranas mucosas orais e oculares e motilidade intestinal durante o período experimental. Jacobsen et al. (2009) em estudo que avaliou a intensidade da resposta de fase aguda em equinos submetidos a cirurgias de intensidade variável incluindo orquiectomia também não observaram alterações na frequência respiratória durante todo o período experimental.

Acredita-se que a taquicardia observada no presente estudo após as orquiectomias originou-se da dor associada ao procedimento cirúrgico. Pois o trauma cirúrgico pode desencadear uma série de eventos que sensibilizam as redes de dor periféricas e centrais (BORSOOK et al., 2013). Sendo assim, os cavalos que apresentam dor podem expressar comportamentos normais, novos ou incomuns, podendo levar a mudanças nos parâmetros fisiológicos (GRAUW; LOON, 2016).

Parâmetros como FC e TR têm sido utilizados em pesquisas para avaliar a dor. A liberação de catecolaminas através da ativação do eixo simpático e hipotálamo-pituitária-adrenal podem resultar em elevação dos sinais vitais. E estes parâmetros podem ser considerados quanto à avaliação clínica do mesmo relacionado à dor, ou seja, no animal com dor ocorre elevação dos parâmetros, sendo essa dor causadora de stress (STEWART, et al., 2009).

Segundo Guedes, 2017 a injúria tecidual ocasiona resposta inflamatória que torna os estímulos não nocivos dolorosos e os estímulos nocivos em dor exagerada. Além disso, segundo Bussières et al. (2008) parâmetros fisiológicos respiratórios e cardíacos quando alterados podem ser classificados em uma escala de dor numérica multifatorial. Diante os achados deste estudo, é possível afirmar que o flunixin meglumine (GFM) se mostrou mais eficiente no controle da dor após o procedimento de orquiectomia em equinos, alterando em menor proporção a FC quando comparado ao firocoxib (GF) e meloxicam (GM). Essa diferença pode ser explicada devido ao flunixin meglumine ter melhor efeito para tratamento de quadros abdominais. Segundo Hellebrekers (2002), o flunixin meglumine é um dos fármacos dos mais potentes no combate à dor visceral.

Os animais do GM apresentaram valores médios TR superiores aos apresentados pelos animais dos grupos GFM e GF após as castrações (T24, T48, T72, T120 e T168). Esses resultados assemelham-se aos de Svendsen et al. (1979), Fagliari e Silva (2002) e dos de Fagliari et al. (2008), para os quais a hipertermia deveu-se, possivelmente, à liberação de mediadores inflamatórios decorrente do próprio trauma cirúrgico.

Em estudos realizados por Haucke et al. (2017), em animais submetidos a orquiectomias e tratados somente com antibióticos, houve aumento da temperatura corporal após as orquiectomias em 21,3% dos 47 equinos avaliados, apresentando valores superiores a 39°C. No presente estudo as médias da TR dos animais do GM se mostraram dentro dos limites de referência, entretanto, quando analisado

individualmente foi possível observar valores acima dos de referência para a espécie atingindo 40°C.

Schumacher et al. (1988) em ensaio com 24 cavalos submetidos a orquiectomia observaram temperatura corporal elevada em 11 dos animais (intervalo de 38,4 a 40°C) em pelo menos um dos dias de amostragem após as cirurgias. Entretanto, não foram utilizados analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos. Corroborando aos achados deste estudo onde a TR nos animais que apresentaram pirexia variou de 38,4 a 40°C.

Portando os resultados observados em alguns momentos dos animais no GM, tratados com o meloxicam condizem com estudos em que não utilizaram fármacos antiinflamatórios no pós-operatório de cavalos submetidos à orquiectomia, demonstrando que essa droga obteve pouca eficácia no controle da dor e inflamação quando comparados aos demais AINEs utilizados (flunixin meglumine e firocoxib).

Pires (2009) em estudo do potencial analgésico, anti-edematogênico, antipirético e atividade ulcerogênica de fármacos anti-inflamatórios em roedores, observou que apesar de o meloxicam mostrar-se com atividade antipirética quando comparado as demais drogas antiinflamatórias incluindo o flunixin meglumine e o firocoxib essa atividade demonstrou-se baixa. Engelhardt et al. (1995) também avaliaram a atividade do meloxicam na febre induzida e observaram baixa potência antipirética, com apenas metade da atividade obtida com o piroxicam.

Acredita-se que o efeito antipirético dos fármacos se dê em grande parte, à inibição de PGs no hipotálamo. Durante a inflamação, as endotoxinas bacterianas causam a liberação de pirógenos pelos macrófagos, principalmente a IL-1, o TNF α e a IL-6, que estimulam a produção de PGs do tipo E no hipotálamo, que induzem a elevação do ponto de ajuste da temperatura, produzindo vasoconstrição periférica, piloereção e tremores para aumento da temperatura corporal. A COX II é particularmente importante nesse processo, visto que ela é induzida pela IL-1, podendo assim estar implicada na produção da febre (GILMAN et al., 2006). Entretanto, a resposta febril é bastante complexa, e o bloqueio de uma etapa dessa resposta por uma classe de drogas como os AINES, não está totalmente esclarecido até que ponto outros eventos celulares podem estar sendo responsáveis pela permanência ou leve atenuação da resposta febril (KANASHIRO, et al., 2008), o que pode explicar a baixa atividade antipirética do meloxicam nesse estudo.

4.2 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

4.2.1 Hemograma e fibrinogênio

Na Tabela 2 estão apresentados os valores relativos à contagem de hemácias (He), concentração de hemoglobina (Hg), volume globular (VG), volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e plaquetas (Pq) obtidos no sangue dos equinos avaliados.

Tabela 2. Média \pm desvio-padrão da contagem de hemácias (He), concentração de hemoglobina (Hb), volume globular (VG), volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e plaquetas (Pq) no sangue dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.

Variáveis	Grupos	Tempo (horas)			
		T0	T24	T72	T168
He ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	FM	6,5 \pm 0,8	6,6 \pm 0,8	6,6 \pm 0,7	6,6 \pm 1,2
	F	7,4 \pm 1,8	7,0 \pm 1,0	6,8 \pm 1,2	6,8 \pm 1,0
	M	7,6 \pm 1,2	7,1 \pm 0,8	7,3 \pm 0,8	6,9 \pm 0,9
Hb (g/dL)	FM	10,7 \pm 1,0	10,6 \pm 1,0	10,8 \pm 1,0	10,9 \pm 1,6
	F	11,7 \pm 3,5	11,1 \pm 2,0	10,8 \pm 2,2	11,0 \pm 2,4
	M	12,1 \pm 2,0	11,4 \pm 1,4	11,5 \pm 1,3	11,0 \pm 1,6
VG (%)	FM	33,4 \pm 2,4	33,5 \pm 2,3	33,9 \pm 3,0	33,7 \pm 5,0
	F	36,1 \pm 9,9	36,1 \pm 9,9	33,0 \pm 6,5	33,4 \pm 5,9
	M	36,9 \pm 5,6	34,4 \pm 3,4	35,2 \pm 3,8	33,1 \pm 4,1
VCM (fl)	FM	51,1 \pm 4,8 ^a	51,0 \pm 4,8 ^a	51,3 \pm 4,8 ^a	51,6 \pm 4,6 ^a
	F	48,0 \pm 2,0 ^b	48,1 \pm 1,3 ^b	48,17 \pm 1,33 ^b	48,17 \pm 1,33 ^b
	M	48,3 \pm 2,1 ^b	48,6 \pm 1,6 ^b	48,17 \pm 1,60 ^b	48,00 \pm 1,79 ^b
CHCM (%)	FM	32,2 \pm 0,7	31,6 \pm 1,5	31,8 \pm 0,6	32,5 \pm 1,0
	F	32,2 \pm 1,4	32,5 \pm 0,7	32,7 \pm 0,4	32,8 \pm 1,6
	G	32,9 \pm 1,0	32,2 \pm 1,2	32,6 \pm 0,7	33,1 \pm 0,8
Pq ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	FM	200,3 \pm 60,8	186,2 \pm 59,0	170,5 \pm 61,9	167,3 \pm 75,0
	F	173,1 \pm 70,4	162,1 \pm 42,9	176,5 \pm 36,7	219,0 \pm 82,1
	M	166,8 \pm 39,3	166,8 \pm 39,3	143,0 \pm 32,6	217,5 \pm 97,0

T0: pré-operatório; T6=24, T8=72 e T10=168 horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras minúsculas distintas na mesma linha indicam diferenças significativas entre momentos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Não houve alteração nos valores de He, Hg, VG, CHCM e plaquetas nos animais e tempos avaliados. No pré (T0) e pós-operatório (T24 a T168) os animais do GFM apresentaram valores superiores de VCM em comparação aos animais dos demais grupos.

Foi observado que o VCM do GFM foi superior em todos os momentos, desde a amostra controle, não havendo exacerbação desta resposta após o procedimento de orquiectomia. Os resultados obtidos neste parâmetro, possivelmente não estão correlacionados à realização do procedimento cirúrgico sendo, portanto, considerados de pouco valor diagnóstico para esta pesquisa.

Os valores relativos à média \pm desvio-padrão do leucograma estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3. Média \pm desvio-padrão da contagem total de leucócitos (Leu), neutrófilos bastonetes (NB) e segmentados (NS), linfócitos (Linf), basófilos (Bas), eosinófilos (Eos) e monócitos (Mon) dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.

Variáveis	Grupos	Tempo (horas)			
		T0	T24	T72	T120
Leu ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	FM	9,0 \pm 1,7 ^b	10,1 \pm 1,7 ^{ab}	10,7 \pm 1,9 ^{ab}	12,7 \pm 2,6 ^a
	F	9,6 \pm 1,3 ^b	12,5 \pm 2,7 ^a	12,4 \pm 2,9 ^a	12,5 \pm 2,7 ^a
	M	9,8 \pm 1,4 ^b	11,3 \pm 2,0 ^{ab}	10,1 \pm 1,8 ^{ab}	11,1 \pm 1,4 ^a
NB (μL)	FM	90,5 \pm 17,9 ^b	101,0 \pm 17,9 ^b	107,3 \pm 19,4 ^b	130,1 \pm 26,8 ^a
	F	96,5 \pm 13,4 ^b	106,8 \pm 37,4 ^b	124,1 \pm 29,3 ^b	146,6 \pm 58,6 ^a
	M	98,6 \pm 14,6 ^b	113,5 \pm 20,4 ^b	101,1 \pm 18,4 ^b	111,1 \pm 13,8 ^a
NS (μL)	FM	4390,8 \pm 1210,2 ^b	6312,8 \pm 1281,7 ^b	5878,0 \pm 1352,8 ^b	8284,6 \pm 2778,6 ^a
	F	5693,8 \pm 1395,3 ^b	7068,3 \pm 3201,3 ^a	7815,6 \pm 2441,1 ^a	7605,6 \pm 3028,0 ^a
	M	6285,0 \pm 1105,6 ^b	7720,0 \pm 2104,6 ^a	5709,6 \pm 1930,6 ^b	6229,0 \pm 1482,2 ^b
Linf (μL)	FM	3319,3 \pm 918,8	3021,8 \pm 1177,6	3472,6 \pm 1452,5	3345,3 \pm 1056,0
	F	3058,6 \pm 1382,8	2702,5 \pm 773,2	3385,6 \pm 1494,7	3799,8 \pm 2274,7
	M	2841,5 \pm 1075,8	2569,6 \pm 1186,6	3032,0 \pm 924,4	3434,6 \pm 1523,7
Bas (μL)	FM	119,1 \pm 106,9	38,0 \pm 149,5	93,0 \pm 173,7	135,0 \pm 198,4
	F	79,3 \pm 104,6	50,5 \pm 78,7	83,8 \pm 70,6	72,6 \pm 83,2
	M	34,0 \pm 52,8	46,1 \pm 73,9	38,5 \pm 59,8	114,5 \pm 192,7
Eos (μL)	FM	577,6 \pm 444,4	286,6 \pm 366,2	326,3 \pm 386,1	294,0 \pm 166,8
	F	322,8 \pm 366,3	210,0 \pm 159,2	252,6 \pm 143,7	448,6 \pm 423,3
	M	195,1 \pm 110,0	251,5 \pm 254,9	313,8 \pm 234,0	444,6 \pm 256,6
Mon (μL)	FM	552,5 \pm 215,9 ^b	339,6 \pm 174,8 ^b	799,5 \pm 309,5 ^a	827,5 \pm 359,9 ^a
	F	398,3 \pm 262,8 ^b	545,1 \pm 560,7 ^b	754,6 \pm 505,0 ^a	478,1 \pm 259,9 ^b
	M	412,3 \pm 318,0 ^b	475,3 \pm 174,0 ^b	921,5 \pm 807,2 ^a	782,6 \pm 389,1 ^a

T0: pré-operatório; T24, T72 e T168 horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras minúsculas na mesma linha indicam diferenças significativas entre momentos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Não houve diferença entre grupos, nos diferentes momentos, nas variáveis do leucograma. A média global de leucócitos verificada no T0 se apresentou dentro dos limites fisiológicos para equinos (5.400 a 14.310) (JAIN, 1986). No entanto, observou-se leucocitose nos animais dos três grupos experimentais após os

procedimentos de orquiectomia (GFM: T168; GF: T24, T72, T168 e GM: T168). Os resultados foram indicativos de processo inflamatório abdominal decorrente do trauma cirúrgico, descartando-se peritonite já que, as alterações no leucograma não foram associadas a alterações clínicas, nem ao desenvolvimento de complicações. Segundo Schumacher et al. (1988), o aumento na contagem de células nucleadas isoladamente não é necessariamente um indicio de peritonite séptica após a castração já que, sinais de peritonite séptica em equinos incluem febre, depressão, perda de peso, taquicardia, hemoconcentração, cólicas e constipação ou diarreia.

Os resultados deste estudo diferem dos encontrados por Jacobsen et al. (2005), os quais obtiveram concentração sérica de leucócitos inalteradas após os procedimentos de castrações, mesmo nos animais que apresentaram inflamação local severa após o procedimento cirúrgico. Entretanto, Jacobsen et al. (2005) utilizaram a técnica fechada no procedimento de orquiectomia. Silva-Meireles et al. (2017) não observaram complicações pós-operatórias como infecção, edema e hemorragia nos animais castrados com a técnica fechada. Em contrapartida, esses achados estiveram presentes na técnica aberta.

Houve aumento no número de neutrófilos bastonetes após as orquiectomias nos animais dos três grupos experimentais no T168. Aumento no número de neutrófilos segmentados foi observado no sangue dos animais do GFM, no T168 e nos animais do GF, nos T24, T72 e T168. Nos animais do GM, houve aumento nos valores de segmentados 24 horas após as orquiectomias. Esse aumento ocorreu pelo fato de os neutrófilos serem o principal tipo de células que se faz presente nos processos inflamatórios, atuando de maneira rápida e efetiva na defesa celular primária contra microorganismos (BROWNLOW, 1983; FARIA et al.,1999). Em estudo realizado por Shumacher et al. (1988), os valores médios da contagem de neutrófilos atingiram o máximo de 24 horas após as castrações e diminuíram para os valores normais até o quinto dia após os procedimentos cirúrgicos.

Os valores médios observados para os linfócitos não diferiram entre os grupos e momentos avaliados durante experimento. Acredita-se que a não alteração nos linfócitos se deu por se tratarem de células presentes na inflamação crônica. Na inflamação aguda, predominam elementos da resposta imune inata e as principais células envolvidas são os neutrófilos e macrófagos corroborando os achados no presente estudo. Enquanto na inflamação crônica, o processo inflamatório se mantém e sofre alterações qualitativas, caracterizadas por mudança progressiva nos

elementos celulares e solúveis que infiltram o tecido (ABBAS; LICHTMAN, 2003). A permanência do agente lesivo leva à cronificação do processo, havendo concomitância de destruição e reparo tecidual. E o tecido apresenta caracteristicamente um infiltrado constituído por células mononucleares (monócitos, macrófagos e linfócitos) (MEDZHITOV, 2008).

Quanto aos eosinófilos e basófilos também não foram encontradas diferenças significativas após os procedimentos de orquiectomia nos animais avaliados. Resultados esses esperados, já que os eosinófilos são células importantes no combate a infecções, com ação antiparasitária potente e eficaz. Importantes também nas reações alérgicas. E os basófilos são granulócitos que constituem menos de 1% dos leucócitos do sangue periférico e normalmente não estão presentes nos tecidos, podendo ser recrutados para sítios inflamatórios, em conjunto com eosinófilos (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

No presente ensaio observou-se monocitose nos animais do GFM e do GM nos T72 e T168. Resultados similares foram observados nos animais do GF unicamente no T72. Monócitos são células derivadas de progenitores mielóides da medula óssea que fazem parte do sistema imune inato. Ao migrarem para dentro dos tecidos, essas células passam a ser denominadas macrófagos (GORDON; TAYLOR, 2005).

Segundo Meyer et al. (1995) os monócitos estão envolvidos na defesa do organismo contra microrganismos e no processamento de antígenos para apresentação aos linfócitos. Sendo assim, a maior causa de monocitose está associada a distúrbios inflamatórios corroborando os achados neste trabalho.

Os valores relativos à média \pm desvio-padrão do fibrinogênio estão expressos na Tabela 4.

Tabela 4. Média \pm desvio-padrão dos valores de fibrinogênio dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.

Variável	Grupos	Tempo (horas)			
		T0	T24	T72	T168
Fb (mg/dL)	FM	256,6 \pm 113,2	450,0 \pm 151,6	300,0 \pm 109,5	550,0 \pm 176,0
	F	286,3 \pm 101,4	333,3 \pm 103,2	433,3 \pm 320,4	483,3 \pm 271,4
	M	267,5 \pm 130,1	583,3 \pm 360,0	500,0 \pm 109,5	566,6 \pm 294,3

T0: pré-operatório; T24, T72 e T168: horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras minúsculas distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas entre grupos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Os valores médios observados para o fibrinogênio (Fb) não apresentaram diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos e momentos avaliados. Entretanto verificou-se que após as orquiectomias houve tendência ao aumento na concentração plasmática nos animais dos três grupos experimentais. Observou-se ainda, valores acima dos de referência nos animais do GFM (T24 e T168), GF (T72 e T168) e GM (T24, T72 e T168). Em equinos hípidos as concentrações plasmáticas de fibrinogênio podem variar entre 200 e 400 mg/dL, tendo como limites máximos aceitáveis valores entre 100 e 500 mg/dL (EVANS et al., 2008).

A mensuração da concentração do fibrinogênio plasmático torna-se importante tanto para avaliação da coagulação sanguínea como em processos inflamatórios (KANEKO; SMITH, 1967; KANEKO, 1989), visto que nestas situações estes valores encontram-se aumentados (PARRY; BROWNLOW, 1992).

Estudo realizado por França (2005) em equinos submetidos à ovariectomia e orquiectomia, demonstrou aumento no fibrinogênio após os procedimentos cirúrgicos, acreditando-se ser decorrente da reação orgânica resultante do procedimento cirúrgico. Achados semelhantes foram obtidos por Valente et al. (2009) em equinos submetidos enterorrafias do cólon descendente onde, os valores médios do fibrinogênio plasmático apresentaram-se aumentados a partir das 48 horas pós operatórias, atingindo valores máximos às 96 e 168 horas, retornando aos valores iniciais após 36 horas e por Shumacher et al. (1988) em animais submetidos a orquiectomias onde, os valores médios do fibrinogênio plasmático elevaram-se no terceiro dia de pós operatório e não retornaram aos níveis normais no sétimo dia.

Acredita-se que aumento nos valores relativos ao fibrinogênio neste estudo ocorreu devido ao processo inflamatório decorrente do trauma cirúrgico. Entretanto, é possível observar que os animais do GM, tratados com o meloxicam apresentaram valores superiores de Fb em relação aos animais dos grupos GFM (flunixin meglumine) e GF (firocoxib), mostrando-se menos eficaz no controle da inflamação.

4.2.2 Bioquímica sérica

Os valores relativos a gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), creatina quinase (CK), aspartato aminotransferase (AST), uréia e creatinina estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5. Média \pm desvio-padrão dos valores relativos ao gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatina quinase, aspartatoaminotransferase, uréia e creatinina do sangue dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.

Variáveis	Grupos	Tempo (horas)						
		T0	T24	T48	T72	T120	T168	
GGT (UI/L)	FM	25,1 ^{Ba}	22,5 ^{Babc}	16,1 ^{Bc}	16,0 ^{Bbc}	20,3 ^{Bab}	21,1 ^{Babc}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		5,2	3,6	3	3,3	3,9	3,4	
	F	26,6 ^{Aa}	20,8 ^{Aabc}	20,4 ^{Ac}	23,6 ^{Abc}	26,2 ^{Aab}	24,2 ^{Aabc}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		6,3	7,1	5,3	3,6	4,4	6,7	
	M	23,5 ^{Ba}	20,0 ^{Babc}	17,0 ^{Bc}	21,0 ^{Bbc}	20,8 ^{Bab}	19,8 ^{Babc}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		4,4	2,9	4,4	4,1	4,7	3,3	
	FA (UI/L)	FM	245,1 ^{Aa}	239,8 ^{Aa}	180,6 ^{Aab}	136,6 ^{Bb}	182,6 ^{Bab}	200,3 ^{Aab}
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			45,5	74,1	42,5	44,6	26,5	50,5
F		286,3 ^{Aa}	205,3 ^{Aa}	230,5 ^{Aa}	254,5 ^{Aa}	265,0 ^{Aa}	232,16 ^{Aa}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		64,7	120,7	41,8	84,5	43,3	90,98	
M		218,3 ^{Aa}	163,6 ^{Aa}	164,6 ^{Aa}	175,8 ^{ABa}	167,1 ^{Ba}	149,3 ^{Aa}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		59,2	64,4	53,8	64,6	62,8	28,4	
CK (UI/L)		FM	163,6 ^{Ab}	175,0 ^{Aa}	163,1 ^{Ab}	175,6 ^{Aa}	291,6 ^{Aa}	139,5 ^{Ab}
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			81,2	82,5	72,2	138	178,2	66,9
	F	149,1 ^{Ab}	193,0 ^{Aa}	146,3 ^{Ab}	196,8 ^{Aa}	219,6 ^{Aa}	130,8 ^{Ab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		89	107,2	45,5	88,7	93,3	74,9	
	M	185,6 ^{Ab}	151,8 ^{Aa}	184,5 ^{Ab}	283,5 ^{Aa}	264,6 ^{Aa}	127,0 ^{Ab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		81,2	76,1	95,4	117,1	79,1	69,4	
	AST (UI/L)	FM	250,0 ^A	203,8 ^A	195,0 ^B	148,8 ^B	202,6 ^B	210,8 ^A
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			47,4	31,6	41,7	76,5	60,6	46,3
F		252,1 ^A	171,5 ^B	244,50 ^A	205,66 ^A	224,33 ^A	197,5 ^B	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		40,6	81,1	68,8	57,9	51,2	85,9	
M		251,0 ^A	201,6 ^A	232,00 ^A	232,50 ^A	240,33 ^A	206,6 ^A	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		33,1	63,2	67,6	55	48,2	42	

Continua

Tabela 5. Média \pm desvio-padrão dos valores relativos ao gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatina quinase, aspartatoaminotransferase, uréia e creatinina do sangue dos equinos dos grupos FM (n=6), F (n=6) e M (n=6) antes e após orquiectomia.

		Conclusão					
Variáveis	Grupos	Tempo (horas)					
		T0	T24	T48	T72	T120	T168
Uréia (mg/dL)	FM	31,6 ^A	31,6 ^A	25,33 ^B	29,33 ^A	31,66 ^A	27,8 ^{AB}
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	F	5,9	5	8,4	14,58	9,43	11
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	M	36,6 ^A	31,8 ^{AB}	29,50 ^{AB}	28,50 ^{AB}	30,33 ^{AB}	28,0 ^B
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
Creatinina (mg/dL)	FM	7,2	10,8	3,73	5,82	6,02	7,5
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	F	25,6 ^B	29,0 ^A	24,3 ^B	25,6 ^B	26,1 ^B	28,5 ^A
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	M	6,4	5,2	5,1	2,2	3,37	4,7
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
Creatinina (mg/dL)	FM	1,5 ^{Bb}	1,6 ^{Ba}	1,3 ^{Bb}	1,2 ^{Bb}	1,3 ^{Bb}	1,2 ^{Bb}
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	F	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	M	1,7 ^{Ba}	1,6 ^{Bb}	1,4 ^{Bb}	1,4 ^{Bb}	1,3 ^{Bb}	1,2 ^{Bc}
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
FM	0,5	0,6	0,3	0,3	0,2	0,2	
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
FM	1,7 ^{Aa}	1,9 ^{Aa}	1,6 ^{Ab}	1,8 ^{Aa}	1,6 ^{Ab}	1,4 ^{Ab}	
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
FM	0,1	0,3	0,3	0,4	0,3	0,6	
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	

T0: pré-operatório; T624, T48, T72, T120 e T168: horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras maiúsculas distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas entre grupos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade e médias seguidas de letras minúsculas na mesma linha indicam diferenças significativas entre momentos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Quanto à variável GGT houve diferença significativa entre e dentro dos grupos avaliados. Os animais do GF apresentaram valores superiores aos animais dos grupos GFM e GM em todos os momentos avaliados, entretanto, não foram associados à orquiectomia já que os animais apresentaram valores superiores desde antes do procedimento cirúrgico.

Em relação à GGT, observou-se redução nos valores 48 horas após a realização da orquiectomia nos grupos GFM, GF e GM. Entretanto os valores relacionados à GGT se mostraram dentro do intervalo de referência para a espécie de acordo com Ducan et al. (1994) durante todo o período experimental.

A GGT é considerada uma enzima de indução, sintetizada por quase todos os tecidos corporais. Sua maior concentração se encontra no pâncreas e rins, e é encontrada em baixas concentrações nos ductos biliares e hepatócitos (FAGLIARI et

al., 1996). Sabe-se que durante processos inflamatórios hepáticos ocorrem mudanças na permeabilidade das células hepáticas ou colestase, e nestes processos essas enzimas são liberadas no soro, constituindo-se em indicadores sensíveis e específicos de lesões nos hepatócitos e colestase (RYU et al., 2004). Diante disso, é possível afirmar que não houve lesão hepática nos animais dos três grupos, já que não houve aumento nesta enzima durante o período experimental.

Para a variável FA, notou-se que os animais do grupo GF apresentaram valores superiores quando comparados aos animais dos GFM e GM nos momentos T72 e T120 após as orquiectomias. Esses resultados indicam que os animais tratados com firocoxib (GF) apresentaram maior susceptibilidade a lesões hepáticas em relação aos animais dos grupos tratados com o flunixin meglumine (GFM) e Meloxicam (GM). No entanto, os valores apresentados pelo GF permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie equina, que segundo Kaneko (1997) varia de 143 a 395UI/L.

Foi possível observar ainda, que os animais do GFM apresentaram valores de FA inferiores no momento T72 em relação aos demais momentos avaliados. Não houve diferenças entre momentos nos grupos GF e GM.

A FA é uma enzima presente em muitos tecidos, principalmente ossos, mucosa intestinal e células renais tubulares (DI FILIPPO et al., 2012) e sua atividade sérica é utilizado como indicador de lesão hepática desde a década de 20 (KALINA et al., 1990). O aumento da concentração sérica pode ser notado pela indução de drogas e fármacos ou na presença de doenças crônicas (MORAIS et al., 2000). Diante disso, é possível notar que os AINES utilizados no presente estudo não causaram aumento na concentração desta enzima e conseqüentemente, lesões hepáticas nos animais avaliados.

Com relação à avaliação muscular não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos avaliados (GFM, GF e GM). Entretanto, nos momentos T24, T72 e T120 observou-se aumento na atividade sérica das enzimas CK nos animais dos grupos GFM, GF e GM.

A enzima creatina quinase (CK) catalisa a fosforilação da adenosinadifosfato (ADP) do fosfato de creatina, tornando a adenosina trifosfato (ATP) disponível para a contração muscular, e está associada com a geração de ATP nos sistemas contráteis ou de transporte (MOTTA, 2003). Considera-se que a CK seja uma enzima de extravasamento específica de músculo (THRALL, 2007). O pico de

concentração sérica da CK ocorre 4 a 6 horas após a lesão, e os valores podem retornar ao normal de 24 a 96 horas após cessar a alteração de permeabilidade muscular (FALASCHINI; TROOMBETTA, 2001). Elevadas concentrações séricas de CK indicam doença muscular ativa ou de ocorrência recente, enquanto a presença de valores altos persistentes indicam continuidade da doença (HARRIS et al., 2011).

Acredita-se que no estudo em questão o aumento na atividade desta enzima ocorreu por lesão da musculatura esquelética desencadeada por fatores inerentes ao procedimento cirúrgico realizado e a administração de medicamentos intramusculares. Os tempos onde ocorreram os aumentos da enzima CK (T24, T72 e T120) corresponderam aos dias seguintes às aplicações intramusculares do antibiótico.

Quanto às concentrações de AST, os animais do GFM e GM apresentaram valores superiores aos animais dos grupos GF nos momentos T24, e T168. Já nos momentos T48, T72 e T120, os grupos GF e GM apresentaram valores superiores aos do GFM. Não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo.

A AST é enzima de extravasamento que se apresenta em grandes concentrações nos hepatócitos e células da musculatura esquelética e cardíaca de todas as espécies. Por não se tratar de enzima hepato-específica deve ser dosada juntamente com outra enzima músculo-específica, como a creatina quinase (CK). Assim, aumentos na concentração de AST acompanhados de concentração normal de CK indicam lesão de hepatócitos. Entretanto, quando há aumento da enzima CK e baixa AST é indicativo de lesão muscular recente já que, a CK aparece elevada antes da AST e também desaparece primeiro (THRALL, 2014) corroborando os achados deste ensaio em que houve aumento somente da CK nos momentos após as orquiectomias.

Os animais do GFM e GF apresentaram valores superiores para a uréia nos tempos T0, T72 e T120. Já no T168 o grupo GF apresentou concentrações mais elevadas que os grupos GFM e GM. Não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) para momentos dentro de cada grupo. De acordo com Eades e Bounous (1997), aumentos nas concentrações de uréia e creatinina estão associados à diminuição do fluxo sanguíneo, que pode ocorrer em doenças pré, renal e pós-renal. Além disso, a concentração de uréia pode ser afetada pelo catabolismo protéico, pela dieta, e movimento de fluidos extracelulares como no trato gastrointestinal. Já a

concentração de creatinina não sofre influência da dieta e fatores catabólicos, entretanto, pode ser influenciada pela massa muscular. Os resultados do presente estudo não foram associados a esses fatores e ao processo cirúrgico já que os animais do GFM e GF apresentaram valores superiores aos animais do GM desde antes da realização das orquiectomias. Além disso, os valores de uréia mantiveram-se dentro do valor de referência para a espécie equina segundo Meyer e Harvey (2004) (21,4 - 51,3mg/dL).

Dentre os inúmeros procedimentos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da doença renal destaca-se a determinação da uréia e creatinina, ressaltando-se como componente de maior fidelidade na avaliação da função renal, a mensuração da creatinina, em decorrência de sua produção constante e excreção estritamente renal. Portanto, redução na filtração glomerular resulta em aumentos nas taxas de creatinina na corrente sanguínea (COLES, 1984).

Em relação à creatinina os animais do GM apresentaram valores superiores ao GFM e GF em todos os tempos avaliados após as orquiectomias (T24 ao T168). Já em relação aos momentos, foi possível verificar aumento da creatinina após as cirurgias nos animais GFM (T6) e decréscimo nos animais GF (T24 ao T168), e GM (T48, T72 e T168).

O fato dos animais do GM terem apresentado valores superiores ao GFM e GF quanto à variável creatinina após as orquiectomias pode ser justificado devido a AINEs como o meloxicam (GM) inibirem as enzimas COX-1 e COX-2, evitando assim, a formação de mediadores inflamatórios como prostaglandinas e tromboxanos. As prostaglandinas possuem ação vasodilatadora nos rins, portanto, quando inibidas, promovem diminuição do fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular, conseqüentemente ocasionando danos renais. Com a filtração glomerular diminuída, ocorre acúmulo dessas substâncias resultantes do metabolismo no sangue (HÖRL, 2010).

Os inibidores seletivos como o meloxicam e específicos da COX-2 foram desenvolvidos com a expectativa de que sua utilização pudesse levar à diminuição na incidência de eventos adversos. Entretanto, estudos recentes revelaram que esses AINEs podem causar tromboembolismo e insuficiência renal (BRIKS; SILVA, 2005). Corroborando os achados neste ensaio onde os animais tratados com meloxicam (seletivo para COX- 2) mostraram maior vulnerabilidade a danos renais quando comparados aos grupos tratados com o flunixin meglumine e o firocoxib. No

entanto, não houve manifestação clínica ou sintomatológica a uma possível disfunção renal.

Além disso, valores superiores nos níveis séricos da creatinina foram observados no segundo e quinto dia após o uso do Meloxicam. Semelhante a Bricks (2005), que descreve o aumento da creatinina nos primeiros três a sete dias de uso dos AINEs, tempo necessário para que a droga atinja níveis máximos e, portanto, máxima inibição da síntese de prostaglandinas (BRICKS; SILVA, 2005).

Embora tenham sido encontradas diferenças entre os grupos no período pré-operatório, tal fato, aparentemente, não apresenta significado clínico, visto que os valores mensurados são considerados normais para a espécie (1,9 mg/dl).

Resultados diferentes ao presente estudo foram observados por Camargo et al. (2015) na avaliação do efeito do flunixin meglumine e meloxicam em equinos após orquiectomias onde o flunixin meglumine causou maior efeito colateral que o meloxicam, demonstrado pelo aumento significativo de creatinina.

4.2.3 Análise macroscópica do líquido peritoneal

Os resultados da análise macroscópica com as variações percentuais da cor e turbidez do líquido peritoneal dos equinos dos grupos GFM, GF e GM estão expostos nos gráficos 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

Neste ensaio, todas as abdominocenteses realizadas foram produtivas e, nenhum acidente foi observado, reforçando as afirmações de eficiência e segurança descritas por Tulleners (1983).

No período que antecedeu o procedimento de orquiectomia (T0), o líquido peritoneal dos animais dos três grupos experimentais apresentou coloração que variou de amarelo-palha (GFM = 66,66%, GF e GM = 83,33%) a amarelo ouro (GFM = 33,33% e GF e GM = 16,66%) com aspecto límpido em todos os animais pesquisados (100%). Essas características demonstram a integridade do endotélio vascular e do peritônio, uma vez que o tipo, a quantidade de células e a concentração de proteínas presentes na amostra influenciam na avaliação macroscópica do líquido peritoneal (THOMASSIAN, 1996; NEVES et al., 2000).

Nos momentos seguintes (T1, T6 e T24) foi possível observar que os animais do GFM apresentaram a coloração do líquido peritoneal entre amarelo-palha (T1 e

T3 = 33,33% e T6 = 16,66%), âmbar (T1, T3 = 50% e T6 = 66,66%) e amarelo-ouro (16,66%), não sendo observada a coloração vermelha. A contaminação sanguínea ocorreu nos momentos seguintes (T9, T12, T24 e T48), desaparecendo nos tempos T72, T120 e T168 (T72 = 33,33 amarelo palha, 16,66 âmbar e 50% amarelo ouro, T120 e T168 = 50% amarelo palha e 50% amarelo ouro).

Nos animais do GF verificou-se que a coloração vermelha foi observada desde o T1 até o T24, se mostrando marcante entre os animais, já que nos tempos T3 a T12 foram identificadas em 50% das amostras.

Os animais do GM também apresentaram a coloração vermelha desde o T1 até o T48. Entretanto, o percentual de animais que apresentou essa característica foi menor (16,66% a 33,33%) quando comparado aos animais do GF (33,33% a 50%).

Resultados semelhantes foram encontrados por Camargo et al. (2015), os quais observaram a presença de sangue no fluido peritoneal na maioria dos cavalos submetidos a castração e por Shumacher et al. (1988) que observaram a coloração vermelha no fluido peritoneal em 11 de 24 cavalos submetidos a castração a partir do quinto dia após os procedimentos cirúrgicos, sendo que no sétimo dia, sete animais ainda apresentaram a coloração vermelha.

Di Filippo et al. (2016) relataram que a contaminação sanguínea da cavidade abdominal decorrente do procedimento de castração foi provavelmente, a responsável pela coloração avermelhada observada após as cirurgias em ensaio realizado com 10 cavalos, encontrando essa coloração do primeiro ao sétimo dia após o procedimento cirúrgico.

Quanto ao aspecto, o líquido peritoneal dos animais do GFM, GF e GM variou de límpido, ligeiramente turvo a turvo, decorrente não apenas da quantidade de células e de proteínas presentes nas amostras, como também da contaminação sanguínea. Um pequeno número de eritrócitos presente nas amostras é capaz de aumentar a turbidez do líquido peritoneal. Qualquer procedimento cirúrgico que envolva a cavidade abdominal, por menos traumático que seja, é capaz de alterar a contagem de hemácias no líquido peritoneal (SCHNEIDER et al., 1988).

Nos animais do GFM, no momento T1, o grau de turbidez do líquido peritoneal se apresentou ligeiramente turvo (66,77%), límpido (16,66%) e turvo (16,66%) respectivamente. Nos momentos seguintes (T3 ao T48), se mostraram ligeiramente turvos (T3, T12 e T24 = 50%, T6= 66,66% e T9 = 83,33%) e turvos (T3 e T6 = 33,33%, T9= 16,66%, T12 e T24= 50%, T48= 83,33%) respectivamente. Com

o decorrer do tempo pós-cirúrgico, o grau de turbidez foi de límpido (T120= 33,33% e T168= 50%) a ligeiramente turvo (T120= 66,66% e T168= 50%).

No GF, 16,66% dos animais nos momentos T1, T6, T9, T12, T24 e T120 apresentaram líquido peritoneal límpido. Já as amostras de líquido peritoneal ligeiramente turvos e turvos variaram de 16,66% (T1) a 83,33% (T72) e 16,66%(T12) a 33,33% (T72), respectivamente. Nos momentos T120 e T168 não foram observados líquido peritoneal turvo. No T120, 16,66% foram límpidos e 83,33% ligeiramente turvos, enquanto no T168 50% foram límpidos e 50% turvos.

Já os animais do GM, nos momentos T24, T48 e T120 apresentaram 16,66% de amostras com líquido peritoneal límpidos, 50% ligeiramente turvos e 33,33% turvos. Nos demais momentos os valores referentes a amostras com líquido peritoneal ligeiramente turvo foi de 33,33% (T3, T9), 50% (T6, T72, T168) e 66,66% (T12). Os turvos representaram 16,66% (T6, T12, T168), 33,33% (T3), 50% (T72). Quanto aos límpidos foram 50% (T1), 33,33% (T3, T6, T168) e 16,66% (T9 e T12). Quando comparado aos demais grupos (GFM e GF), o GM apresentou maior porcentagem de amostras límpidas, que só não estavam presentes no T8. Entretanto, foi o único grupo que conteve amostras turvas no T168 (16,66%).

Di Filippo et al. (2016) em estudo com animais após a orquiectomia, observaram que o aspecto do líquido peritoneal variou de ligeiramente turvo a turvo, decorrente não apenas da quantidade de células e de proteínas presentes nas amostras, como também da contaminação sanguínea. Além disso, foi possível observar que mesmo após sete dias do procedimento cirúrgico, 50% dos animais ainda apresentavam o líquido peritoneal turvo, diferindo dos resultados deste ensaio onde somente 16,66% dos animais do GM se apresentaram turvo após sete dias de pós operatório.

O fluido peritoneal reflete as condições e as alterações que ocorrem na superfície mesotelial da cavidade abdominal (BACCARIN et al., 1995). Alterações encontradas no fluido peritoneal podem indicar inflamações decorrentes de procedimento cirúrgico abdominal ou devido à peritonite, justificando assim a importância da sua análise para diagnósticos precoces (FISHER JR et al., 1986).

Figura 1. Variações percentuais da cor do líquido peritoneal dos equinos do grupo GFM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomia.

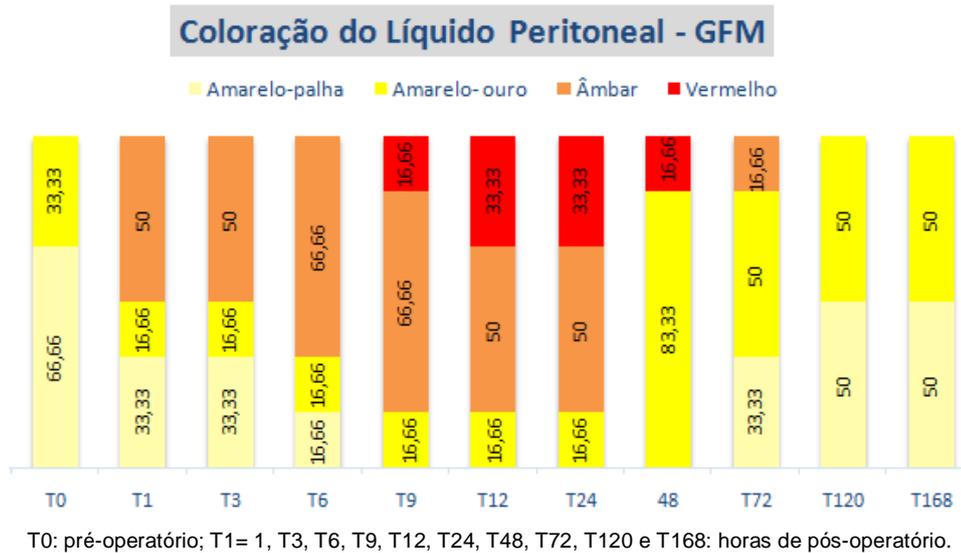


Figura 2. Variações percentuais do grau de turbidez do líquido peritoneal dos equinos do grupo GFM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomias.

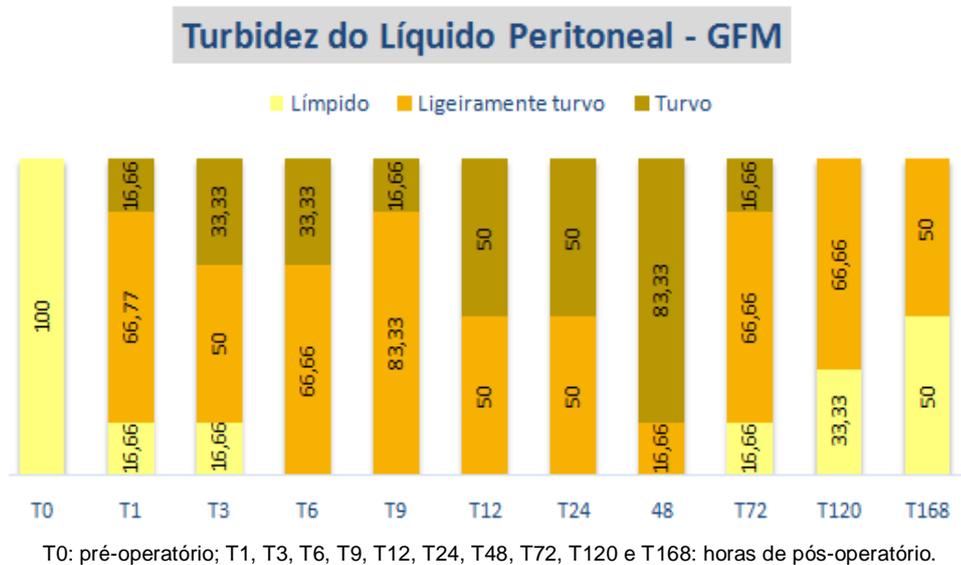


Figura 3. Variações percentuais da cor do líquido peritoneal dos equinos do grupo GF (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomia.

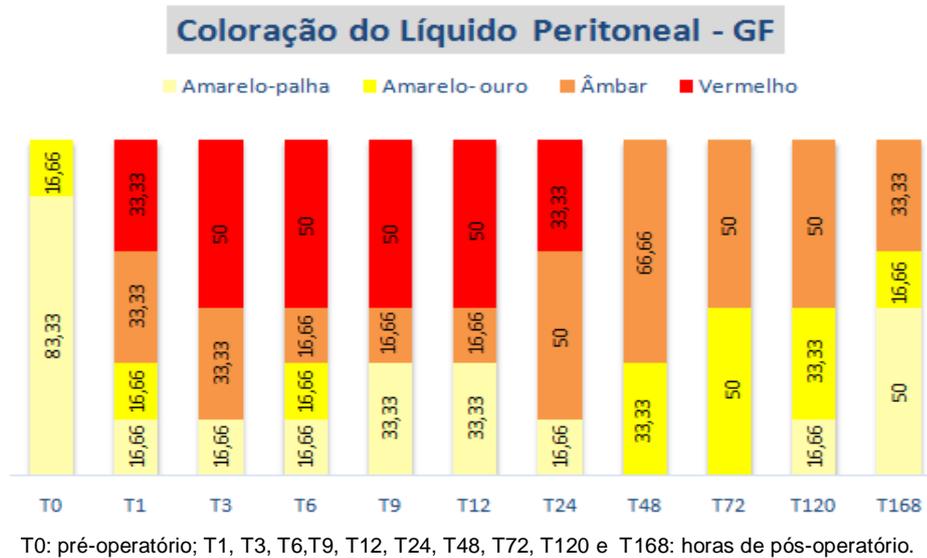


Figura 4. Variações percentuais do grau de turbidez do líquido peritoneal dos equinos do grupo GF (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomias.

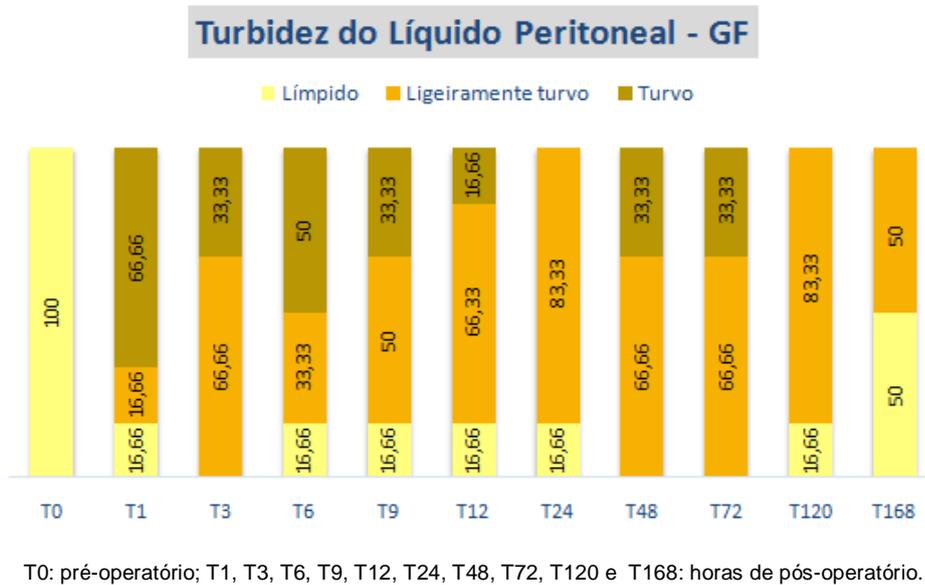
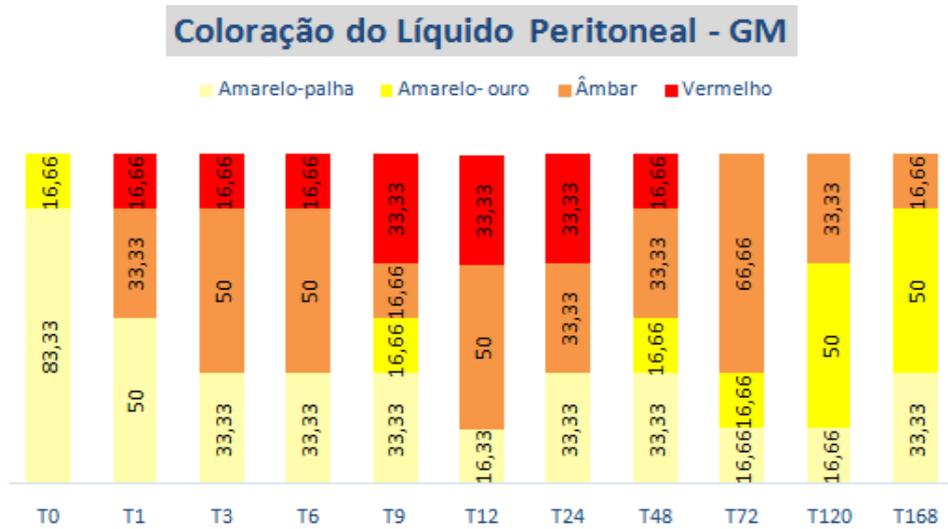
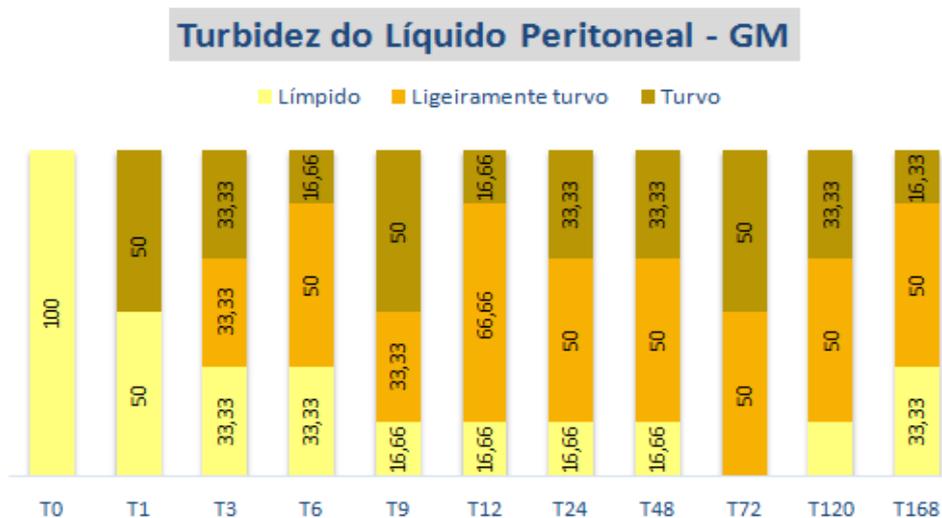


Figura 5. Variações percentuais da cor do líquido peritoneal dos equinos do grupo GM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomia.



T0: pré-operatório; T1, T3, T6, T9, T12, T24, T48, T72, T120 e T168: horas de pós-operatório.

Figura 6. Variações percentuais do grau de turbidez do líquido peritoneal dos equinos do grupo GM (n=6) em relação aos momentos de colheitas antes e após orquiectomias.



T0: pré-operatório; T1, T3, T6, T9, T12, T24, T48, T72, T120 e T168 horas de pós-operatório.

4.2.4 Bioquímica do líquido peritoneal

Na Tabela 6 estão expressos os resultados das atividades das enzimas gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e aspartato aminotransferase (AST) presentes no líquido peritoneal.

Tabela 6. Média \pm desvio-padrão dos valores relativos a gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase do líquido peritoneal dos equinos dos grupos I (n=6), II (n=6) e III (n=6) antes e após orquiectomia.

		Tempo (horas)					
Variáveis	Grupos	T0	T24	T48	T72	T120	T168
GGT (UI/L)	FM	12,3 ^{Ab} \pm 1,7	32,3 ^{Aa} \pm 16,5	17,0 ^{Aab} \pm 6,7	48,1 ^{Aa} \pm 75,4	16,8 ^{Aab} \pm 3,3	18,8 ^{Aab} \pm 5,9
	F	12,8 ^{Ab} \pm 1,1	28,6 ^{Aa} \pm 32,6	21,5 ^{Aab} \pm 7,5	63,6 ^{Aa} \pm 90,6	22,8 ^{Aab} \pm 8,7	20,8 ^{Aab} \pm 7,3
FA (UI/L)	M	11,5 ^{Ab} \pm 1,0	50,6 ^{Aa} \pm 77,4	18,3 ^{Aab} \pm 10,3	18,5 ^{Aa} \pm 4,1	14,5 ^{Aab} \pm 2,0	14,8 ^{Aab} \pm 4,5
	FM	61,0 ^A \pm 17,3	131,5 ^{AB} \pm 125,8	98,5 ^{AB} \pm 63,2	105,5 ^{AB} \pm 97,2	84,6 ^{AB} \pm 55,6	124,6 ^{AB} \pm 92,1
AST (UI/L)	F	63,5 ^A \pm 11,8	59,4 ^B \pm 29,3	99,3 ^B \pm 68,3	80,6 ^B \pm 39,8	92,1 ^B \pm 41,7	86,8 ^B \pm 34,5
	M	51,8 ^A \pm 19,1	230,5 ^A \pm 253,1	90,6 ^A \pm 45,6	242,5 ^A \pm 188,4	128,5 ^A \pm 87,8	148,0 ^A \pm 177,4
GGT (UI/L)	FM	78,5 ^b \pm 92,2	166,5 ^a \pm 83,7	136,8 ^a \pm 81,6	142,0 ^a \pm 107,0	107,5 ^a \pm 55,6	141,0 ^a \pm 91,9
	F	50,8 ^b \pm 21,5	186,8 ^a \pm 100,6	202,6 ^a \pm 95,4	167,8 ^a \pm 111,3	167,0 ^a \pm 77,3	101,5 ^a \pm 28,4
AST (UI/L)	M	33,1 ^b \pm 12,1	120,1 ^a \pm 62,6	159,5 ^a \pm 84,4	131,0 ^a \pm 33,9	95,6 ^a \pm 19,9	93,1 ^a \pm 23,23

T0: pré-operatório; T24, T48, T72, T120 e T168: horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras maiúsculas distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas entre grupos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Médias seguidas de letras minúsculas na mesma linha indicam diferenças significativas entre momentos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Para a enzima GGT não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) entre grupos. Já para os momentos dentro de cada grupo, valores superiores desta enzima foram observados (T24 e T72) nos três grupos avaliados (GFM, GF e GM). Foi possível observar que houve a diminuição da enzima GGT no sangue e aumento no líquido peritoneal, portanto os momentos de alterações não foram os mesmos. O aumento da enzima GGT sugere a ocorrência de colestase, a qual pode ser induzida pela reação inflamatória ocasionada pelo procedimento cirúrgico, entretanto, não foram observados sinais clínicos da doença.

Também não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre grupos para a enzima AST. No entanto, em relação aos momentos dentro do mesmo grupo, houve aumento em sua concentração no líquido peritoneal dos animais dos três grupos experimentais (GFM, GF e GM) após as orquiectomias (T6 ao T10).

Resultados semelhantes foram observados por Di Filippo et al. (2016), em estudo dos efeitos da castração sobre características físico-químicas e celulares do líquido peritoneal de equinos, onde observaram aumento na concentração de AST no líquido peritoneal dos animais após castrações.

Por se tratar de um dialisado plasmático, os constituintes do plasma com baixo peso molecular, como as enzimas CK, AST e LDH, difundem-se para o líquido peritoneal, explicando os achados encontrados deste ensaio.

Quanto a FA, observou-se diferenças significativas entre grupos ($p > 0,05$). Valores superiores de FA foram observados nos animais do GM, nos momentos T24 a T168 após as orquiectomias em comparação aos animais do GFM e do GF. Não houve diferença significativa entre momentos dentro dos grupos. Esses resultados diferem dos encontrados por Di Filippo et al., (2016) em equinos após orquiectomia onde, verificou-se aumento na atividade da FA do primeiro ao quarto dia após o procedimento cirúrgico.

Acreditou-se, por muito tempo, que o aumento da atividade da FA no líquido peritoneal indicaria desvitalização do intestino delgado de equinos com cólica, entretanto, a FA também pode se originar nos cólons maior e descendente, ossos, rim, fígado e leucócitos granulócitos (JAIN, 1986; DI FILIPPO et al., 2012), dificultando a conclusão da origem do aumento. Portanto, sugere-se que os valores superiores de FA encontrados nos animais do GM observado nesta pesquisa, possam ser atribuídos à destruição de leucócitos granulócitos peritoneais após o procedimento cirúrgico de orquiectomia e que, portanto o meloxicam inibiu em menor proporção a inflamação da cavidade abdominal, com maior presença desses leucócitos e destruição dos mesmos, consequentemente maior taxa de FA que os demais grupos.

4.2.5 Proteinograma sérico e do líquido peritoneal

Na tabela 7 estão apresentados os resultados dos teores séricos da proteína total (PT), transferrina (Tr), albumina (Alb), ceruloplasmina (Cp), haptoglobina (Hp) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) dos equinos avaliados.

Tabela 7. Média \pm desvio-padrão dos valores séricos de proteína total, transferrina (Tr), albumina (Alb), ceruloplasmina (Cp), haptoglobina (Hp) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) nos equinos dos grupos GFM (n=6), GF (n=6) e GM (n=6) antes e após orquiectomia.

Variáveis	Grupos	Tempo (horas)							
		T0	T3	T5	T6	T7	T8	T9	T10
PT (g/dl)	FM	7,4 ^{Aa}	6,2 ^{Aab}	7,4 ^{Aa}	7,1 ^{Aab}	5,7 ^{Aab}	5,0 ^{Ab}	5,5 ^{Aab}	6,4 ^{Aab}
		\pm							
		0,7	2,2	0,6	1,6	0,7	1,9	1,7	1,6
	F	7,1 ^{Aa}	6,8 ^{Aab}	7,0 ^{Aa}	6,5 ^{Aab}	6,1 ^{Aab}	6,1 ^{Ab}	7,1 ^{Aab}	6,7 ^{Aab}
		\pm							
		0,4	0,7	0,4	2,3	0,7	1,5	0,6	1,3
M	6,7 ^{Aa}	6,0 ^{Bab}	6,1 ^{Ba}	4,7 ^{Bab}	5,0 ^{Bab}	5,0 ^{Bb}	5,2 ^{Bab}	4,9 ^{Bab}	
	\pm								
	0,9	0,3	0,4	1,9	1,1	1,2	1,3	1	
Cp (mg/dl)	FM	33,2 ^{Aa}	24,7 ^{Ba}	31,3 ^{Ba}	23,3 ^{Ba}	27,0 ^{Ba}	31,1 ^{Ba}	34,7 ^{Ba}	33,6 ^{Ba}
		\pm							
		26,1	15,2	21,4	17,9	14,9	21,5	10,2	3,2
	F	25,7 ^{Aa}	20,7 ^{Ba}	21,9 ^{Ba}	33,0 ^{Ba}	27,5 ^{Ba}	29,8 ^{Ba}	37,3 ^{Ba}	26,2 ^{Ba}
		\pm							
		21,2	9,1	7,1	8,7	19	21,8	28,8	17,3
M	27,7 ^{Aa}	43,5 ^{Aa}	52,7 ^{Aa}	56,9 ^{Aa}	28,3 ^{Aa}	25,4 ^{Aa}	53,2 ^{Aa}	35,2 ^{Aa}	
	\pm								
	11,1	25,1	20,2	28,6	3,2	11,9	25	25,3	
Tr (mg/dl)	FM	443,8	356,2	424,2	454,3	541	384,7	489,4	531,7
		\pm							
		189,3	269	140,9	96,7	143,2	150,6	147,7	115,9
	F	573,2	525,7	501,1	584,9	500,5	505,1	529,2	532,2
		\pm							
		161,5	166,1	225,4	51,2	139,4	135,7	132,4	144
M	523,2	465,5	556,4	506,5	446,7	458,3	511,8	382,6	
	\pm								
	141,9	147	163,6	183,4	132,8	169,7	198,7	148,3	
Alb (mg/dl)	FM	2708,1 ^{Ba}	2625,4 ^{Ba}	2748,0 ^{Ba}	2978,3 ^{Ba}	2742,1 ^{Ba}	2481,6 ^{Ba}	2466,3 ^{Ba}	2513,4 ^{Ba}
		\pm							
		670,7	1066	1162,1	782,1	434,2	797,4	448,1	428,9
	F	3452,3 ^{Aa}	3563,5 ^{Aa}	3145,7 ^{Aa}	3484,8 ^{Aa}	3244,1 ^{Aa}	3462,2 ^{Aa}	3121,7 ^{Aa}	2874,7 ^{Aa}
		\pm							
		321,4	957,9	832,6	683,1	940,6	363,4	801,5	429,7
M	2620,1 ^{Ba}	2477,8 ^{Ba}	2459,3 ^{Ba}	2455,7 ^{Ba}	2173,9 ^{Ba}	2314,6 ^{Ba}	2394,4 ^{Ba}	2232,6 ^{Ba}	
	\pm								
	253,2	445,2	451,7	621,1	762,5	723,3	258,3	652,3	

Continua

Tabela 7. Média \pm desvio-padrão dos valores séricos de proteína total, transferrina (Tr), albumina (Alb), ceruloplasmina (Cp), haptoglobina (Hp) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) nos equinos dos grupos GFM (n=6), GF (n=6) e GM (n=6) antes e após orquiectomia.

Conclusão

		Tempo (horas)							
Variáveis	Grupos	T0	T3	T5	T6	T7	T8	T9	T10
Hp (mg/dl)	FM	159,2 ^{Ab}	186,3 ^{ab}	168,2 ^{Aab}	216,7 ^{Aab}	263,1 ^{Aa}	198,6 ^{Aab}	240,8 ^{Aa}	169,8 ^{Aab}
		\pm							
		47,7	91,9	89,1	88,9	165,6	133,7	110,2	56,7
	F	123,1 ^{Ab}	116,9 ^{Aab}	132,4 ^{Aab}	170,7 ^{Aab}	276,9 ^{Aa}	214,3 ^{Aab}	229,1 ^{Aa}	192,7 ^{Aab}
		\pm							
		44,9	45,4	55,9	81,2	170,4	82,1	99,3	90,6
M	136,7 ^{Ab}	147,1 ^{Aab}	173,2 ^{Aab}	151,2 ^{Aab}	186,5 ^{Aa}	250,2 ^{Aab}	251,5 ^{Aa}	194,1 ^{Aab}	
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
	59,9	74,8	121,1	52,6	77,1	134,5	81,2	75,3	
AGP (mg/dl)	FM	57,2 ^{Aa}	48,5 ^{Aa}	37,5 ^{Aa}	45,6 ^{Aa}	46,7 ^{Aa}	39,4 ^{Aa}	50,6 ^{Aa}	38,8 ^{Aa}
		\pm							
		23,7	25	29,3	22,4	16,9	21,7	26,4	12,6
	F	28,7 ^{Aa}	38,0 ^{Aa}	42,8 ^{Aa}	29,7 ^{Aa}	52,1 ^{Aa}	65,8 ^{Aa}	61,0 ^{Aa}	62,6 ^{Aa}
		\pm							
		16,7	18,3	24,7	16,1	32,2	26,5	11,6	21,1
M	40,2 ^{Aa}	21,8 ^{Aa}	41,5 ^{Aa}	68,9 ^{Aa}	51,9 ^{Aa}	55,4 ^{Aa}	68,4 ^{Aa}	54,9 ^{Aa}	
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
	45,3	12,2	17,8	22,3	20,6	35,7	12,6	30	

T0: pré-operatório; T3= 6, T5= 12, T6=24, T7=48, T8=72, T9=120 e T10=168: horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras maiúsculas distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas entre grupos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade

Médias seguidas de letras minúsculas na mesma linha indicam diferenças significativas entre momentos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Houve diferença entre os valores de PT apresentados pelos animais dos três grupos experimentais (GFM, GF e GM). Os animais do GFM e GF apresentaram valores de PT semelhantes, porém superiores aos dos animais do GM em todos os momentos após as orquiectomias (T24 a T168). Adicionalmente, observou-se que houve diminuição nos valores no momento T72h após as orquiectomias em todos os grupos avaliados (GFM, GF e GM). Essa diminuição dos valores de PT foi associada ao extravasamento de proteínas para a cavidade abdominal. Resultados semelhantes foram encontrados por Di Filippo et al. (2014) em equinos submetidos a castração sob anestesia total intravenosa e decúbito lateral. Neste referido ensaio, os valores de PT séricos diminuíram após o terceiro dia pós-castração e mantiveram-se diminuídos até o sexto dia, último momento de avaliação.

Estudo realizado por Silva (2005), utilizando cavalos saudáveis e com cólica, revelou que a média dos valores de PT sérica para os animais com cólica foi inferior a apresentada pelos animais hígidos do grupo controle. Os achados foram compatíveis com presença de desidratação e/ou contração esplênica mascaradas pelo extravasamento de proteínas para a cavidade abdominal (DEHEER et al., 2002, PEIRÓ, 2002). Di Filippo et al. (2011) também constataram diminuição nos valores de proteínas totais séricas (PT) em equinos com cólica após o procedimento e laparotomia.

Os valores médios obtidos para a Cp sérica nos animais do GM foram superiores aos valores apresentados pelos animais do GFM e GF em todos os momentos avaliados após as orquiectomias. Entretanto, não houve alterações significativas ($p > 0,05$) nos momentos avaliados dentro dos grupos. Corroborando os resultados encontrados em ensaio realizado por Di Filippo et al. (2014), onde não foram observadas alterações nas concentrações séricas de Cp no pós cirúrgico de equinos submetidos à orquiectomia utilizando o flunixin meglumine como antiinflamatório. Por ser considerada uma PFA de fase intermediária ou tardia, os achados de Di Filippo et al. (2014) foram associados ao curto período de tempo de avaliação.

Acredita-se que o uso de diferentes antiinflamatórios foi o fator responsável pelas diferenças encontradas entre grupos já que, o procedimento de orquiectomia e o cirurgião foram os mesmos nos três grupos experimentais (GFM, GF e GM). Os achados apresentados pelos animais do GM foram associados ao menor efeito antiinflamatório do meloxicam comparado aos grupos tratados com flunixin meglumine e firocoxib.

A Cp é uma PFA positiva transportadora, com importante papel no metabolismo e transporte de cobre, essencial a eritropoese, além de possuir função imunológica e removedora de radicais livres do oxigênio produzido na inflamação (HIRVONEN, 2000). Seu aumento está relacionado a processos inflamatórios como danos teciduais, infecciosos, virais e parasitários, enquanto sua diminuição geralmente é associada a fatores metabólicos como desnutrição, ou doenças hepáticas e renais que afetam sua produção e excreção respectivamente (FAGLIARI et al., 2007 e NOGUEIRA, 2014). A Cp pode ser detectada na circulação 24 horas após o trauma e suas concentrações atingem pico máximo em quatro dias (MURATA et al., 2004).

O uso da Cp para o diagnóstico de processos inflamatórios e infecciosos é menos comum do que outras PFAs. Entretanto, estudos demonstram que esta ferroxidase foi eficaz para tal propósito em bovinos, aves e também equinos (MURATA et al., 2004).

Não houve variação nos valores médios de Tr nos grupos e momentos avaliados. Corroborando com estudo realizado por Di Filippo et al. (2014) em equinos submetidos a orquiectomia onde também não foram observados aumentos nos valores séricos de Tr. Entretanto, em ensaio realizado por Jacobsen et al. (2009) houve diminuição nos níveis séricos de Tr após procedimentos de laringoplastia, ventriculectomia, laparotomia e ovariectomia. Os achados foram associados à resposta à inflamação induzida pelo trauma cirúrgico. Assim sendo, acredita-se que as diferenças entre o presente estudo e o de Jacobsen et al. (2009) residam no fato de que o trauma cirúrgico inerente as castrações seja menor do que o desencadeado nas cirurgias de laringoplastia, ventriculectomia, laparotomia e ovariectomia. Ademais, a Tr é considerada proteína de fase aguda tardia. Valores séricos máximos são verificados cerca de 10 dias após estímulo, período este não abrangido no estudo.

A Tr é uma PFA negativa que possui a habilidade de sequestrar o ferro livre circulante e no controle da absorção do ferro intestinal, bem como na sua distribuição no organismo (TIZARD, 2008). O ferro é um dos nutrientes essenciais para o crescimento bacteriano, desta forma, a Tr age como elemento bacteriostático. A diminuição dos níveis da Tr tem sido associada ainda, a reações agudas causadas por ferimentos cirúrgicos (SAQUETTI, 2010), fruto de processos infecciosos (SAMPAIO, 2013) ou mesmo de processos inflamatórios (SIMPLÍCIO et al., 2013).

Para a variável Alb, os animais do GF apresentaram valores superiores aos animais do GFM e GM em todos os momentos avaliados. Não houve diferença entre momentos, nos grupos avaliados. Os resultados obtidos para a Alb, possivelmente não estão correlacionados à realização do procedimento cirúrgico e o antiinflamatório utilizado, já que os animais do GF apresentaram valores superiores ao GFM e GM desde antes da realização do procedimento cirúrgico. Di Filippo et al., (2016) também não observaram diferenças significativas nas concentrações da Alb em ensaio com equinos após castrações.

A Alb é a proteína mais abundante no plasma, constituindo importante reserva proteica. Atua como transportadora de ácidos graxos livres, aminoácidos, metais,

cálcio, hormônios e bilirrubina, além de participar da regulação do pH sanguíneo (CARNEIRO, 2013). Por ser uma PFA negativa, a diminuição de sua concentração é de difícil interpretação, pois também é afetada pelo estado nutricional, mecanismos de perdas proteicas e diminuição de sua síntese (ECKERSALL, 2008). No entanto, processos patológicos como danos hepáticos crônicos, deficiência alimentar, doença renal, síndrome da má absorção intestinal, hemorragia e enteroparasitoses, podem produzir quadro de hipoalbuminemia como consequência do catabolismo aumentado da albumina, sendo este, associado à deficiência energética que estimular a mobilização de reservas de aminoácidos para entrarem na via da gliconeogênese (CARNEIRO, 2013).

Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) quanto as concentrações séricas de Hp entre os animais dos três grupos avaliados. Porém, dentro de cada grupo (GFM, GF e GM), foi possível observar que houve aumento 48 e 120 horas após as castrações. Resultados semelhantes foram encontrados por Di Filippo et al. (2014) em cavalos submetidos a orquiectomia, onde houve um aumento significativo na Hp nos momentos 96 e 120 horas após os procedimentos cirúrgicos. Achados similares também foram observados por Kent e Goodall (1991), os quais relataram a ocorrência de dois picos de elevação nos níveis séricos de Hp em equinos após orquiectomia, no terceiro e quinto dia pós-operatório. No estudo de Silva et al. (2006), altas concentrações de Hp foram verificadas após as orquiectomias em equinos utilizando o emasculador.

Avaliando os efeitos da cirurgia na resposta de fase aguda em cavalos clinicamente sadios e submetidos a cirurgias eletivas, Pollock et al. (2005), observaram que as concentrações de Hp aumentaram significativamente em resposta à cirurgia, e os aumentos foram mantidos por 72 horas.

Segundo Murata et al. (2004), a Hp pode ser detectada na circulação 24 horas após o trauma e suas concentrações alcançam pico máximo em quatro dias. Corroborando os achados neste estudo onde o aumento em suas concentrações deveu-se ao trauma cirúrgico, inerente ao procedimento de orquiectomia, visto que o pós operatório transcorreu sem complicações.

A Hp é responsável pelo transporte de hemoglobina nas células do sistema mononuclear fagocitário, para que haja a recuperação do íon ferro durante o processo de hemocaterese e na defesa contra microorganismos. Outros efeitos propostos incluem a modulação da função de linfócitos e macrófagos e a inibição da

atividade da catepsina. A concentração da Hp aumenta em processos inflamatórios agudos, estresse e, às vezes, durante processos neoplásicos recentes. Em equinos, aumento sérico da Hp foi observado após procedimentos cirúrgicos, processos inflamatórios experimentais, bem como, durante doenças naturais (MURATA et al., 2004).

Os valores médios observados para a AGP não demonstraram diferenças significativas ($p > 0,05$) entre grupos e momentos dentro dos grupos. Estes achados diferem dos resultados encontrados por Di Filippo et al. (2014), onde houve aumento na concentração da AGP no sangue dos animais avaliados no quarto e quinto dia após o procedimento de orquiectomia. Acredita-se que as diferenças entre estes estudos se deu ao fato de Di Filippo et al. (2014) ter utilizado AINEs somente três dias no pós operatório enquanto, no presente ensaio os AINEs foram administrados durante 5 dias após as orquiectomias, inibindo dessa forma a AGP por maior período.

AGP possui diversas funções como agente antiinflamatório e imunomodulador, aumentando a secreção da IL-1. Sua elevação sérica normalmente se inicia cinco dias após sua ativação, atingindo o pico em sete dias (CERÓN et al. 2005) que ocorrem durante processos inflamatórios (FOURNIER et al., 2000). A AGP possui propriedades de reparo e de cicatrização, podendo se ligar a um grande número de drogas e agentes inespecíficos, já sendo descrito o aumento de sua concentração em doenças como babesiose, erliquiose, parvovirose e neoplasias como linfoma, sarcoma e carcinoma (CERÓN et al. 2005). Assim, os níveis plasmáticos de AGP podem ser usados como indicadores diagnósticos e prognósticos, neste último caso durante a terapia clínica (FOURNIER et al., 2000).

Na tabela 8 estão apresentados os valores relativos aos teores da proteína total (PT), transferrina (Tr), albumina (Alb), ceruloplasmina (Cp), haptoglobina (Hp) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) no líquido peritoneal dos equinos avaliados.

Tabela 8. Média \pm desvio-padrão dos valores de proteína, transferrina (Tr), albumina (Alb), ceruloplasmina (Cp), haptoglobina (Hp) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) contidas no líquido peritoneal dos equinos dos grupos GFM (n=6), GF (n=6) e GM (n=6) antes e após orquiectomia.

		Tempo (horas)								
Variáveis	Grupos	T0	T3	T5	T6	T7	T8	T9	T10	
PT (g/dl)	FM	0,8 ^{Ab}	0,9 ^{Ab}	2,0 ^{Aa}	3,1 ^{Aa}	2,5 ^{Aa}	2,4 ^{Aa}	2,0 ^{Aa}	2,3 ^{Aa}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		0,3	0,4	1	1,5	0,9	1	0,4	0,7	
		0,8 ^{Ab}	1,6 ^{Ab}	2,1 ^{Aa}	2,5 ^{Aa}	3,0 ^{Aa}	2,4 ^{Aa}	2,6 ^{Aa}	2,4 ^{Aa}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		0,5	1,1	1,8	1,6	1,5	1,2	0,8	1,1	
	F	0,7 ^{Ab}	0,7 ^{Bb}	1,6 ^{Ba}	1,7 ^{Ba}	2,0 ^{Aa}	1,9 ^{Ba}	1,6 ^{Ba}	1,6 ^{Ba}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		0,2	0,4	1,4	0,7	0,7	0,5	0,3	0,4	
		2,5 ^{Bb}	2,0 ^{Bb}	2,5 ^{Bb}	3,0 ^{Bab}	3,2 ^{Bab}	4,4 ^{Ba}	3,9 ^{Ba}	3,6 ^{Bab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		1,2	0,8	1,3	1,9	1,6	3,2	1,8	2	
Cp (mg/dl)	FM	2,5 ^{Bb}	2,2 ^{Bb}	2,8 ^{Bb}	4,0 ^{Bab}	3,9 ^{Bab}	4,2 ^{Ba}	4,5 ^{Ba}	2,7 ^{Bab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		1,5	0,3	1,2	3,7	2,6	2,1	2,8	0,7	
		3,7 ^{Ab}	4,1 ^{Ab}	3,3 ^{Ab}	5,2 ^{Bab}	7,6 ^{Bab}	7,7 ^{Ba}	7,0 ^{Ba}	6,2 ^{Aab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		3,1	2,7	1,7	3,8	2,9	1,7	2,5	3,1	
	Tr (mg/dl)	FM	66,9 ^{ABb}	70,4 ^{ABb}	135,7 ^{Aab}	128,1 ^{Aab}	147,2 ^{Aab}	140,4 ^{Ba}	96,9 ^{Ba}	136,5 ^{Ba}
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			52,7	36,3	55,3	90,7	103,7	60,5	52,3	70,1
			78,7 ^{Ab}	58,0 ^{Ab}	113,6 ^{Aab}	154,1 ^{Aab}	130,6 ^{Aab}	215,3 ^{Ab}	206,8 ^{Ab}	174,6 ^{Ab}
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			34,3	39,1	81,8	125,7	63,4	130,9	125,8	114,4
F		60,3 ^{Ab}	52,1 ^{Bb}	65,8 ^{Bab}	70,0 ^{Bab}	97,9 ^{Bab}	140,9 ^{Ba}	102,1 ^{Ba}	115,1 ^{Ba}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		32,1	30,6	28,6	7,3	52,9	91	53,7	39,7	
		594,3 ^{Ab}	656,1 ^{Ab}	1009,2 ^{Aa}	853,7 ^{Ab}	1237,3 ^{Ab}	1025,2 ^{Ab}	791,9 ^{Ab}	1005,1 ^{Ab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		256,6	419,3	423,1	401,4	804,3	148,6	203,9	585,2	
Alb (mg/dl)	FM	615,8 ^{Ab}	622,7 ^{Ab}	1030,6 ^{Ab}	1207,9 ^{Ab}	1274,1 ^{Ab}	1392,9 ^{Ab}	1181,6 ^{Ab}	1329,4 ^{Ab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		252,1	388,1	623 \pm 5	582,9	380,8	429,2	401,4	481	
		419,7 ^{Ab}	510,1 ^{Ab}	963,6 ^{Ab}	983,2 ^{Ab}	1252,9 ^{Ab}	1256,1 ^{Ab}	998,9 ^{Ab}	902,6 ^{Ab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		401,9	303,6	628,3	384,6	395,9	302,8	350,9	326,4	

Continua

Tabela 8. Média \pm desvio-padrão dos valores de proteína, transferrina (Tr), albumina (Alb), ceruloplasmina (Cp), haptoglobina (Hp) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) contidas no líquido peritoneal dos equinos dos grupos GFM (n=6), GF (n=6) e GM (n=6) antes e após orquiectomia.

		Tempo (horas)								
Variáveis	Grupos	T0	T3	T5	T6	T7	T8	T9	T10	
Hp (mg/dl)	F	19,2 ^{Ac}	28,3 ^{Abc}	42,3 ^{Abc}	65,2 ^{Aabc}	106,8 ^{Aa}	85,4 ^{Aa}	57,7 ^{Ab}	51,2 ^{Abc}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		12,6	14,5	12,2	74,1	102,9	79,3	43,1	38,1	
	M	15,7 ^{Ac}	13,3 ^{Abc}	23,4 ^{Abc}	66,9 ^{Aabc}	91,0 ^{Aa}	101,4 ^{Aa}	70,2 ^{Ab}	42,5 ^{Abc}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		13,5	11,1	28,6	57,5	39,0	75,4	48,9	54,0	
	FM	23,9 ^{Ac}	27,8 ^{Abc}	27,1 ^{Abc}	60,1 ^{Aabc}	91,5 ^{Aa}	124,2 ^{Aa}	75,7 ^{Ab}	51,2 ^{Abc}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		19,5	28,6	23,2	46,3	62,5	63,8	36,1	27,9	
	AGP (mg/dl)	F	9,5 ^{Ab}	25,0 ^{Ab}	23,1 ^{Ab}	29,8 ^{Aa}	25,4 ^{Ab}	32,8 ^{Ab}	17,7 ^{Ab}	18,9 ^{Ab}
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			8,2	23,1	17,2	19,2	25,7	12,1	9,4	11,2
M		9,7 ^{Ab}	11,4 ^{Ab}	13,7 ^{Ab}	23,9 ^{Aa}	41,5 ^{Ab}	23,6 ^{Ab}	31,1 ^{Ab}	14,5 ^{Ab}	
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
		15,3	15,0	16,9	21,1	11,7	7,4	23,1	11,7	
FM	12,5 ^{Ab}	11,6 ^{Ab}	15,1 ^{Ab}	14,6 ^{Aa}	23,3 ^{Ab}	20,2 ^{Ab}	22,0 ^{Ab}	14,4 ^{Ab}		
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm		
	12,2	8,8	15,4	11,2	18,5	11,7	18,9	8,2		

T0: pré-operatório; T3= 6, T5= 12, T6=24, T7=48, T8=72, T9=120 e T10=168: horas de pós-operatório.

Médias seguidas de letras maiúsculas distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas entre grupos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade

Médias seguidas de letras minúsculas na mesma linha indicam diferenças significativas entre momentos pelo Teste SKN a 5% de probabilidade.

Conforme exposto na tabela 8, os valores relativos à PT no LP foram superiores nos animais dos grupos GFM e GF, quando comparados ao GM em todos os momentos após os procedimentos de orquiectomias. Dentro dos grupos foi possível observar aumento nos valores da PT nos animais pertencentes aos três grupos avaliados (GFM, GF e GM) após os procedimentos cirúrgicos. Aumento nos valores de PT no LP também foi observado por Di Filippo et al. (2016) em equinos após castração. Os achados foram associados à resposta inflamatória que representa um dos mecanismos de resposta imune inespecífica e envolve mecanismos fisiopatológicos que interagem entre si, com o intuito de minimizar a lesão tecidual e auxiliar no processo de recuperação (JACOBSEN et al., 2005).

Em um estudo com cavalos saudáveis submetidos à obstrução intestinal induzida experimentalmente realizado por Nogueira et al. (2014), foi observado aumento na concentração de proteína no LP após as cirurgias. Os achados foram

associados à resposta inflamatória desencadeada pelo ato cirúrgico. De acordo com Santschi (1988), os valores de proteína encontrados no líquido peritoneal são proporcionais à extensão e intensidade do processo inflamatório.

Já em estudo realizado por Camargo et al. (2015) avaliando o efeito antiinflamatório do Flunixin meglumine e do Meloxicam por meio da análise do líquido peritoneal de equinos submetidos à orquiectomia, não houve alteração na concentração de proteínas contidas no líquido peritoneal. A diferença entre os ensaios pode ser atribuída ao curto período de avaliação realizada por Camargo et al. (2015), apenas até 96 horas após as castrações. Além disso, no presente ensaio, foi possível observar que houve simultaneamente a diminuição nos valores de PT no sangue e o aumento no LP.

Os valores médios obtidos para a variável Cp no LP dos animais do GM se mostraram superiores quando comparados aos valores apresentados pelos animais do GFM e GF em todos os momentos de avaliação (T0 ao T168). Tais diferenças entre grupos para Cp possivelmente não estão correlacionados à realização do procedimento cirúrgico e o antiinflamatório utilizado, já que os animais do GM apresentaram valores superiores ao GFM e GF desde antes do procedimento cirúrgico.

Dentro de cada grupo, nos momentos T72 e T120, foi possível observar que houve aumento de Cp nos animais dos três grupos experimentais. Resultados estes que diferem dos encontrados por Di Filippo et al. (2014) em animais submetidos a orquiectomia, onde não foram observadas alterações nas concentrações séricas e peritoneais de Cp nos animais e tempos avaliados. De acordo com Murata et al. (2004), a Cp aumenta significativamente após processos inflamatórios portanto, os procedimentos de orquiectomias acarretaram um processo inflamatório que foi responsável pelo aumento dessa proteína. Por se tratar de uma proteína tardia o seu aumento só foi observado no terceiro e quarto dia do pós-cirúrgico.

Quanto à variável Tr, os animais do GFM e GF apresentaram valores superiores aos dos animais do GM nos momentos T6, T9, T24, T48 após as orquiectomias. Já nos momentos T72, T120 e 168, os valores de Tr dos animais do GF foram superiores aos GFM e GM. A Tr é uma PFA negativa cujas concentrações diminuem durante a resposta de fase aguda (NGUYEN, 1999), após elevação inicial para reabsorção do ferro (WEBB et al., 2010), portanto, é possível observar que os

animais tratados com o meloxicam e flunixin meglumine apresentaram valores de Tr inferiores aos animais tratados com o firocoxib, indicando maior resposta inflamatória.

Foi possível observar ainda, aumento da Tr nos três grupos avaliados (GFM, GF e GM) 72, 120 e 168 horas após as orquiectomias. É possível que a elevação da Tr no LP durante o processo inflamatório na cavidade abdominal neste estudo possa ser explicada como mecanismo de defesa do organismo em prevenir a colonização bacteriana nestes animais ao limitar a disponibilidade de ferro para as bactérias (CERÓN et al., 2005; FLO et al., 2004)

Não houve diferença ($p>0,05$) nos valores de albumina entre os animais dos três grupos avaliados. Já entre momentos, dentro de cada grupo, foi possível observar que houve aumento significativo desta proteína do T12 ao T168 nos animais dos GFM, GF e GM. Os achados de Alb encontrados neste ensaio diferem dos obtidos por Di Filippo et al. (2016) em equinos submetidos a orquiectomia, onde observaram diminuição nos valores das PFAs negativas, albumina e transferrina, no líquido peritoneal dos animais ensaiados. Segundo Thomassian (1996), elevações observadas nas concentrações de albumina no líquido peritoneal indicam resposta inflamatória estimulada pelo ato cirúrgico como encontrado no presente estudo.

Não houve diferença na concentração peritoneal de Hp entre os grupos avaliados. Porém, nos momentos dentro do mesmo grupo, houve aumento dessa proteína após as orquiectomias (T48, T72) em todos os grupos avaliados (GFM, GF, GM). Resultados semelhantes foram observados por Di Filippo et al. (2014) em equinos após castrações, onde houve aumento da Hp em todos os momentos após as cirurgias. Os achados no presente estudo corroboram a MILNE et al. (1991), que descrevem que o pico de concentração da Hp ocorre de três a cinco dias após cirurgia, apesar de respostas variáveis terem sido descritas em equinos durante o período pós-operatório e a POLLOCK et al. (2005), que afirmam que as concentrações de Hp respondem de forma relativamente lenta à inflamação.

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre grupos e entre momentos, para a variável AGP. Entretanto, houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo. Os valores de AGP peritoneais aumentaram após as orquiectomias. Adicionalmente, foi possível observar uma diminuição sérica de AGP concomitante ao seu aumento no LP. Em estudo do proteinograma do líquido peritoneal de equinos com obstrução experimental do cólon menor realizado por Saquetti et al. (2008), houve aumento na concentração da AGP logo após o trauma cirúrgico.

Corroborando os achados de Di Filippo et al. (2014), que observaram o aumento dessa proteína do líquido peritoneal de equinos após procedimentos de castração.

A AGP contribui para a manutenção da homeostase e é considerada um agente antiinflamatório natural, inibindo a ativação de neutrófilos e estimulando a secreção de antagonistas do receptor IL-1 pelos macrófagos (MURATA et al., 2004). Assim sendo, esperara-se que na presença de traumas cirúrgicos e processos inflamatórios como o ocorrido neste estudo, ocorra o aumento desta PFA. Além disso, foi possível observar que seu efeito antiinflamatório não foi inibido pela utilização dos AINEs, pois houve aumento significativo ao longo do tempo nos três grupos avaliados.

Alterações nas concentrações de PFAs após procedimentos de orquiectomia são esperadas, visto que a técnica acarreta, aos tecidos envolvidos, um trauma cirúrgico severo. O conhecimento da resposta de fase aguda, frente a um pós operatório sem intercorrências pode permitir o uso destes e de outros marcadores inflamatórios no diagnóstico precoce de complicações. Ou seja, desvios no padrão de normalidade podem indicar presença de complicações como inflamação excessiva e/ou infecção (BUSK et al. 2010).

5. CONCLUSÕES

Diante aos resultados encontrados, conclui-se que o flunixin meglumine e o firocoxib foram mais eficazes no controle da dor e inflamação após orquiectomias em equinos quando comparados ao meloxicam. O estudo demonstrou ainda, que a eficácia de determinados fármacos antiinflamatórios podem ser avaliados através de variáveis como o exame físico, hemograma, bioquímica e proteinograma sanguíneo e do líquido peritoneal.

O proteinograma do líquido peritoneal mostrou-se mais sensível que o sérico no diagnóstico e monitoramento de processos inflamatórios em equinos após orquiectomia.

6. REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN A. H. **Cellular and Molecular Immunology**. 6th ed. Saunders 2003.
- ALVES, A. S. Emprego do antiinflamatório não esteróide cetoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência Rural**, v. 31, p. 439-444, 2001.
- ANDRADE, S. F.; JERICÓ, M. M. AINES. In: Andrade, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, Cap.7, p. 89-113, 2002.
- AMARAL, L. A.; PAZ, C. F.; HAETINGER, C.; CRESPO, E. P.; NOGUEIRA, C. E. W. Reação de fase aguda e sua relação com o desempenho de cavalos em competição de longa distância. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.67, n. 2, p. 365-371, 2015.
- ANZILIERO, D.; BASSI, E.; PAIN, K. M.; VALLE, S. F.; KREUTZ, L. C. Determinação dos níveis séricos de proteína C-reativa (CRP) em cães com alterações dos parâmetros hematológicos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 14, n. 2, p. 265-272, 2013.
- ASHLEY, F. H.; WATERMAN-PEARSON, A. E.; WHAY, H. R. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. **Equine Veterinary Journal**, v. 37, p. 565–575, 2005.
- BACCARIN, R. Y. A.; THOMASSIAN, A.; NICOLETTI, J. L. M.; GANDOLF, W.; HUSSINI, C. A.; LOPES, R. S. Alterações do líquido peritoneal em equinos com desconforto abdominal e suas relações com o tipo de lesão implantada e evolução após tratamento médico ou cirúrgico: análise de 70 casos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.32, n. 4, p. 256-265, 1995.
- BAILEY, J.; JANSEN, E.; SHOEMAKER, R. M.; WILSON, D. G. Routine castration in 568 draught colts: incidence of evisceration and omental herniation, **Equine Veterinary Journal**, v. 36, n.4, p. 336-340, 2004.
- BATLOUNI. M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-63, 2010.
- BERGIN W. C.; GIER H.T.; MARION G. B.; COFFMAN, J. R. 1970. A developmental concept of equine cryptorchism. **Biology of Reproduction**, v.3, p. 82-92, 1970.
- BERTONE, A. L. Non infeccious arthritis. In: ROSS, M. W.; DYSON, S. **Diagnosis and management of lameness in the horse**. St Louis Missouri: Saunders, p. 606-610, 2003.
- BRATER, D.C.; HARRIS, C.; REDFERN, J. S.; GERTZ, B. J. Renal effects of COX-2-Selective Inhibitors. **American Journal of Nephrology**. v.21, n.1, p.1-15, 2001.
- BRICKS, L. F.; SILVA, C. A. A. **Recomendações para o uso de antiinflamatórios não-hormonais em pediatria**. *Pediatria (São Paulo)* 2005, v.27(2), p.114-25, 2005.

BRICKS, L. F.; SILVA, C. A. A. **Toxicidade dos anti-inflamatórios não hormonais.** *Pediatria (São Paulo)* 2005, v.27(3), p.181-93.

BROWNLOW, M. A. Polymorphonuclear neutrophil leucocytes of peritoneal fluid. **Equine Veterinary Journal.** v.15, p.22-24, 1983.

BOPP, S. **Aspectos farmacocinéticos e analgésicos da fenilbutazona em equinos.** Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias). Universidade Estadual Paulista "Júlio De Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Câmpus de Jaboticabal, 2011.

BORSOOK, D.; KUSSMAN, B. D.; GEORGE, E.; BURKE, D. W. Surgically induced neuropathic pain: understanding the perioperative process. **Ann Surg.** v. 257(3) p. 403–12. 2013.

BUSK, P.; JACOBSEN, S.; MERTINUSSEN, T. Administration of perioperative penicillin reduces postoperative serum amyloid A response in horses being castrated standing. **Veterinary Surgery,** v.39, p.638-643, 2010.

BUSSIÈRES, G.; JACQUES, C.; LAINAY, O.; BEAUCHAMP, G.; LEBLOND, A.; CADORÉ, J. L.; DESMAIZIÈRES, L. M.; CUVELLIEZ, S.; TRONCY, E. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. **Research in Veterinary Science.** V.85, p. 294–306, 2008.

CALAZANS, S. G.; DALECK, C. R.; FAGLIARI, J. J.; REPETTI, C. F.; DE NARDI, A. B.; CASTRO J. H. T.; FERNANDES, S. C.; CÉSAR, J. R. F.; RODIGHIERI S. M. Proteinograma sérico de cães sadios e com linfoma obtido por eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia,** v. 61, n. 5, p. 1044-1048, 2009.

CAMARGO, M. C.; BIANCHINI, M.; BORGHESA, A. C. Avaliação do efeito anti-inflamatório da flunixin meglumina e do meloxicam através da análise do líquido peritoneal de equinos submetidos à orquiectomia. **Revista Brasileira de Medicina Equina,** p. 32-38, 2015.

CARAPETO, M. V.; BARRERA, R.; CINTA MAÑE, M.; ZARAGOZA, C. Serum α -globulin fraction in horses is related to changes in the acute phase proteins. **Journal of Equine Veterinary Science,** v.26, n.3, p.120-127, 2006.

CARNEIRO, L. F. R. Proteínas de fase aguda em cães com diferentes escores corporais. 2013. 85 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Federal de Goiás, Goiânia-MT. 2013.

CASTIER, M. B.; KLUMB, E. M.; ALBURQUERQUE, E. M. N.O tratamento das doenças sistêmicas reumatológicas: uma análise crítica do uso dos AINHS, considerando o risco cardiovascular. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE,** Rio de Janeiro, v. 12, Supl. 1, p. 74-80, 2013.

CÉRON, J.; ECKERSALL P. D.; MARTÍNEZ-SUBIELA S. Acute phase proteins ind dogs and cats: current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology,** v. 34, p. 85-99, 2005.

COOK V. L.; MEYER, C. T.; CAMPBELL, N. B.; BLIKSLAGER, A. T. Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. **American Journal of Veterinary Research,** v. 70, n. 8, p. 992-1000, 2009.

COHEN, N. D; CHAFFIN, M. K.; VANDENPLAS, M. L.; EDWARDS,R. F.; NEVILL, M.; MOORE,J. N.; MARTENS, R. J. Study of serum amyloid A concentrations as a means of

- achieving early diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia. **Equine Veterinary Journal**, v.37, p.212–216, 2005.
- COLES, E. H. **Patologia clínica veterinária**. 3.ed. São Paulo. Editora Manole, p.565, 1984.
- COSTA, P. R. S.; ARAÚJO, R. B.; COSTA, M. C., MAIA, R. E. N. Endoscopia gastroduodenal após administração de nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte-MG v. 59, n. 4, 2007.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.
- COUTINHO, A. F. O. S. V. Subjetividade na avaliação da dor animal. **Dissertação** (Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2012.
- CRISMAN, M. V.; SCARRATT, W. K.; ZIMMERMAN, K. L. Blood Proteins and Inflammation in the Horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.24, p.285–297, 2008
- DART, A. J.; DART, C. M.; SEARLE, A. J.; HODGSON, D. R. Equine castration: review of anatomy, approaches, techniques and complications in normal, cryptorchid and monorchid horses, **Australian Veterinary Journal**, v.77, p. 428-434, 1999.
- DEHEER, H. L., PARRY, B. W., GRINDEM, C. B. Peritoneal fluid. In: COWELL, R.L., TYLER, R.D. (Eds). **Diagnostic cytology and hematology of the horse**. 2.ed. St. Louis: Mosby, p.127-62, 2002.
- DI FILIPPO, P. A.; NOGUEIRA, A. F. S.; ANAI, L. A.; ALVES, A. E.; SANTANA, A. E.; PEREIRA, G. T. Perfil eletroforético das proteínas séricas e do líquido peritoneal de equinos submetidos à obstrução experimental do duodeno, íleo e cólon maior. **Ciência Animal Brasileira**, v.11, n.4, p.938-946, 2010.
- DI FILIPPO, P. A.; SILVA, A. F.; NOGUEIRAII, A. E. S. Determinação sérica de haptoglobina, ceruloplasmina, 1-glicoproteína ácida, transferrina e 1-antitripsina, em equinos com cólica. **Ciência Rural**, v.41, n.12, 2011.
- DI FILIPPO, P. A.; CORRÊA, J. M.; BRANCALIONE, A. Hemorragia associada à orquiectomia em equino: relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina Equina**, v.7, n.40, p. 20-23, 2012.
- DI FILIPPO, P. A.; GOMES, F. R.; MASCARENHAS, L. S.; ALMEIDA, A. J.; RODRIGUES, A. F. Proteinograma sérico e do líquido peritoneal de equinos submetidos à orquiectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.44, n.12, p.2221-2227, 2014.
- DI FILIPPO, P. A.; MASCARENHAS, L. S.; GOMES, F. R.; RODRIGUES, A. F.; CARVALHO, R. S.; GRAÇA, F. A. S. Efeitos da castração sobre características físico-químicas e celulares e o líquido peritoneal de equinos. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 22, n. 2, p. 24-32, 2016.
- DRIESSEN, B. Pain: from sign to disease. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 6, n. 2, p. 120-125, 2007.

DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L. P. From Diagnosis to Effective Treatment. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 6, n. 2, p. 126-134, 2007.

DOHERTY, T.; VALVERDE, A. **Manual of Equine Anesthesia and Analgesia**. Oxford: Blackwell Publishing, p. 169, 2006.

DUNCAN, J. R.; PRASSE, K. W.; MAHAFFEY, E. A. **Veterinary laboratory medicine: Clinical Pathology**. 3 ed. Iowa: Iowa State University, p.300, 1994.

DYCE, K. M.; SACK, W.O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 193, 2010.

EADES, S. C.; BOUNOUS, D. I. 1997. **Laboratory Profile of Equine Diseases**. Mosby Year Book. Saint Louis, Missouri, USA.

ECKERSALL, P. D. Proteins, proteomics, and the dysproteinemias. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. 6ª edição. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. San Diego, California, USA: Elsevier, p. 117-155, 2008.

E. M. A. Resumo das características do medicamento EQUIOXX. **Agência Europeia de Medicamentos**, Boletim Técnico, 2008.

ENGELHARDT, G.; HOMMA, D.; SCHLEGEL, K.; UTZMANN, R.; SCHNITZLER, C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. **Inflammation Research**. Oct; 44(10), p. 423-33, 1995.

EVANS, D.; HINCHCLIFF, K.; GEOR, R.; KANEPS A. Exercise testing in the field. In: Hinchcliff KW KA, Geor RJ, editor. **Equine exercise physiology: The science of exercise in the athletic horse**. Philadelphia: Elsevier, 2008.

EURELL, T. E.; WILSON, D. A.; BAKER, G. J. The effect of exploratory laparotomy on the serum and peritoneal haptoglobin concentrations of the pony. **Canadian Journal Veterinary Research**, v. 57, n. 1, p. 42-44, 1993.

FALASCHINI, A.; TROMBETTA, M. F. Modifications induced by training and diet in some exercise-related blood parameters in young trotters. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.21, p.601-4, 2001.

FAGLIARI, J. J.; CLENAHAN D.; EVANSON O. A.; WEISS D. J. Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis. **American Journal Veterinary Research**, v.58, p.1234–1237, 1998.

FAGLIARI, J. J.; SILVA, S. L. Hemograma e proteinograma plasmático de equinos hípidos e de equinos acometidos por abdômen agudo, antes e após laparotomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia**. v.54, p.559-567, 2002.

FAGLIARI, J.J.; PASSIPIERI, M.; OKUDA, H.T.; SILVA, S.L.; SILVA, P.C. Serum protein concentrations, including acute phase proteins, in calves with hepatogenous photosensitization. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.6, p.1355-1358, 2007.

FAGLIARI, J. J.; SILVA, S. L.; SILVA, P. C.; PEREIRA, G. T. Leucograma e teores plasmáticos de proteínas de fase aguda de equinos portadores de abdômen agudo e

submetidos à laparotomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.**, v.60, p.322-328, 2008.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2.ed., São Paulo: Roca, p.538, 2010.

FANTONI, D. T.; GODOI, D. A. Princípios básicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos analgésicos para tratamento da dor. In: FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Elsevier Editora Ltda, Brasil, cap. 3, p.12-17, 2012.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1 ed. São Paulo: Roca, cap. 31, p. 323-336, 2002.

FARIA, J. L. **Patologia especial com aplicações clínicas**. Segunda edição. Rio de Janeiro-RJ, p.397- 418, 1999.

F. D. A. (Food and Drug Administration). Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, p. 577–588, 2005.

FEITOSA, F. L. F. Semiologia do Sistema Reprodutor Masculino. **Semiologia Veterinária a Arte do Diagnóstico**, 3ª Ed., Grupo Editorial nacional, São Paulo, 3ª ed, cap.9, p. 300-331, 2014.

FINGER, A. M.; DORNBUSCH, P. T.; BONFÁ, A. F.; DORNBUSCH, L. P. T. C.; DECONTO, I.; FILHO, R. B. Comparação de duas técnicas de orquiectomia em eqüinos empregadas no ensino da técnica cirúrgica veterinária. **Archives of Veterinary Science**, v. 16, n. 3, p. 53-59, 2012.

FISHER JR., A.T et al. Diagnostic laparoscopy in the horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.189, n.3, p.289-292, 1986.

FLECKNELL, P. Analgesia from a veterinary perspective. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n. 1, p. 121-4, 2008.

FLO, T. H.; SMITH, K. D.; SATO, S.; RODRIGUEZ, D. J.; HOLMES, M. A.; STRONG, R. K.; AKIRA, S.; ADEREM, A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. **Nature**, v.432, p.917-921, 2004.

FOURNIER T.; MEDJOUBI-N, N.; PORQUET, D. Alpha-1-acid glycoprotein. **Biochimica et Biophysica Acta**, n. 1482, p. 157-171, 2000.

FRANÇA, R. O. ovariectomia e orquiectomia em equinos: uso da abraçadeira de náilon na hemostasia preventiva em comparação ao catagute e emasculador. 2005. **Tese de Doutorado**, Universidade Federal de Goiânia, Goiânia.

GIANNOUDIS, P. V. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. **Injury Journal**, v. 34, n. 6, p. 397- 404, 2003.

GILMAN, A. G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T. W.; MURAD, F. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**, 11ª ed. Rio de Janeiro: Grow-Hill, 2006.

GODOY, P. A. Uso de antiinflamatórios no esteroidales em equinos. **Monografías de Medicina Veterinaria**, Norteamérica, v. 10, n.1, 2010.

GORDON, S.; TAYLOR, P. R. (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. **Nature Reviews Immunology**, v.5, p. 953–964.

GRAUW, J. C.; VAN LOON, J. P. Systematic pain assessment in horses. **Veterinary Journal**, v. 209, p.14–22, 2016.

GUARNIERI FILHO, T. A.; COOK, R. F.; CAPPELLOZZA, B. I.; REIS, M. M.; MARQUES, R. S.; BOHNERT, D. W. Effects of meloxicam administration on physiological and performance responses of transported feeder cattle. **Journal Of Animal Science**, v. 92, n. 9, p. 4137-4144, 2014.

GUEDES, A. Pain Management in Horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 33, p.181–211, 2017.

HAETINGER, C. Proteínas de fase aguda no parto de éguas com placentite e seus respectivos neonatos. **Dissertação** (Mestre em Ciências). Universidade Federal De Pelotas Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Pelotas, 2014.

HARRIS, P. A.; SNOW, D. H.; GREET, T. R.; ROSSDALE, P. D. Some factors influencing plasma AST/CK activities in thoroughbred racehorses. **Equine Veterinary Journal**, v.9, p.66-71, 1990.

HAUCKE, K.; KUHN, M.; LÜBKE-BECKER, A.; MÄHLMANN, K.; LISCHER, C. Two Regimes of Perioperative Antimicrobial Prophylaxis for Equine Castration: Clinical Findings, Acute-Phase Proteins, and Bacterial Cultures. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 57, p. 86–94, 2017.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. p. 69-79.

HILÁRIO, M. O. E., TERRERI, M. T., LEN, C. A. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, 2006.

HILL, A. G. Initiators and propagators of the Metabolic response to injury. **World Journal of Surgery**, v. 24, n. 6, p. 624-629, 2000.

HILTON, H. G.; MAGDESIAN, K. G., GROTH, A. D.; KNYCH, H.; STANLEY, S. D. HOLLINGSWORTH, S. R. Distribution of Flunixin Meglumine and Firocoxib into Aqueous Humor of Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 1127-1133, 2011.

HIRVONEN, J. Acute phase response in dairy cattle. **Dissertação** (Mestrado)- Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Helsinki. 2000.

HÖRL, W.H. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. **Pharmaceuticals**, n.3, p.2291-2321, 2010.

HULTÉN, C.; TULAMO, R. M.; SUOMINEN, M. M.; BURVALL, K.; MARHAUG, G.; FORSBERG, M. A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA) - a clinically useful inflammatory marker in the horse. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 68, p. 267-281, 1999.

HULTÉN, C.; DEMMERS, S. Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leukocyte count, neutrophil count and fibrinogen. **Equine Veterinary Journal**, v. 34, p. 693-698, 2002.

JACOBSEN, S.; JENSEN, J. C.; FREI, S.; JENSEN, A. L.; THOEFNER, M. B. 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, 2005.

JACOBSEN, S.; NIEWOLD, T. A.; THOMSEN, M. H.; NANNI, S.; LINDEGAARD, C.; OLSEN, E.; ANDERSEN, P. H. Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.110, n. 3-4, p. 325-330, 2006.

JACOBSEN, S.; ANDERSEN, P. H. The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. **Equine Veterinary Education**, v. 19, n. 1, p. 38-46, 2007.

JACOBSEN, J. et al. Acute phase response to surgery of varying intensity in horses: a preliminary study. **Veterinary Surgery**, v.38, p. 762-769, 2009.

JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea; Febiger, p. 1221, 1986.

KALINA, M.; LEVI, D.; RIKLIS, S. Modulation of alkaline phosphatase activity in alveolar type II like cells. **Histochemistry**, v.95, p.97-103, 1990.

KAMERLING, S. G. O sistema sensorial somático. In: REECE, W. O. Dukes - **Fisiologia dos animais domésticos**. 12ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 45, p. 763-784, 2006.

KANASHIRO, A.; MACHADO R. R.; MALVAR D. C.; AGUIAR F.; SOUZA G. E. P. Quercetin does not alter lipopolysaccharide-induced fever in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 357-362, 2008.

KANEKO, J. J.; SMITH, R. The estimation of plasma fibrinogen and its clinical significance in the dog. **The California Veterinarian**, Sacramento, CA, v.21, n.8, p.21-24, 1967.

KANEKO, J. J. Clinical biochemistry of domestic animals. **Academic Press**, 4.ed., p. 877-901, San Diego, 1989.

KANEKO, J.J., HARVEY, J.W., BRUSS, M.L.1997. (Eds.) **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press, 932p.

KENT, J. E. Specific serumprotein changes associated with primary and secondary *Strongylus vulgaris* infections in pony yearlings. **Equine Veterinary Journal**, v. 19, p. 133-137, 1987.

KENT, J. E.; GOODALL, J. Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations. **Equine Veterinary Journal**, v.23, n.1. p. 59-66, 1991.

KIRCHGESSNER, M. S. Meloxicam. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 15, n. 4, p. 281-283, 2006.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of veterinary science**, v. 13, n. 1, 2008.

KROTZ, F.; SCHIELE, T. M.; KLAUSS, V.; SOHN, H. Y. Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction. **Journal of Vascular Research**, v. 42, n. 4, p. 312-324, 2005.

KONIG, H. E.; LIEBICH, H. G. Órgãos genitais masculinos. **Anatomia dos animais domésticos**. Porto Alegre: Artmed, v.2, p.137-154, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins and Cotran pathologic basis of disease**. 7. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 47-86, 2005.

KVATERNICK, V.; POLLMEIER, M.; FISCHER, J.; HANSON, P. D. Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, p. 208-217, 2007.

LEES, P. Pharmacology of drugs used to treat osteoarthritis in veterinary practice. **Inflammo pharmacology**, v. 11, p. 385-399, 2003.

LEES, P.; LANDONI, M. F.; GIRAUDEL, J.; TOUTAIN, P. L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of non steroidal anti-inflammatory drugs in veterinary species. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, n. 27, p. 479-490, 2004.

LORENZ, M. D.; COATES, J. R.; KENT, M. **Handbook of veterinary neurology**. 5th ed. Missouri: Elsevier, p. 413-431, 2011.

MADORRÁN, A. C.; CASTRO, L. C.; GARCÍA, E. R.; MARTÍNEZ, L. R. Castração em equinos. **Manual de Técnicas Cirúrgicas e Anestésicas em Clínica equina**. Editora MedVet, São Paulo, 2015.

MAY, K.A.; MOLL, H.D. Recognition and management of equine castration complications. **Compendium**, v. 24, p.150- 162, 2002.

MCCANN, M. E.; ANDERSEN, D. R.; ZHANG, D.; BRIDEAU, C.; BLACK, W. C.; HANSON, P. D.; HICKEY, G. J. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 5, n. 4, p. 503-512, 2004.

MEDZHITOV R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v.454, p.428-435, 2008.

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de Laboratório Veterinária: Interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, p. 308, 1995.

MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. **Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis**. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 2004. 351p.

MILNE, E. M.; DOXEY, D. L.; KENT, J. E.; STUDIES, C. Acute phase proteins in grass sickness (equine dysautonomia). **Research Veterinary Science**, v.50, n.3, p. 273-278, 1991.

MOLL, H. D.; PELZER K. D.; PLEASANT R, S. A survey of equine castration complications. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 15, n. 12, p. 522-526, 1995.

MORAIS M. G.; RANGEL J. M.; MADUREIRA J. S.; SILVEIRA A. C. Variação sazonal da bioquímica clínica de vacas aneladas sob pastejo contínuo de *Brachiaria decumbens*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 52, n. 2, p.98-104, 2000.

- MORAES, W. P. Caracterização do mecanismo de ação antiinflamatória do flavonóide BAS1 isolado da planta *BrosimumAcutifolium*. **Tese de doutorado**, Belém, 2011.
- MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório**. 4. ed. São Paulo: Robe, p. 419, 2003.
- MURATA, H., SHIMADA, N., YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. **The VeterinaryJournal**, v. 168, p. 28-40, 2004.
- MUIR, W. W.; GAYNOR, J. S.; Pain Behaviors. GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Handbook of Veterinary Pain Management**, St Louis: Mosby Elsevier. 2 ed, p. 62-77, 2008
- NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature** **420**, p. 846–852, 2002.
- NEVES, M. M.; MARQUES JR, A. P.; ALVES, G. E. S.; FARIA, E. P. Valores referenciais da análise do líquido peritoneal de equinos sadios. **Ciência Rural**, v.30, n.5, p.809-811, 2000.
- NGUYEN, H. T. Transport proteins. **Clinical Chemistry of Laboratory animals**, 2^a ed., p.309-335, 1999.
- NOGUEIRA, A. F. S.; SILVA NOGUEIRA, A. F.; DI FILIPPO, P. A.; ABRAHÃO ANAI, L.; PEREIRA, G. T.; SANTANA, A. E. Proteinograma sérico e do líquido peritoneal de equinos hígidos e daqueles submetidos à obstrução intestinal experimental. **Ciência Rural**, v. 43, n. 11, p. 2018-2024, 2013.
- NOGUEIRA, A. F. S.; DI FILIPPO, P. A.; ANAI, L. A.; VIEIRA, M. C.; SIMPLÍCIO, K. M. M. G; SANTANA, A. E. Establishment of peritoneal liquid electrophoretogram from healthy horses and horses submitted to experimentally induced intestinal obstruction. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 3, p. 665-671, 2014.
- OLIVA, V. N. S. L.; MAIA, C. A. A.; SILVA, B. M.; SAITO, L. M.; PERRI, S. H. V. Avaliação clínica de diferentes antiinflamatórios não-esteroides na analgesia pós operatória de cirurgias ortopédicas em cães. **Clínica Veterinária**, n. 50, p. 42-54, 2004.
- OLIVEIRA, E. J. A.; VIEIRA, E. M.; SARTORI, F.; CATELLI, M. F. Aspectos Clínicos E Experimentais Da Dor Em Equinos: Revisão De Literatura. **Science And Animal Health**, v. 4, n. 2, p. 131-147, 2016.
- PAPICH, M. G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 80-93, 1997.
- PARRY, B. W.; BROWNLOW, M. A. Peritoneal fluid. In: ROBINSON, N.E. Cytology and hematology of the horse. **California : American Veterinary**, p.121-151, 1992.
- PATEL, N. B. Physiology of pain. In: KOPF, A.; PATEL, N. B. Guide to pain management in low-resource settings. **Amsterdam: Internacional Association for the Study of pain**, cap. 3, p. 13-18, 2010.
- PAULO, M. N. A. Avaliação da dor na cirurgia e pós-operatório em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva. **Dissertação de mestrado**. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2014.
- PEIRÓ, J. R. Aspectos clínico-laboratoriais e inflamatórios da injeção intraperitoneal de lipopolissacarídeo (LPS) em equinos: efeitos da lidocaína. **Tese** (Doutor em Cirurgia

Veterinária). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias do Câmpus de Jaboticabal – UNESP, 2002.

PIRES, P. A. Potencial analgésico, anti-edematogênico, antipirético e atividade ulcerogênica de fármacos anti-inflamatórios em roedores. **Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária** – Ciências clínicas. Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRRJ, Brasil, 2009.

POLYDORO, A. S. Estudo “in vitro” e “in vivo” da administração dubaracnóide de opióides hiperbáricos em cavalos. **Tese de Doutorado**. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria- RS, 2006.

POLLOCK, P. J.; PRENDERGAST, M.; SCHUMACHER, J.; BELLENGER C. R. Effects of surgery on the acute phase response in clinically normal and diseased horses. **The Veterinary Record**, v. 156, n. 17, p. 538, 2005.

POZZOBON, R.; BRASS, K. E.; DE LA CORTE, F. D. Efeito clínico do uso do parecoxib em modelo de sinovite induzida em pôneis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 4, p. 806-814, 2008.

REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine**. 2.ed., St. Louis: Elsevier Inc., p. 941-945, 2004.

ROBERTSON, S. A.; SANCHEZ, L. C. Treatment of Visceral Pain in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 603-617, 2010.

ROTH, J.; RUMMEL, C.; BARTH, S.W.; GERSTBERGER, R.; HÜBSCHLE, T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. **Immunol Allergy Clinics of North America**, v. 29, p. 229-245, 2009.

ROWLINSON, S. W., CREWS, B. C., GOODWIN, D.C., SCHNEIDER, C., GIERSE, J. K.; MARNETT, L. J. Spatial requirements for 15-(R)-Hydroxy- 5Z,8Z,11Z,13E-eicosatetraenoic acid synthesis within the cyclooxygenase active site of murine COX-2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, p. 6586–6591, 2000.

RYU, S.; BAK, U. B.; LEE, C. W.; LEE, Y. L. Cholelithiasis associated with recurrent colic in a Thoroughbred mare. **Journal Veterinary Science**, v. 5, n. 1, p. 79-82, 2004.

SANTSCHI, E.M. et al. Peritoneal fluid analysis in ponies after abdominal surgery. **Veterinary Surgery**, v.17, n.1, p.6-9, 1988.

SAQUETTI, C.H.C.; FALEIROS, R. R.; MACORIS, D. G.; FAGLIARI, J. J.; SILVA, S. L. Perfil eletroforético do proteinograma sérico de equinos com obstrução experimental do cólon menor. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, p.794-799, 2008.

SAQUETTI, C. H. C. Hemograma, perfil bioquímico e proteínas de fase aguda em bovinos e bubalinos submetidos a laparotomia exploratória, tratados ou não com fenilbutazona. 77 f. **Tese (Doutorado em Ciência Animal)**- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual de São Paulo, Jaboticabal-SP. 2010.

SCHALM, O. W.; JAIN, N. C.; CARROLL W. J. **Veterinary hematology**. 3ª ed. Philadelphia, Lea; Febiger, p. 807, 1975.

SCHNEIDER, R. K.; MEYER, D. J.; EMBERTSON, R. M. GENTILE, D. G.; BUERGELT, C. D. Response of pony peritoneum to four peritoneal lavage solutions. **American Journal of Veterinary Research**, v. 49, n. 6, p. 889-894, 1988.

SCHOSSLER, D. R.; ALIEVI, M. M.; EMANUELLI, M. P.; SCHOSSLER, J. E. Função renal de cães tratados com doses terapêuticas de flunixinmeoglumine e ketoprofen durante o trans e pós-operatório. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 16, n. 1, p. 46-51, 2001.

SCHUMACHER, J.; SCHUMACHER, J.; SPANO, J. S.; MCGUIRE, J.; SCRUTCHFIELD, W. L.; FELDMAN, R. G. Effects of castration on peritoneal fluid in the horse. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 2, n. 1, p. 22-25, 1988.

SCHUMACHER, J. The testis and associated structures. In: AUER, J.A.; STICK, J.A. (eds): **Equine Surgery**, ed 2. Philadelphia, WB Saunders. Co, 1999, p. 515–539.

SMITH, B. P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. Manole: São Paulo, p. 150, 1994.

SNOW, D. Non steroidal anti-inflammatory agents in the horse. **Equine Practice**, n. 9, p. 24-31, 1981.

SENGUPTAR, J. Visceral Pain: the neurophysiological mechanism. **Handbook of experimental pharmacology**, v.194, p. 31-74, 2009.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 556, 2002.

SILVA, C. F. G. K. T. Valores hematológicos, bioquímicos e exame do líquido peritoneal de eqüinos (*Equus caballus*, Linnaeus, 1758) durante síndrome cólica. **Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária)** Fac. de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, p. 81, 2005.

SILVA, L. A. F.; FRANÇA, R. O; VIEIRA, D; SOUZA, V. R.; FRANCO, L. G.; MOURA, M. I.; SILVA, M. A.; TRINDADE, B. R.; COSTA, G. L.; BERNARDES, K. A. M. Emprego da abraçadeira de náilon na orquiectomia em eqüinos. Rio Grande do Sul. **Acta Scientia e Veterinaria**, v. 34, p. 261-266, 2006.

SILVA-MEIRELLES, J. CASTRO, M. L.; DORNBUSH L. P. T. C.; GUEDES, R. L.; BARROS-FILHO, I. R.; DORNBUSH P. T. Orquiectomia em cavalos: comparação entre três técnicas em relação ao tempo cirúrgico, complicações pós-operatórias e tempo para alta hospitalar. **Archives of veterinary science**, v. 22, n. 4, 2017.

SIMPLÍCIO, K. M. M. G.; SOUSA, F. C.; FAGLIARI, J. J.; SILVA, P. C. Proteinograma sérico, com ênfase em proteínas de fase aguda, de bovinos sadios e bovinos portadores de enfermidade aguda de ocorrência natural. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 5, p. 1339-1347, 2013.

SKINNER, J. G. International standardization of acute phase proteins. **Special Report Veterinary Clinical Pathology**, v. 30, p. 2-7, 2001.

SISSON, S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos animais domésticos (5ª ed.)**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 239-272, 2006.

SOARES, A. S. P. **Estudo De Uma Técnica De Castração De Cavalos Por Laparoscopia**. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Universidade Técnica De Lisboa. Lisboa, 2009.

STEWART, M.; STOOKEY, J. M.; STAFFORD, K. J.; TUCKER, C. B.; ROGERS, A.R.; DOWLY, S.K.; VERKERK, G. A.; SCHAEFER, A.L.; WEBSTER, J.R. Effects of local anesthetic and a nonsteroidal antiinflammatory drug on pain responses of dairy calves to hot iron dehorning. **Journal Dairy Scienci**, Apr.92(4), p.1512-9, 2009.

SÜLEYMAN, H.; DEMIRCAN, B.; KARAGÖZ, Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. **Pharmacology Reports**, n. 59, v. 3, p. 247-258, 2007.

SVENDSEN, C. K.; HJORTKJAER, R. K.; HESSELHOLT, M. Colic in the horse: a clinical and clinical chemical study of 42 cases. **Nordisk Veterinaermedicin**, v.31, n.10, p.1-32, 1979.

TASAKA, A. C. Anti-inflamatórios Não Esteroidais. In: Spinosa, H.S.; Górnaiak, S. L.; Bernardi, M.M. (Ed). **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 245-260, 2011.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 6ª edição. São Paulo: Editora Roca, 2002.

TIZARD, I. R. **Veterinary immunology: an introduction**. 8.ed, Philadelphia: Elsevier, p. 147, 2008.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 130, 2005.

THOMASSIAN, A. **Enfermidade dos cavalos**. (3.ed). São Paulo: Livraria Varela, 1996. 256p.

THRALL, M. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 1 ed. Roca: São Paulo, p. 391-393, 2007.

THRALL A. M. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 688, 2014

TULLENERS, E. P. Complications of abdominocentesis in the horse. **Journal American Veterinary Medicine Association**, Schaumburg, v.182, n.3, p.232-234, 1983.

VALENTE, P. P.; CATTELAN, J. W.; SANTANA, A. E.; MALHEIROS, E. B.; DUARTE, C. A.; RASERA, L.; AITA, A. C. concentrações de fibrinogênio plasmático, fosfatase alcalina sérica e do fibrinogênio e fosfatase alcalina no fluido peritoneal de equinos submetidos à enterorragias aposicional e invaginante no cólon descendente. **Nucleus Animalium**, v.1, n.2, 2009.

VANE, J. R.; BAKHLE, Y. S.; BOTTING, R. M. Cyclooxygenases 1 and 2. **Annual review Pharmacology and Toxicology**, v. 38, p. 97-120, 1998.

WEBB, T.L.; BURNETT, R. C.; AVERY, A. C.; OLVER, C. S. Cloning and tissue expression of the equine transferrin receptor. **Veterinary Clinical Pathology** v.39, p.424-432, 2010.

WEBSTER, C. R. L. **Farmacologia Clínica**. São Paulo: Roca, p. 62-63, 2005.

ANEXO I

Valores de referência do eritrograma e leucograma para a espécie equina

ERITROGRAMA	
Hemácias: 5,5-9,5 x 10 ⁶ /μl	
Volume Globular: 24-44%	
Hemoglobinometria: 8-14g/dl	
Volume Corpuscular Médio: 39-52fl	
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média: 31-55%	
LEUCOGRAMA	
Leucometria Global: 6.000 – 12.000/μl	
Leucometria Específica	
Valores relativos (%)	Valores absolutos (/μl)
Basófilo: 0-3%	0-360/μl
Eosinófilo: 2-12%	120-1440/μl
Neutrófilos:	0
Mielócito: 0	0
Metamielócito: 0	0
Bastão: 0-2%	0-240/μl
Segmentado: 35-75%	2100-9000/μl
Linfócito: 15-50%	900-6000/μl
Monócito: 2-10%	120-1200/μl
Plaquetas: 90-350 x 10 ³ /μl	
Fibrinogênio: 100-400mg/Dl	

Fonte: (Adaptado de KANEKO, 1997; MEYER; HARVEY, 2004; FEITOSA, 2014).

ANEXO II

Valores de referência relativos à bioquímica sérica e do líquido peritoneal para a espécie equina

BIOQUÍMICA SÉRICA
Creatina Quinase (CK): UI/L
Fosfatase Alcalina (FA): 143 - 395UI/L
Aspartato Aminotransferase (AST): 226 - 366UI/L
Gamaglutamiltransferase (GGT): 4,3 - 35UI/L
Uréia: 21,4 - 51,3mg/Dl
Creatinina: 1,2 - 1,9mg/Dl
BIOQUÍMICA DO LÍQUIDO PERITONEAL
Gamaglutamiltransferase (GGT): 0-6UI/L
Fosfatase Alcalina (FA): 0-161UI/L
Aspartato Aminotransferase (AST): 25-203UI/L

Fonte: (Adaptado de KANEKO, 1997; MEYER; HARVEY, 2004; FEITOSA, 2014).

ANEXO III**Valores de referência de proteínas de fase aguda séricas e peritoneais para a espécie equina**

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA SÉRICAS
Proteína plasmática total (PT): 7,0-8,0 g/dl
Ceruloplasmina (Cp): 30-40mg/dl
Transferrina (Tr): 230-550mg/dl;
Albumina (Alb): 3.000-4.000mg/dl
Haptoglobina (Hp): 20-100mg/dl
Glicoproteína Ácida (AGP): 7-9mg/dl

Fonte: (Adaptado de JACOBSEN, 2007).