

Uso de ketoprofeno por vías sistémica y local en orquidectomía con elastrador en corderos

Use of ketoprofen by systemic and local routes in orchidectomy with elastrator in lambs

LOPEZ, ED¹; MONTOYA, L¹; OTERO, I¹; PASSINI, SM¹; ROBLES, MS¹; MONFRINOTTI, A¹

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra de Farmacología, Av. Chorroarín 280, CABA, CP 1427.

RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroides son utilizados ampliamente en medicina veterinaria de pequeños animales por sus efectos terapéuticos, no pudiendo extrapolar estos resultados a la clínica de grandes animales por la diferencia entre dichas especies. El objetivo de este estudio fue evaluar cómo pueden dichos antiinflamatorios influir en la orquidectomía con elastrador en corderos. Se utilizaron 26 corderos machos separados aleatoriamente en cuatro grupos: A control sin castración; B castración sin ketoprofeno; C castración administrando ketoprofeno local; D castración administrando ketoprofeno vía intramuscular. En todas las opciones, la dosis utilizada del antiinflamatorio fue de 3 mg/kg. Se registraron temperatura rectal, actitudes de comportamiento correlacionadas con el dolor, peso y reacciones a la palpación escrotal a fin de evaluar los posibles efectos de la inclusión del ketoprofeno. Los resultados obtenidos demostraron mayores actitudes dolorosas en los grupos B y D respecto de A y C, mayor ganancia de peso en los grupos A y C respecto de D y B y el orden decreciente de reacciones álgidas a la palpación escrotal fue B, D, C, A. El uso de ketoprofeno en orquidectomía con elastrador beneficiaría el bienestar animal, ya que disminuye el dolor y mejora la ganancia de peso en corderos.

Palabras clave: (corderos), (elastrador), (ketoprofeno), (analgesia)

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used in veterinary medicine of small animals because of their therapeutic effects; however, these results cannot be extrapolated to large animal clinics because of species differences. The objective of this study was to evaluate the influence of ketoprofen on the orchidectomy with elastrator in lambs. Twenty-six male lambs were randomly assigned into four groups: A: control without castration; B: castration without the use of ketoprofen; C: castration and local administration of ketoprofen; D: castration and intramuscular administration of ketoprofen. Ketoprofen dose was 3 mg/kg. Rectal temperature, behavioral attitudes correlated with pain, weight and reactions to scrotal palpation were recorded in order to evaluate differences due to ketoprofen administration. Results showed greater painful attitudes in groups B and D than in A and C, greater weight gain in groups A and C compared to D and B, and different painful reactions to scrotal palpation, being in decreasing order, B, D, C, A. The use of ketoprofen in orchidectomy with an elastrator would benefit animal welfare as it decreases pain and improves weight gain in lambs.

Key words: (lambs), (elastrator), (ketoprofen), (analgesia)

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son fármacos que poseen, como principales efectos terapéuticos, acción antiinflamatoria, analgesia y antipirexia. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima ciclooxygenasa, bloqueando de esta manera la cascada inflamatoria desencadenada por dicha vía enzimática. La utilización de AINEs como terapia analgésica en protocolos quirúrgicos se encuentra ampliamente difundida en la medicina veterinaria de animales pequeños y, en menor medida, en animales grandes. El mecanismo particular que posee dicho grupo de fármacos hace que presenten cierta selectividad sobre las isoformas de la enzima en las distintas especies animales, pudiendo justificar efectos diferentes en intensidad y/o calidad. El ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroide con potente actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Se comercializa como compuesto racémico y está aprobado su uso para la mayoría de las especies en medicina veterinaria, demostrando una alta eficacia durante su uso terapéutico^{6, 7, 8, 11}.

El método de castración más utilizado en la especie ovina en grandes explotaciones es mediante el uso de elastrador sin la

administración de drogas analgésicas⁴. Se ha comprobado que dichas maniobras producen respuestas al dolor con aumento de cortisol^{10, 13, 14}. Algunos autores han estudiado la inclusión de analgésicos para disminuir el estrés y el dolor que esta técnica puede generar en animales de producción, siendo aún la analgesia un objetivo difícil de lograr en algunas maniobras^{2, 14, 15, 16, 17, 22}. En la especie ovina, el uso de AINEs se estudió en menor medida y su empleo podría resultar beneficioso en maniobras zootécnicas, mejorando las condiciones de bienestar animal⁹. El objetivo de este estudio fue evaluar cómo puede el ketoprofeno influir en la orquidectomía con elastrador (ORQE) en corderos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales de experimentación

Se utilizaron 26 corderos machos, clínicamente sanos, cuyo peso promedio fue 21,58±5,19 kg al destete, pertenecientes al tambo de ovinos de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Dicho estudio fue avalado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CICUAL 2016/43).

Diseño experimental

La experiencia consistió en realizarle a los corderos ORQE. Los corderos fueron separados en forma aleatoria en cuatro grupos (A, B, C, D). Grupo A: control sin ORQE (n=9); Grupo B: ORQE sin ketoprofeno (n=4); Grupo C: ORQE con ketoprofeno local, vía subcutánea escrotal (SCe) (n=7); Grupo D: ORQE con ketoprofeno sistémico, vía intramuscular lumbar (IM) (n=6). La maniobra de castración fue realizada entre las 8.00 y las 9.00 horas, tratando un cordero cada 2 minutos. El grupo control fue sometido a la maniobra, sin la colocación del elastrador, para que todos los animales del estudio estuvieran expuestos al mismo manejo.

Analgesia

Se administró ketoprofeno (Calmavet K®, Vetanco, Buenos Aires, Argentina. Ketoprofeno 10 %) a una dosis de 3 mg/kg al grupo C por vía subcutánea a nivel escrotal (SCe), distal de la banda elastradora, e inmediatamente posterior a la colocación de la misma, y, al grupo D por, vía intramuscular (IM), 20 minutos previo a la colocación de la banda, utilizando como sitio de administración del AINE los músculos lumbares. En ambos casos, las dosis de ketoprofeno fueron únicas.

Medición de temperatura rectal

Se registró la temperatura rectal de todos los corderos previo al inicio de la experiencia, transcurridos 90 minutos de la misma y 24 horas después de la colocación de la banda elastradora.

Hemograma y bioquímica sanguínea

Previo a la experiencia, y pasados 7 días luego de la misma se extrajeron muestras de sangre, de la vena yugular, de todos los animales del estudio para realizar hemograma (hematocrito, hemoglobina, fórmula leucocitaria relativa y absoluta y recuento de plaquetas) y bioquímica sanguínea (urea, creatinina, GPT, GOT, FAS, albúminas y proteínas totales).

Score global total

A fin de evaluar la analgesia aportada por el AINE y considerar, además, las diferencias según la vía de administración, se registró individualmente la presencia de una o más acciones y/o actitudes posturales que se correlacionan con dolor o disconfort en esta especie, como ser: inquietud, patadas, ausencia de movimientos masticatorios, decúbito lateral, jadeo intenso, etc.^{12, 16, 17, 22, 24}. Un asistente por grupo observó a los mismos animales cada 5 minutos durante la primera hora luego de colocada la banda elastradora; durante la segunda hora, la observación se realizó cada 15 minutos, luego cada dos horas, hasta transcurridas 12 horas de la colocación del elastrador y por último a las 24 horas de la maniobra. Se valoró numéricamente con un 1 la presencia de alguna de dichas actitudes; en caso de que hayan sido más de una, se sumó el total de acciones que presentó el animal y, de esa forma, se confeccionó el valor resultante del score global total (SGT) en cada tiempo de observación (valor máximo posible: 8/8). Se consideró la administración de rescate analgésico con tramadol intramuscular a 2 mg/kg en caso de obtener valor de score 4/8. Cabe aclarar que el observador fue siempre el mismo para cada grupo y para cada periodo de observación.

Peso corporal

Mediante una balanza electrónica (Kretz), se pesaron individualmente todos los corderos el día previo a la experiencia y semanalmente hasta transcurridas 4 semanas de la colocación de la banda elastradora, momento en el cual concluyó la experiencia.

Respuesta a la palpación escrotal

Se les realizó manualmente la palpación de la región escrotal previo a la experiencia, pasados 90 minutos de colocada la banda, a las 24 horas y semanalmente durante 4 semanas, momento en el cual finalizó el estudio. Dicha maniobra se realizó a modo de evaluar si los animales presentaban reacciones que podrían indicar dolor, entre ellas: xifosis, dar coces, movimiento exagerado de la cola, elevación

de miembros posteriores, inquietud, apoyo exagerado de miembros anteriores, sustracción a la maniobra. Se consideró numéricamente como 1 a cada acción que presentasen y se valoró la observación como la sumatoria de todas las variables en caso de que presentaran más de una acción en cada momento evaluado. Se designó una misma persona para realizar dicha maniobra en todas las oportunidades.

Análisis estadístico

Para el análisis de las variables, se comprobó en primer lugar normalidad (Test Shapiro-Wilks) y homogeneidad de las varianzas (Análisis de Varianza), posteriormente se utilizó un test de ANOVA y un post-test de comparaciones múltiples Tukey (Infostat versión 2008). En cada caso, la diferencia del valor medido respecto del valor previo a la experiencia (SGT, respuesta a la palpación, ganancia de peso y temperatura) fue analizada estadísticamente. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

No se observaron reacciones adversas durante la experiencia en ningún animal del presente estudio. Asimismo, ninguno de los animales sometidos a la ORQE requirió un rescate analgésico. En cuanto a los resultados de los análisis sanguíneos, realizados a los animales previa y posteriormente a la maniobra, no hubo diferencias estadísticamente significativas atribuibles a dicha maniobra ni en los valores de hemograma, ni en la bioquímica sanguínea, encontrándose todos estos valores dentro de los parámetros de referencia^{10,20,26}.

El Gráfico 1 muestra el valor de la media y su error estándar (SEM) del SGT por grupo en cada observación realizada y las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, respectivamente. En cuanto a la respuesta a la palpación escrotal, el Gráfico 2 muestra el valor medio y su error estándar (SEM) por grupo en cada evaluación efectuada y las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La ganancia de peso se resume en el Gráfico 3, donde se expresa el valor medio y su error estándar (SEM) por grupo en cada pesaje.

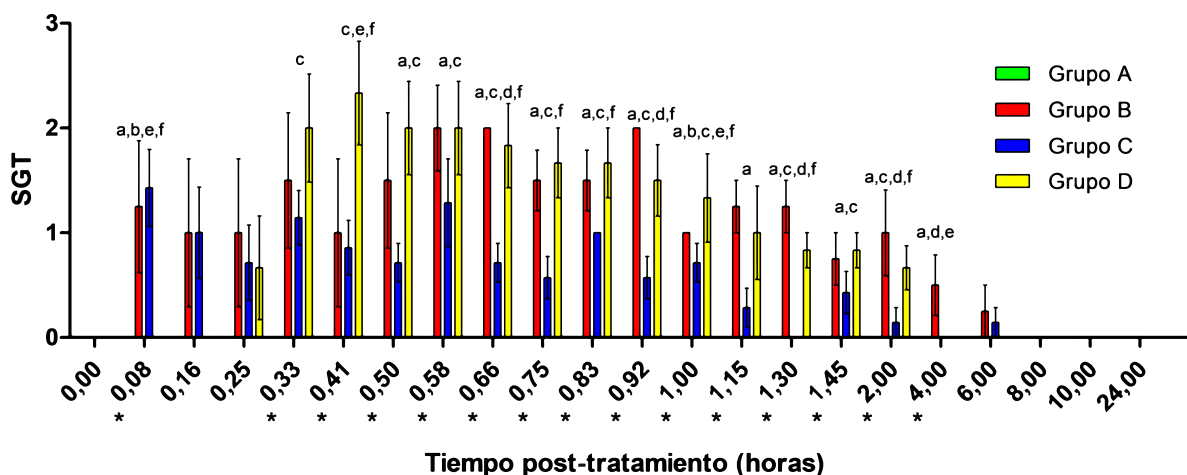


Gráfico 1. Media del score global total (SGT) y su error estándar (SEM) categorizado por grupo en cada observación. El * indica la presencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). a: indica diferencias significativas entre A y B. b: indica diferencias significativas entre A y C. c: indica diferencias significativas entre A y D. d: indica diferencias significativas entre B y C. e: indica diferencias significativas entre B y D. f: indica diferencias significativas entre C y D.

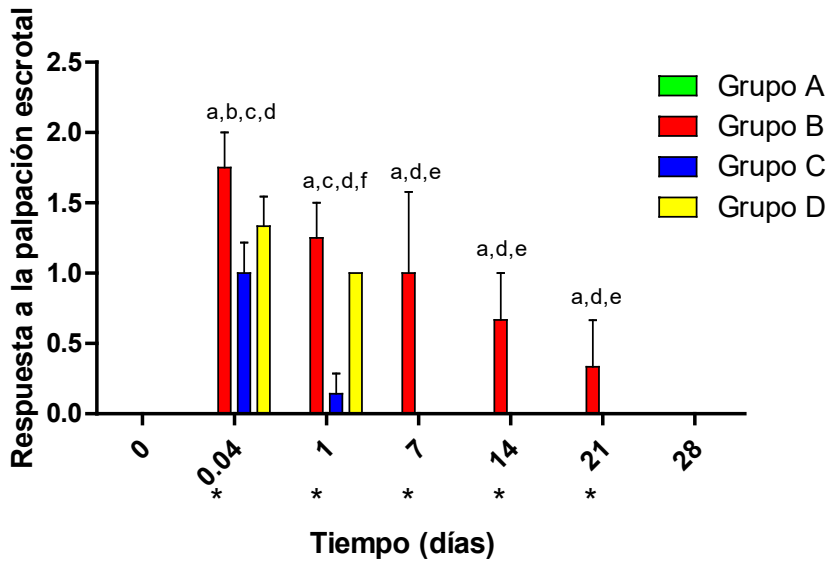


Gráfico 2. Comparación de la respuesta a la palpación escrotal expresada en valores medios y su error estándar (SEM) por grupo experimental. El * indica la presencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). a: indica diferencias significativas entre A y B. b: indica diferencias significativas entre A y C. c: indica diferencias significativas entre A y D. d: indica diferencias significativas entre B y C. e: indica diferencias significativas entre B y D. f: indica diferencias significativas entre C y D.

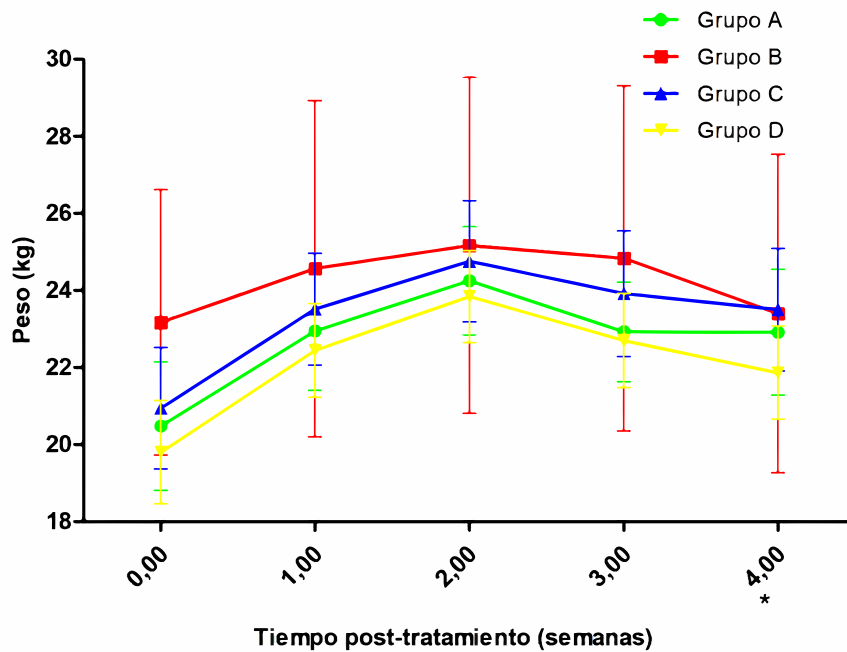


Gráfico 3. Peso corporal expresado en valor medio y su error estándar (SEM) por grupo. El * indica la presencia de diferencias estadísticamente significativas en la semana 4 post-tratamiento entre los grupos B-A y B-C ($p < 0,05$).

Tabla 1. Valores medios, desvíos estándar (D.E.), mínimos y máximos por grupo en cada medición de temperatura (°C) realizada.

Grupo	Temperatura	Media	D.E.	Mínimo	Máximo
A	Basal	40,00	0,27	39,6	40,4
A	1,5 h	39,77	0,34	39,2	40,2
A	24 h	39,91	0,37	39,5	40,7
B	Basal	39,88	0,48	39,5	40,5
B	1,5 h	39,95	0,56	39,2	40,5
B	24 h	39,95	0,33	39,5	40,2
C	Basal	39,94	0,31	39,5	40,5
C	1,5 h	39,59	0,31	39	40
C	24 h	40,11	0,46	39,6	41
D	Basal	40,02	0,26	39,7	40,4
D	1,5 h	39,65	0,27	39,2	40
D	24 h	40,00	0,06	39,9	40,1

Tabla 2. Valores medios y desvíos estándar (D.E.) de urea y creatinina previos y posteriores al tratamiento para cada grupo.

		Basal A	Post A	Basal B	Post B	Basal C	Post C	Basal D	Post D
Creatinina	Media	1,04	1,11	1,08	1,17	1,00	1,03	1,12	1,07
	DE	0,14	0,19	0,23	0,28	0,11	0,12	0,10	0,20
Urea	Media	52,67	74,67	41,25	71,50	59,57	72,29	58,17	70,33
	DE	25,69	5,77	14,08	5,80	17,25	5,38	7,70	8,41

En base a los resultados obtenidos, se observa que la variable SGT arrojó diferencias estadísticamente significativas hasta 4 horas posteriores de realizada la ORQE, tal como muestra el Gráfico 1, siendo el orden creciente de actitudes anti-álgicas por grupo el siguiente: A, C, D, B; de esta manera, se demuestra que el grupo al cual se le realizó la ORQE sin AINE, presentó mayor respuesta al dolor en comparación con el resto de los grupos. A partir de las 4 horas posteriores de realizada la ORQE, ningún animal presentó actitudes que evidenciaran dolor.

Respecto a la respuesta a la palpación escrotal, su análisis estadístico mostró diferencias significativas hasta la tercera semana post ORQE, siendo el grupo B con mayores acciones anti-álgicas en todas las mediciones con respecto al resto de los grupos. A la cuarta semana post orquidectomía, ningún animal evidenció dolor a la palpación escrotal.

Considerando la ganancia de peso acumulada, a la cuarta semana post ORQE, hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos B-A y B-C, como expresa el Gráfico 3. No obstante, el peso promedio final de cada grupo no varió demasiado en comparación con el peso promedio inicial. Dicha observación podríamos atribuirla al clima, ya que durante la experiencia las temperaturas diarias excedían los 30 °C haciendo que los animales ingirieran menos alimento, comportamiento normal frente a excesos de temperatura, y al cambio de alimento, ya que, debido al clima, durante las últimas semanas, se disminuyó la cantidad de concentrado aumentando la de heno. Aun así, resultó mayor la ganancia de peso en el grupo de corderos control y en el grupo sometido a ORQE con ketoprofeno S Ce que en los otros 2 grupos.

En cuanto a la medición de la temperatura rectal, los valores medios, su desvío estándar y el rango para cada uno de los grupos se expresan en la Tabla 1. Esta variable no mostró diferencias estadísticas significativas entre los distintos grupos, hallándose dentro del rango normal en la especie ovina.

Los valores medios y su desvío estándar de creatinina y urea en sangre, basal y post-tratamiento para los diferentes grupos figuran en la Tabla 2. La urea y la creatinina sanguínea son útiles para evaluar función renal, siendo la creatinina más representativa para dicha evaluación ya que los valores de urea en la especie ovina pueden sufrir importantes variaciones en función de la dieta proporcionada a los animales¹

DISCUSIÓN

El grupo control con ORQE sin AINE fue incluido en este estudio para identificar y diferenciar los posibles beneficios de la utilización de AINEs en esta maniobra en comparación con la no administración de los mismos. En pequeños rumiantes, la presencia de dolor puede ser difícil de determinar, por tal razón, la inclusión de un grupo control sin ORQE es útil para diferenciar entre los animales que presentan dolor y los que presentan menos dolor o no lo presentan^{20,22}. Asimismo, este grupo control nos permite comparar los valores de análisis de laboratorio (hemograma y bioquímica sanguínea) y la ganancia de peso durante las cuatro semanas de la experiencia.

En base a los posibles efectos colaterales que los antiinflamatorios no esteroides podrían producir, especialmente a nivel renal, es que se incluyó, además del hemograma, la determinación de valores de urea y creatinina en los corderos experimentales. Pocos trabajos consideran estas variables cuando se utilizan estas drogas en animales de producción⁴. En nuestro estudio, la administración de ketoprofeno durante el procedimiento zootécnico, no demostró afectar la función renal, hallando los valores evaluados dentro del rango de referencia¹.

Nuestros resultados coinciden con aquellos informados por Paull *et al.*¹⁷. En este trabajo, se administró vía S_{Ce}, flunixin a un grupo de corderos y meloxicam a otro grupo, concluyendo que dichos AINEs aportaron analgesia parcial y redujeron el dolor asociado al elastrador. Estas

conclusiones se sustentan por la disminución del tiempo donde se mostraron posturas álgicas, siendo de un 64 % con la administración de flunixin y 53 % con la administración de meloxicam. En otro trabajo previo, Paull *et al.*¹⁶ utilizaron carprofeno sistémico por vía subcutánea en corderos y obtuvieron una reducción del dolor asociado al elastrador en un 21 %. Si bien los antiinflamatorios utilizados en ambas experiencias no fueron los mismos, los hallazgos obtenidos por éstos están en coincidencia con nuestros resultados, ya que, en el presente estudio, la reducción del dolor a la maniobra zootécnica fue mayor al utilizar el ketoprofeno S_{Ce} que por vía IM.

Si bien el producto utilizado en nuestra experiencia no es de larga acción, la disminución y/o ausencia de respuesta anti-álgica a la palpación escrotal perduró en el tiempo de observación. Dicho hallazgo podría deberse, en parte, a la eficacia comprobada de los Aines ácidos carboxílicos, quienes en isquemia bloquean los canales iónicos ácido-sensibles (ASICs), los cuales contribuyen al dolor y la hiperalgesia siendo activados en presencia de acidosis^{25, 27}. Por otro lado, podría estar relacionado con el tratamiento temprano de la maniobra álgica y/o la posible permanencia del antiinflamatorio en el sitio.

La aplicación S_{Ce} de ketoprofeno en nuestro estudio mostró, a partir de las distintas variables evaluadas, un mejor bienestar en el animal, mientras que la administración IM de dicha droga demostró una menor respuesta anti-álgica a la palpación comparado con los animales sin tratamiento. Esta reducción del dolor al utilizar un AINE IM también resultó similar a la obtenida por Molony *et al.*¹⁴ en su trabajo realizado en corderos, a los cuales les administraron diclofenac vía IM previo a la maniobra de castración con elastrador, observando menores actitudes anti-álgicas en dicho grupo comparándolo con el grupo control.

Otros autores hallaron escasa respuesta analgésica en la misma especie al usar flunixin por vía intramuscular y dicho efecto sólo se potenció luego de combinarse con anestésicos locales³. Si bien en nuestra experiencia sólo se utilizó ketoprofeno por diferentes vías de administración, la terapia multimodal se instaura cada vez más en nuestro medio, ya que ha obtenido buenos resultados en especies de producción como la ovina o bovina^{5, 18, 21, 23}.

CONCLUSIONES

La orquidectomía con elastrador es una técnica cuyo costo operativo y económico es bajo, por lo tanto, en la actualidad, es el método de elección tanto en pequeñas majadas como en grandes productores. Además, dicha técnica es uno de los métodos que menores efectos adversos a la maniobra zootécnica generan². Si bien en nuestro medio está muy difundido por practicidad realizar las castraciones sin que se acompañen de la inclusión de drogas analgésicas, reconocemos dicha maniobra como una situación de franco estrés y presencia de dolor para los animales. La administración de AINEs durante la misma es sencilla, rápida y, en líneas generales, el costo de la utilización del fármaco es bajo, ya que se administra muy poco volumen, siendo, en nuestra experiencia, sólo un 0,41 % del precio de compra de la formulación empleada por animal.

Considerando los resultados obtenidos en el presente estudio, la administración de ketoprofeno S_{Ce} aportaría beneficios, ya que disminuyó las actitudes anti-álgicas posteriores a la colocación de la banda elastradora y, además, atenuó la respuesta a la palpación escrotal durante el período de tiempo que dura la acción de esta maniobra. Si bien en nuestro estudio la relativa ganancia de peso estuvo condicionada por los factores climáticos y variaciones en la dieta, se pudo demostrar el beneficio del aporte de analgesia al bienestar animal. Una ganancia de peso mayor permite menor tiempo de engorde y/o la venta de los productos a mayor peso final. Por lo tanto, podría aportar un beneficio económico al establecimiento productivo.

Asimismo, la utilización de ketoprofeno S_{Ce} podría generar menores efectos sistémicos ya que su administración es local, minimizando de esta manera los efectos adversos que pueden generar los AINEs a nivel sistémico tal lo predicen otros autores¹⁹.

En conclusión, la inclusión de ketoprofeno local subcutáneo escrotal a dosis de 3 mg/kg en orquidectomía con elastrador en ovinos aportaría beneficios al bienestar animal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costa, R.G.; Ribeiro, N.L.; Nobre, P.T. *et al.* Biochemical and hormonal parameters of lambs using guava (*Psidium guajava* L.) agro-industrial waste in the diet. *Trop Anim Health Prod.* 2018; 50:217-221.
2. Dinniss, AS.; Mellor, D.J.; Stafford, K.J.; Bruce, R.A.; Ward, R.N. Acute cortisol responses of lambs to castration using a rubber ring and/or a castration clamp with or without local anaesthetic. *N Z Vet J.* 1997; 45:114-21.
3. Durand, D.; Faure, M.; de la Foye, A.; de Boyer des Roches, A. Benefits of a multimodal analgesia compared to local anesthesia alone to alleviate pain following castration in sheep: a multiparametric approach. *Animal.* 2019; 13:2034-43.
4. Homeyr, FCB.. Ruminant urogenital surgery in Castration. Iowa: Iowa State University Press, 1987:38-49.
5. Inglis, L.; Hancock, S.; Laurence, M.; Thompson, A. Behavioural measures reflect pain-mitigating effects of meloxicam in combination with Tri-Solfen® in mulesed Merino lambs. *Animal.* 2019; 13:2586-93.
6. Landoni M.F.; Comas W.; Mucci N.; Anglarilli G.; Bidal, D.; Lees, P. Enantiospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketoprofen in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1999; 22:349-59.
7. Lascelles B.D.; McFarland, J.M.; Swann, H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther.* 2005; 6:237-51.
8. Lascelles B.D.; Court M.H.; Hardie, E.M.; Robertson, S.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg.* 2007; 34:228-50.
9. Lizarraga I.; Chambers J.P. Use of analgesic drugs for pain management in sheep. *N Z Vet J.* 2012; 60:87-94.
10. Mahmood, A.; Khosro, G.; Nahid, A.; Peymaneh, K.; Mohammad A.M.; Mohammad S.G. Hematological reference values of healthy adult Sangsari sheep (Iranian fat-tailed sheep) estimated by Reference Value Advisor. *Comp Clin Pathol.* 2016; 25:459-64.
11. Marini, D.; Pippia, J.; Colditz, I.; Hinch, G.; Petherick, J.; Lee, C. Randomised trial of the bioavailability and efficacy of orally administered flunixin, carprofen and ketoprofen in a pain model in sheep. *Aust Vet J.* 2015; 93:265- 70.

12. McCracken, L.; Waran, N.; Mitchinson, S.; Johnson C.B. Effect of age at castration on behavioural response to subsequent tail docking in lambs. *Vet Anaesth Analg.* 2010; 37:375–81.
13. Melches, S.; Mellema, S.C.; Doherr, M.G.; Wechsler, B.; Steiner, A. Castration of lambs: A welfare comparison of different castration techniques in lambs over 10 weeks of age. *Vet J.* 2007; 173:554-63.
14. Molony, V.V.; Kent, J.E.; Hosie, B.D.; Graham M.J. Reduction in Pain Suffered by Lambs at Castration. *Vet J.* 1997; 153:205-13.
15. Mozaffari, A.A.; Derakhshanfar, A. Evaluation of the brain, renal, and hepatic effects of flunixin meglumine, ketoprofen, and phenylbutazone administration in Iranian fat-tailed sheep. *Trop Anim Health Prod.* 2011; 43:1389–93.
16. Paull, D.R.; Lee, C.; Colditz, I.G.; Fisher, A. D. Effects of a topical anaesthetic formulation and systemic carprofen, given singly or in combination, on the cortisol and behavioural responses of Merino lambs to castration. *Aust Vet J.* 2009; 87:230-7.
17. Paull, D.R.; Small, A.H.; Lee, C.; Pierre, P.; Colditz, I.G. Evaluating a novel analgesic strategy for ring castration of ram lambs. *Vet Anaesth Analg.* 2012; 39:539-49.
18. Paull, D.R.; Small, A.H.; Lee, C.; Labeur, L.; Colditz, I.G. Effect of local infusion of NSAID analgesics administered alone or in combination on the pain associated with band castration in calves. *Aust Vet J.* 2015; 93:271-7.
19. Rømsing, J.; Mysager, S.; Vilmann, P.; Sonne J.; Larsen N.E.; stergaard, D. Postoperative analgesia is not different after local vs systemic administration of meloxicam in patients undergoing inguinal hernia repair. *Can J Anaesth.* 2001; 48, 978–984.
20. Schalm, O.W.; Nemi C.J. Schalm's Veterinary Hematology, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1996; 208-39.
21. Slingsby L. Considerations from prospective studies in animal analgesia. *Vet Anaesth Analg.* 2010; 37:303-5.
22. Small, A.; Fisher, A.D.; Lee, C.; Colditz, I. Analgesia for Sheep in Commercial Production: Where to Next? *Animals.* 2021; 11(4):1127. doi: 10.3390/ani11041127.
23. Stafford, K.J.; Mellor, D.J.; Todd, S.E.; Bruce, R.A.; Ward, R.N. Effects of local anaesthesia or local anaesthesia plus a non-steroidal anti-inflammatory drug on the acute cortisol response of calves to five different methods of castration. *Res Vet Sci.* 2002; 73:61-70.
24. Thornton, P.D.; Waterman-Pearson, A.E. Quantification of the pain and distress responses to castration in young lambs. *Res Vet Sci.* 1999; 66:107-18.
25. Voilley, N.; de Weille, J.; Mamet, J.; Lazdunski, M. Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs Inhibit Both the Activity and the Inflammation-Induced Expression of Acid-Sensing Ion Channels in Nociceptors. *The Journal of Neuroscience.* 2001; 21:8026–33.
26. Wathiq A.H.; Firas RA. Some hematological reference values estimated by the reference values advisor in the Iraqi Awassi sheep. *Comp Clin Pathol.* 2016; 25:1155-62.
27. Woo, Y.C.; Park, S.S.; Subieta, A.R.; Brennan, T.J. Changes in Tissue pH and Temperature after Incision Indicate Acidosis May Contribute to Postoperative Pain. *Anesthesiology.* 2004;101:468–75.