

# EFEITO DA DEXAMETASONA E DO MELOXICAM SOBRE O EXTRAVASAMENTO PLASMÁTICO INDUZIDO POR CARRAGENINA NA ATM DE RATOS

*EFFECT OF DEXAMETHASONE AND MELOXICAM ON PLASMA EXTRAVASATION INDUCED BY CARRAGEENAN INTO RAT TEMPOROMANDIBULAR JOINT*

---

Boleta-Ceranto, Daniela de Cassia Faglioni\*  
Veiga, Maria Cecília Ferraz de Arruda\*\*  
Arsati, Franco\*\*\*

---

---

## RESUMO

A dor orofacial comumente ocorre devido à inflamação aguda ou crônica. Porém, pouco se sabe sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na inflamação e na dor inflamatória presentes nas disfunções temporomandibulares. Nosso objetivo foi desenvolver um modelo para o estudo da inflamação aguda na região da articulação temporomandibular (ATM) de ratos utilizando carragenina (CA) e verificar os possíveis efeitos de drogas antiinflamatórias nesse modelo. A inflamação foi avaliada através do extravasamento plasmático (EP) do corante azul de Evans, por espectrofotometria comparada à ATM contralateral que serviu como controle e recebeu injeção de salina. Um experimento com relação ao tempo do efeito da CA sobre o EP do corante Azul de Evans revelou um efeito máximo no tempo de 60 min após a administração. O experimento dose resposta demonstrou que a administração de CA a partir da dose de 300 µg/50 µL, causava um EP estatisticamente significante em relação ao controle. A administração de drogas antiinflamatórias (dexametasona e meloxicam) somente foram capazes de reduzir a inflamação em altas doses. Concluímos que pico de EP induzido pela administração periarticular de CA ocorre em 60 minutos e que o EP induzido pela CA pode ser inibido pelos antiinflamatórios dexametasona e meloxicam.

**UNITERMOS:** disfunção temporomandibular; inflamação; carragenina; extravasamento plasmático; dexametasona; meloxicam.

## SUMMARY

*Orofacial pain is most commonly due to acute or chronic inflammation. But, little is known about the mechanism(s) involved in both initiation and maintenance of inflammation and pain related to temporomandibular dysfunction. Our objective was to develop an orofacial model of acute inflammation in rats, using carrageenan and verify the possible effects of antiinflammatory drugs in this model. The inflammation was evaluated by protein plasma extravasation of blue Evans' dye through spectrophotometry compared to contralateral TMJ that was the control. An experiment related to the time of the carrageenan effect on plasma extravasation of blue Evans' dye showed a maximal effect at 60 min after carrageenan administration. The dose-response experiment showed that from a dose of 300 µg/50 µl, there was a plasma extravasation statistically significant compared to the control. The administration of antiinflammatory drugs (dexamethasone and meloxicam) only were able to reduce the inflammation in high doses. In conclusion: 1) the intra-articular administration of carrageenan*

---

\* Mestre e Doutora em Odontologia, área de concentração em Fisiologia Oral. Professora da Universidade Paranaense – UNIPAR.

\*\* Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Odontologia. Professora da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas – FOP/UNICAMP.

\*\*\* Mestre e Doutor em Odontologia, área de concentração em Fisiologia Oral. Professor da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP.

*in rats can induce a quantified plasma extravasation in 60 minutes; 2) the pre-treatment with meloxicam and dexamethasone minimizes the plasma extravasation induced by carrageenan.*

**UNITERMS:** temporomandibular dysfunction; inflammation; carrageenan; plasma extravasation; dexamethasone; meloxicam.

## INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 20% a 30% da população apresentará algum sintoma de disfunção temporomandibular (DTM) durante sua vida (Alder et al.<sup>1</sup>, 1992). A dor associada à DTM pode ocorrer em até 70% dos pacientes portadores destas disfunções (Swift et al.<sup>24</sup>, 1998). A dor orofacial ocorre mais comumente devido à inflamação aguda ou crônica e muito frequentemente é refratária aos protocolos de tratamento existentes. Para que ocorram avanços no tratamento das dores relacionadas às DTMs, faz-se necessária uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nos processos inflamatórios que acometem a articulação temporomandibular (ATM) (Hass et al.<sup>12</sup>, 1992). Infelizmente, contudo, há poucos estudos específicos sobre inflamação em tecidos orais ou faciais (Fazekas et al.<sup>7</sup>, 1990; Okiji et al.<sup>20</sup>, 1991). Conseqüentemente, pouco se sabe sobre o(s) mecanismo(s) envolvido(s) tanto no início quanto na manutenção da inflamação aguda e da dor inflamatória na região da ATM. Modelos de processos inflamatórios na região orofacial são restritos devido às dificuldades em medir os fatores inflamatórios. Dessa forma, modelos de inflamação provenientes de outras regiões do organismo têm sido utilizados, mesmo por aqueles com interesse específico nos mecanismos relacionados à região orofacial (Hargreaves et al.<sup>11</sup>, 1989; Hylden et al.<sup>15</sup>, 1991). Um modelo orofacial ideal para estudo da dor relacionada a processos inflamatórios deveria ter a vantagem de permitir o estudo da inflamação em âmbito geral, bem como os mecanismos que poderiam ser específicos aos tecidos orofaciais, assim como algumas formas de DTMs, infecções dentárias e inflamações pós-cirúrgicas. Por essa razão, Hass et al.<sup>12</sup>, (1992), desenvolveram um modelo de inflamação aguda em tecido profundo (ATM) da região orofacial de ratos, através da quantificação do extravasamento plasmático (EP) induzido pela injeção de óleo de mostarda (OM) na região articular. Além do OM várias outras substâncias são utilizadas para estudo e avaliação de drogas antiinflamatórias (Wheeler-Aceto et al.<sup>27</sup>, 1990). Em 1962, Winter et al.<sup>28</sup>, após testarem

uma variedade de materiais capazes de induzir inflamação, concluíram que o agente flogístico de escolha para testar antiinflamatórios era a Carragenina (CA), um mucopolissacarídeo derivado de algas marinhas denominadas *Chondrus*. Diferentemente do OM, a CA causa uma inflamação do tipo não-neurogênica (Louis et al.<sup>18</sup>, 1989), não é antigênica, não produz efeitos sistêmicos e proporciona um alto grau de reprodutibilidade (Winter et al.<sup>28</sup> 1962). Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi padronizar um modelo de estudo de processos inflamatórios na região da ATM de ratos utilizando a CA, bem como testar os efeitos da injeção intra-peritoneal (i.p.) de drogas antiinflamatórias sobre o EP induzido. Utilizou-se para o estudo ratos anestesiados. O sinal de inflamação selecionado como medida foi o EP do corante Azul de Evans (AE).

## MATERIAL E MÉTODOS

### Indução da inflamação

Foram utilizados ratos Wistar de 02 a 03 meses, provenientes do Centro Multidisciplinar de Bioterismo (CEMIB) da UNICAMP, pesando entre 270-370 g. Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas, em número de 05 por gaiola, sob condições constantes de temperatura, umidade e ciclos de claro/escuro de 12h, com livre acesso à comida e água (Rosland<sup>23</sup>, 1991). Os animais não foram manuseados antes dos experimentos. Os procedimentos foram realizados no período da tarde entre 13h e 17h (Labrecque et al.<sup>17</sup>, 1984). Após serem avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia (CEEA)-IB-UNICAMP, protocolo nº 135-1.

Todos os experimentos foram realizados com os animais sob anestesia geral induzida por injeção intraperitoneal de uma mistura de uretano (urethane-ethyl-carbamate – Sigma® U2500), solução a 20% dissolvida em água destilada, injetada na dose de 100 mg/kg e a-cloralose (b-anomer – Sigma® CO128) solução preparada a partir da mistura de 1 g de a-cloralose com 100 mL de água destilada, aquecida a menos de 50°C e adicionado

4 g de borato (di-sodium-tetraborate – Sigma® B9876), até a solução perder o aspecto leitoso, injetada na dose de 50 mg/kg (Hu<sup>14</sup>, 1990). Após anestesia os animais foram submetidos ao entubamento da traquéia e à canulação da veia femoral direita.

A CA (multiple κ/λ, BDH Chemicals®, UK) foi preparada como uma solução diluída em salina 0,9% em diferentes concentrações (100 µg/50 µL, 300 µg/50 µL e 450 µg/50 µL) e injetada com uma agulha calibre 30, acoplada a uma microseringa Hamilton de 50 µL através de uma cânula de polietileno PE50. Para tanto, seguimos a técnica proposta por Hass et al.<sup>12</sup> (1992). A borda pósteroinferior do arco zigomático era palpada e a agulha inserida imediatamente inferior a este ponto e avançada para frente até contatar a parede pósterolateral do côndilo. Este contato ocorria a uma profundidade aproximada de 3 mm e era confirmado pela movimentação concomitante da agulha e da mandíbula. Em seguida realizava-se uma leve aspiração para confirmar a não injeção intravascular, após isso um volume de 50 µL de uma concentração específica de CA e 50 µL do veículo (salina) eram administrados, respectivamente, na ATM esquerda e direita.

Cinquenta minutos antes da morte, os animais recebiam uma injeção do corante AE 1% (Sigma Chemical Co®; St Louis, MO – USA) (30 mg/kg) pela veia femoral direita que fora inicialmente canulada. Todos os ratos foram mortos por perfusão cardíaca com salina 0,9%, sob anestesia geral. Os tecidos da região da ATM foram dissecados tanto do lado direito quanto do lado esquerdo, em seguida pesados e congelados até a data de análise. O peso médio dos tecidos variou entre 38 ± 4 mg.

**EXPERIMENTO 01 – Estudo do tempo para análise do EP induzido por CA:** Os ratos foram divididos em 3 grupos (n = 5). Os animais receberam uma injeção de 100 µg/50 µL de CA na região periarticular do lado esquerdo e 50 µL de salina 0,9% no lado contralateral, que correspondeu ao grupo controle. O sacrifício dos animais foi realizado 60, 120 e 180 minutos após a injeção de CA, respectivamente ao grupo que pertenciam, e o corante AE foi injetado sempre 50 minutos antes da morte.

**EXPERIMENTO 02 – Estudo dose-resposta:** Os animais foram divididos em 04 grupos (n = 6) e tratados como no experimento 01, exceto que a dose resposta foi determinada injetando-se diferentes concentrações de CA (100 µg, 300 µg ou 450 µg/50 µL) ou salina na região periarticular, res-

pectivamente, na ATM direita e esquerda. Baseado nos resultados do experimento 01, que serão posteriormente apresentados, após 10 minutos da injeção de CA foi realizada a injeção do corante AE. Sessenta minutos após a injeção de CA, os animais foram mortos.

**EXPERIMENTO 03 – Estudo do efeito das drogas antiinflamatórias:** Após padronizados o tempo e a concentração de CA ideais para o estudo, analisou-se os efeitos da Dexametasona (DEXA) e do Meloxicam (MEL) sobre o EP induzido por CA 300 µg/50 µL no tempo de 60 minutos (resultados dos experimentos 01 e 02). Os ratos foram divididos em 7 grupos (n = 5), e receberam, respectivamente ao grupo que pertenciam, uma injeção intraperitoneal de diferentes doses de DEXA (2,3; 4,6 e 6,9 mg/kg) e de MEL (7, 14 e 21 mg/kg) ou salina 0,9% em um volume correspondente ao do tratamento (cerca de 0,9 mL), 2h antes da injeção periarticular de CA 300 µg/50 µL, os animais foram mortos após 60 minutos da injeção de CA. A injeção endovenosa de AE através da veia femoral canulada, foi realizada 50 minutos antes da morte.

### **Medida do extravasamento plasmático do corante azul de Evans**

O corante AE foi extraído através da imersão do tecido em 1 mL de formamida, em tubos eppendorf, mantidos à temperatura de 60°C em banho-maria por um período de 24 h (Fiorentino et al.<sup>8</sup>, 1999). A quantidade do corante AE (µg) no tecido periarticular foi determinada utilizando-se um espectrofotômetro (Anthos 2020, versão 1.2) que media a absorbância da solução de formamida (v = 620 nm). A concentração do corante AE foi então calculada por grama de tecido periarticular pesado.

### **Análise estatística**

Utilizou-se o programa estatístico Sigma-Stat. Para o EP a variável dependente foi determinada pela comparação entre o tecido periarticular que recebeu CA e o que recebeu salina do mesmo animal através da quantidade em microgramas (µg) de AE por grama (g) de tecido, e foi avaliado pelo teste de Análise de Variância (ANOVA), com valores de p < 0,05, considerados como sendo significantes. Na presença de significância, o teste de Tukey foi utilizado para identificar as diferenças. Comparação múltipla foi realizada aplicando-se o teste de Dunn.

**RESULTADOS**

Os resultados do Experimento 01 demonstraram que o EP do corante AE utilizando-se CA 100 µg/50 µL, foi estatisticamente significativa (p < 0,05) comparado ao lado contralateral que recebeu a injeção de salina, no tempo de 60 minutos, em relação aos demais tempos, como mostrado na Figura 1 e Tabela 1.

O Experimento 02 investigou o parâmetro dose-dependência. A diferença na dose de CA entre os lados tratado e controle são mostrados na Figura 2 e Tabela 2. Teste de comparação múltipla (teste de

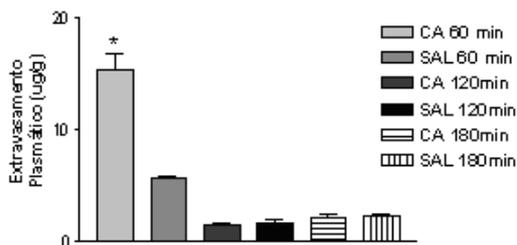


Figura 1 – EP (µg/g) induzido por CA 100 µg/50 µL, nos períodos de 60, 120 e 180 minutos e seus respectivos controles (salina 0,9%). Teste Tukey pareado (p < 0,05). Os valores representam a média ± desvio-padrão.

TABELA 1 – Valores médios do EP (µg/g) induzido por CA 100 µg/50 µL e seus respectivos desvios-padrão, nos diferentes tempos estudados. Os valores representam a média ± desvio-padrão.

Grupos	N	EP (µg/g)
CA100 µg/60 min	05	15,29 ± 3,50 *
Salina/60 min	05	5,722 ± 0,36
CA100 µg/120 min	05	1,418 ± 0,34
Salina/120 min	05	1,65 ± 0,53
CA100 µg/180 min	05	2,318 ± 0,41
Salina/180 min	05	2,24 ± 0,51

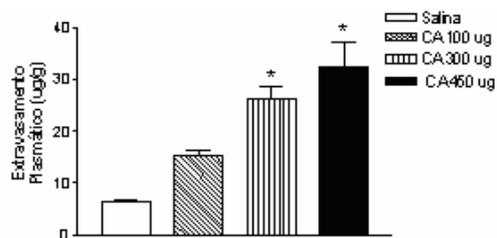


Figura 2 – Extravasamento plasmático induzido por diferentes concentrações de carragenina (100, 300 e 450 µg/50 µL) em 60 minutos. Teste de Dunn (p < 0,05).

TABELA 2 – Valores médios do EP (µg/g) induzido por CA 100, 300 e 450 µg/50 µL e salina 0,9%, juntamente com seus respectivos desvios-padrão, no tempo de 60 minutos. Os valores representam a média ± desvio-padrão.

Grupos	N	EP (µg/g)
Salina 0,9%	05	6,4 ± 0,82
CA 100 µg/50 µL	05	15,29 ± 3,13
CA 300 µg/50 µL	05	26,13 ± 5,98 *
CA 450 µg/50 µL	05	32,42 ± 4,88 *

Dunn) demonstrou que entre as concentrações de CA utilizadas, somente as de 300 e 450 µg/50 µL foram estatisticamente significantes (p < 0,05), comparadas ao controle.

O estudo farmacológico demonstrou que as drogas antiinflamatórias utilizadas somente reduziram o EP causado pela administração peri-articular de CA (300 µg/50 µL) de forma estatisticamente significativa (p < 0,05) em altas doses: MEL 14 e 21 mg/kg, dados demonstrados na Figura 3 e Tabela 3 e DEXA 4,6 e 6,9 mg/kg, dados demonstrados na Figura 4 e Tabela 4.

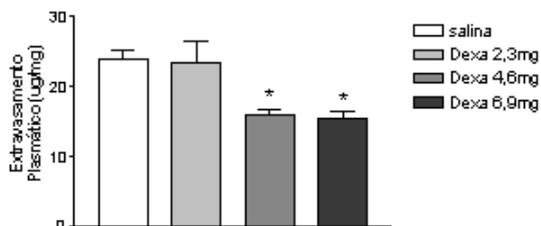


Figura 3 – Efeito da administração de diferentes doses de dexametasona (2,3; 4,6 e 6,9 mg/kg) sobre o EP induzido por CA 300 µg.

TABELA 3 – Efeito da administração intraperitoneal de diferentes doses de dexametasona sobre o EP induzido pela administração de CA (300 µg) na ATM de ratos. Dados expressos como média ± desvio-padrão.

Grupos	N	EP (µg/g)
Salina 0,9%	5	23,91 ± 3,08
DEXA 2,3 mg/kg	5	23,51 ± 6,9
DEXA 4,6 mg/kg	5	15,97 ± 1,63*
DEXA 6,9 mg/kg	5	15,56 ± 2,27*

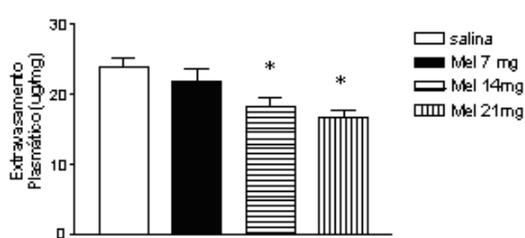


Figura 4 – Efeito da administração de diferentes doses de meloxicam (7, 14 e 21 mg/kg) sobre o EP induzido por CA 300 µg.

TABELA 4 – Efeito da administração intraperitoneal de diferentes doses de meloxicam sobre o EP induzido pela administração de CA (300 µg) na ATM de ratos. Dados expressos como média ± desvio-padrão.

Grupos	N	EP (µg/g)
Salina 0,9%	5	23,91 ± 3,08
Mel 7 mg/kg	5	21,77 ± 4,42
Mel 14 mg/kg	5	18,27 ± 2,82*
Mel 21 mg/kg	5	16,696 ± 2,16*

## DISCUSSÃO

Baseados nas medidas inflamatórias do EP, nossos achados mostram que um modelo orofacial de inflamação aguda pode ser criado através da injeção peri-articular de CA na região da ATM de ratos anestesiados. Esta área foi selecionada devido ao fato de as DTMs serem uma importante entidade clínica. As DTMs têm uma grande variedade de fatores etiológicos, dos quais um deles relaciona-se a processos inflamatórios. Estes tecidos são inervados pelo nervo trigêmeo, que também fornece inervação sensorial às estruturas dentais e orais, de forma que este modelo tem relevância a estudos odontológicos. Acrescenta-se a isso o fato de que a inflamação na ATM de um lado poderia ser comparado ao lado contralateral não inflamado, o que possibilita que o animal seja controle de si próprio.

Numerosos agentes são utilizados para induzir inflamação em ratos, incluindo óleo de mostarda, formalina, ácido acético, fator de ativação plaquetária e carragenina (Wheeler-Aceto et al.<sup>27</sup>, 1990). A CA induz um EP do tipo não-neurogênico (Louis et al.<sup>18</sup>, 1989). Apesar da injeção de CA na ATM de ratos não ser relatada na literatura, sua administração em tecidos superficiais, como a pata de ratos (Garcia-Leme et al.<sup>9</sup>, 1973; Zanin & Ferreira<sup>29</sup>, 1978), resulta em um EP cujo pico máximo é atingido cerca de 60 minutos após a injeção. Nossos resultados demonstram que a injeção de CA em tecido orofacial profundo causa EP cujo pico também ocorre após 60 minutos da injeção de CA 100 µg/50 µL, o que corrobora resultados da literatura em tecidos superficiais.

Injeções de CA 1% em tecidos superficiais e profundos podem causar uma reação inflamatória (Gardner<sup>10</sup>, 1960; Doherty & Robinson<sup>3</sup>, 1975; Zanin & Ferreira<sup>29</sup>, 1978; Nantel et al.<sup>19</sup>, 1999). A CA tem características específicas como um agente flogístico; não é antigênica, não causa efeitos sistêmicos e tem um alto grau de reprodutividade. Além do mais, Winter et al.<sup>28</sup> (1962), relataram que doses únicas de antiinflamatórios eram suficientes para minimizar a inflamação causada por CA, e Otternes & Moore<sup>22</sup> (1988) citaram que as doses de antiinflamatórios não esteroidais requeridas para inibir o edema de pata induzido por CA têm se correlacionado bem com as doses clinicamente úteis no homem. Julgamos que isto poderia simplificar procedimentos experimentais, por fornecer reprodutividade em um menor curso de tempo para as análises.

Apesar do EP induzido pela injeção de CA 100 µg/50 µL ter sido significante comparado ao seu respectivo controle (salina 0,9%), análises de comparação múltiplas (teste de Dunn) entre as diferentes concentrações utilizadas (100, 300 e 450 µg/50 µL) mostraram que somente as concentrações de 300 e 450 µg são estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) em relação ao controle. As concentrações de 300 e 450 µg são diferentes à de 100 µg, porém não diferem entre si. A concentração de 300 µg/50 µL foi selecionada para o estudo das drogas antiinflamatórias, pelo fato de ser a menor concentração a diferir do controle, pela análise de comparação múltipla. Isto pode ser explicado pelo alto desvio padrão, que poderia estar relacionado à dificuldade técnica de administrar substâncias na região da ATM de ratos. Dificuldade esta também relatada por Fiorentino et al.<sup>8</sup> (1999).

O acesso à ATM de ratos é restrita tanto pelo pequeno tamanho da região quanto por sua parcial obstrução pelo arco zigomático, o que pode resultar em uma variação do local da punção da agulha entre os experimentos. Esta limitação poderia explicar a variabilidade encontrada no presente estudo, particularmente, com relação à magnitude do EP na região da ATM.

O pré-tratamento com DEXA na dose de 2,3 mg/kg não foi capaz de reduzir o EP induzido pela injeção de 300 µg/50 µL do agente flogístico, ou seja, CA 0,6% no tempo de 60 minutos. Apesar de usarmos uma concentração dez vezes menor, nossos resultados corroboram aqueles obtidos em estudos prévios (Swift et al.<sup>24</sup>, 1998), nos quais a DEXA na dose de 3 mg/kg não foi eficaz para minimizar a liberação de PGE2 no processo inflamatório induzido pela injeção de CA 6% na ATM de coelhos. Contudo, quando utilizamos doses mais altas (4,6 e 6,9 mg/kg), esta droga pôde reduzir o EP induzido pela CA, comparado ao pré-tratamento com o controle salina 0,9%.

O pré-tratamento com MEL na dose de 7 mg/kg, indicada para o estudo dos efeitos deste antiinflamatório em ratos (Engelhardt et al.<sup>6</sup>, 1995), não reduziu o EP induzido pela injeção de 300 µg/50 µL de CA, no tempo de 60 minutos. Contudo, quando doses mais altas (14 e 21 mg/kg) foram utilizadas, o EP foi significativamente diminuído comparado ao controle (salina 0,9%).

O presente trabalho demonstrou que tanto antiinflamatórios esteroidais (DEXA) quanto não esteroidais (MEL) minimizam o EP induzido por CA em tecidos orofaciais profundos, o que havia sido demonstrado somente em tecidos superfi-

ciais (Vinegar et al.<sup>26</sup>, 1976; Zanin & Ferreira<sup>29</sup>, 1978; Henriques et al.<sup>13</sup>, 1987; Donnerer et al.<sup>4</sup>, 1991; Nantel<sup>19</sup>, 1999; Amann & Schuligou<sup>2</sup>, 2000). Mas, em ambos os casos, os agentes terapêuticos somente foram eficazes em doses duas vezes mais altas do que as habitualmente utilizadas.

A maioria dos anti-inflamatórios não é seletiva para a cicloxigenase-1 (COX-1) e para a cicloxigenase-2 (COX-2) (Insel<sup>16</sup>, 1995). Contudo, o MEL, é três vezes mais seletivo para a COX-2 e também não interfere com a produção de prostaglandinas envolvidas em processos fisiológicos, que regulam a atividade celular normal, dessa forma o MEL causa menos efeitos colaterais (Vane et al.<sup>25</sup>, 1995).

Por outro lado, os corticosteróides são drogas anti-inflamatórias mais eficazes melhores e inibem de uma maneira não seletiva a reação inflamatória, contudo, os efeitos colaterais por eles causados, limitam o seu uso. A DEXA inibe a indução de lipocortina-1, COX-2, iNOS e citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ ), que são importantes na reação inflamatória (Vane et al.<sup>25</sup>, 1995).

Porém, os efeitos dos anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais, utilizados neste modelo experimental são similares, o que nos permite sugerir uma predominância do efeito inibidor da COX-2 pela DEXA, e que as prostaglandinas derivadas da COX-2 estão envolvidas no EP induzido pela administração de CA na ATM de ratos, o que corrobora estudos clínicos demonstrando um importante papel das prostaglandinas em quadros de DTMs (Quinn et al.<sup>22</sup>, 1990) e que a prescrição de anti-inflamatórios é uma terapêutica eficaz em promover analgesia em pacientes portadores de DTMs relacionadas à processos inflamatórios (Ekberg et al.<sup>5</sup>, 1996).

Apesar da alta incidência de condições dolorosas da ATM estarem associadas a processos inflamatórios na região, ainda há pouca concordância com bases científicas com relação ao método de tratamento mais adequado para estes casos. A principal causa do limitado conhecimento sobre os mediadores químicos envolvidos nestas condições é a não existência de modelos experimentais adequados para o estudo destas patologias.

Nossos resultados evidenciam a participação das prostaglandinas nos processos inflamatórios induzidos por CA, demonstrando que o modelo utilizado por nós pode ser indicado para elucidar os mecanismos neuroquímicos envolvidos nos processos inflamatórios de tecidos profundos como a ATM, bem como para indicar tratamentos mais adequados envolvendo antagonistas específicos dos mediadores químicos presentes em casos de DTMs.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alder ME, et al. Magnetic resonance spectroscopy of inflammation associated with the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(4):515-32.
2. Amman R, Schuligou R. Inhibition of carrageenan-induced edema by indomethacin or sodium salicylate does not prevent the increase of nerve growth factor in the rat hind paw. *Neurosci Lett.* 2000;3(278):173-6.
3. Doherty NS, Robinson BV. The inflammatory response to carrageenan. *J Pharm Pharmacol.* 1975; 27:701-3.
4. Donnerer J, Amann R, Lembeck F. Neurogenic and non-neurogenic inflammation in the rat paw following chemical sympathectomy. *Neuroscience.* 1991;45(3):761-5.
5. Ekberg EC, Koop S, Akerman S. Diclofenac sodium as an alternative treatment of temporomandibular joint pain. *Acta Odontol Scand.* 1996;54(3):154-9.
6. 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. *Inflamm Res.* 1995;44: 423-33.
7. Fazekas A, Vindisch K, Posch E, Gyorfí A. Experimentally-induced neurogenic inflammation in the rat oral mucosa. *J Periodont Res.* 1990;25: 276-82.
8. Fiorentino PM, Cairns BE, Hu JW. Development of inflammation after application of mustard oil or glutamate to the rat temporomandibular joint. *Archs Oral Biol.* 1999;44(1):27-32.
9. Garcia-Leme J, Hamamura L, Leite MP Rocha e Silva M. Pharmacological analyses of the acute inflammatory process induced in the rat's paw by local injection of carrageenin and by heating. *Br J Pharmacol.* 1973;48:88-96.
10. Gardner DL. Production of arthritis in the rabbit by the local injection of the mucopolysaccharide carageenin. *Ann Rheum Dis.* 1960;19:369-76.
11. Hargreaves KM, Costello AH, Joris JL. Release from inflamed tissue of a substance with properties similar to corticotropin-releasing factor. *Neuroendocrinology.* 1989;49:476-82.
12. Hass DA, et al. Development of an orofacial model of acute inflammation in the rat. *Archs Oral Biol.* 1992;37(5):417-22.
13. Henriques MGMO, et al. Mouse paw edema, a new model for inflammation? *Brazilian J Med Bio Res.* 1987;20:243-9.
14. Hu JW. Response properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in the rat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) related to cutaneous and deep craniofacial afferent stimulation and modulation by diffuse noxious inhibitory controls. *Pain.* 1990;41(3):331-45.
15. Hylden JLK, Thomas DA, Iadarola MJ, Nahin RL, Dubner R. Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanisms. *Eur J Pharmacology.* 1991;194:135-43.

16. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman A, Goodman LS. The pharmacology basis of therapeutic. 9<sup>a</sup> ed. New York: MacGraw-Hill; 1995. p.617-56.
17. Labrecque G, Doré FM, Bélanger PM, Carter V. Cronobiological study of plasma exudation in carrageenan-paw oedema in the rat. Agents and Actions. 1984;14(5/6):719-21.
18. Louis SM, Johnstone D, Russell NJW, Jamieson A, Dockray GJ. Antibodies to calcitonin-gene related peptide reduce inflammation induced by topical mustard oil but not that due to carrageenin in the rat. Neuroscience Letters. 1989;102:257-60.
19. Nantel F, et al. Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. Br J Pharmacology. 1999;128:853-9.
20. Okiji T, Morita I, Sunada I, Murota S. The role of leukotriene B4 in neutrophil infiltration in experimentally-induced inflammation of rat tooth pulp. J Dent Res. 1991;70:34-7.
21. Otterness IG, Moore PF. Carrageenan foot edema test. Meth. Enzym. 1988;162:320-7.
22. Quinn JH, Bazan NG. Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg. 1990;48(9):968-71.
23. Rosland JH. The formalin test in mice: the influence of ambient temperature. Pain 1991;45(2):211-6.
24. Swift JQ, Roszkowski MT, Alton T, Hargreaves KM. Effect of intra-articular versus systemic anti-inflammatory drugs in a rabbit model of temporomandibular joint inflammation. J Oral Maxillofac Surg. 1998;56:1288-95.
25. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. Inflamm Res. 1995;44(1):1-10.
26. Vinegar R, Truax JF, Selph JL. Quantitative studies of the pathway to acute carrageenan inflammation. Federation Proc. 1976;35(13):2447-57.
27. Wheller-Aceto H, Porreca F, Cowan A. The rat paw formalin test; comparison of noxious agents. Pain. 1990;40(2):229-38.
28. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antinflammatory Drugs. Proc Soc Exp Bio Med. 1962;111:544-7.
29. Zanin MT, Ferreira SH. Relationship between Oedema and Plasma Exudation in Rat Paw Carrageenin Inflammation. Agents and Actions. 1978;8/6:606-9.

Recebido para publicação em: 20/05/2005; aceito em: 16/09/2005.

**Endereço para correspondência:**

DANIELA BOLETA-CERANTO  
Trav. Levi Ireno Gonçalves, 69  
CEP 85807-716, Cascavel, PR, Brasil