



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



FRANCO ARSATI

*Efeito do meloxicam sobre o extravasamento
plasmático induzido pelo Óleo de Mostarda na
ATM de ratos*

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade Estadual
de Campinas, para obtenção do título
de Mestre em Odontologia, área de
concentração em Fisiologia Oral.

Piracicaba

-1999-



02003118



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



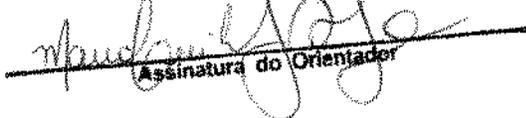
FRANCO ARSATI

*Efeito do meloxicam sobre o extravasamento
plasmático induzido pelo Óleo de Mostarda na
ATM de ratos*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Fisiologia Oral.

Este exemplar foi devidamente corrigido,
de acordo com a Resolução CCPG-036/83

CPG, 01/03/2000


Assinatura do Orientador

ORIENTADOR: PROF^a. DR^a. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga

Comissão Examinadora:

Prof^a Dr^a. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga

Prof^a. Dr^a. Claudia Herrera Tambeli

Prof. Dr. Carlos Amilcar Parada

Piracicaba

-1999-

UNIDADE	OC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	Ar 71e
V.	Ex.
TOMBO 85/	41582
PROC.	270/00
C	<input type="checkbox"/>
	<input checked="" type="checkbox"/>
PRECIB	R\$ 11,00
DATA	19-03-00
N.º CPD	

CM-00142361-2

Ficha Catalográfica

A71e Arsati, Franco.
 Efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático induzido pelo óleo de mostarda na ATM de ratos. / Franco Arsati. --del s. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 1999.
 67f. : il.

Orientador : Profa. Dra. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga.

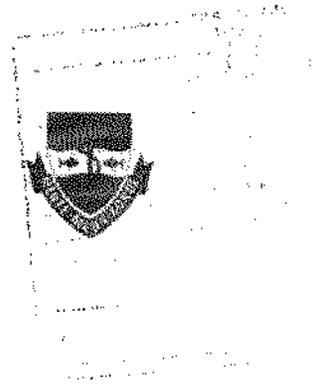
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Articulação temporomandibular. 2. Agentes antiinflamatórios. I. Veiga, Maria Cecília Ferraz de Arruda. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba / UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 15 de Dezembro de 1999, considerou o candidato FRANCO ARSATI aprovado.

1. Profa. Dra. MARIA CECILIA FERRAZ ARRUDA VEIGA

Handwritten signature of Maria Cecilia Ferraz Arruda Veiga in black ink.

2. Prof. Dr. CARLOS AMILCAR PARADA

Handwritten signature of Carlos Amílcar Parada in black ink.

3. Profa. Dra. CLAUDIA HERRERA TABELI

Handwritten signature of Claudia Herrera Tambeli in black ink.

Dedico este trabalho aos meus avós, Fausto e Maria Lúcia, que não tiveram tempo de compartilhar comigo essa importante conquista. Vocês sempre estarão comigo.....,

À minha filha Bruna que me dá forças para lutar sempre, desistir nunca,

Aos meus pais Giovanni e Eliza, pelo apoio marcante incansável incentivo de todos os dias. Vocês são uma dádiva em minha vida,

Ao meu irmão Giuliano que tanto estimo.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Dra Maria Cecília de Arruda Veiga, pelos conselhos, paciência, orientação, apoio, advertências e demonstração de otimismo perante a vida.

Aos Profs. Drs. Eduardo Dias de Andrade, Claudia Herrera Tambeli, Cinthia Pereira Machado Tabchoury e Carlos Amilcar Parada, pela colaboração e apoio.

À Prof^ª Fernanda Klein Marcondes pelo apoio dado.

Ao magnífico Reitor da UNICAMP, Prof. Dr. Hermano de Medeiros Ferreira Tavares.

Ao Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum.

À Prof^a Dra Altair Antoninha Del Bel Cury, Coordenadora Geral do Curso de Pós - Graduação da FOP – UNICAMP.

À Prof^a . Dra. Glaucia M. Bovi Ambroso, pela contribuição na realização da análise estatística do presente trabalho.

À minha namorada Senhorita Mônica Marinho, pelo apoio, carinho e companheirismo.

À Senhora Shirley Rosana Sbravatti Moreto. Sua presença torna nossas vidas mais fácil.

Às secretárias da pós – graduação, Senhorita Érica Alessandra Pinho e Senhora Sônia Lordello Arthur, pela ajuda e boa vontade.

À Heloísa Maria Ceccoti, pela orientação na elaboração da tese e revisão das referências bibliográficas.

Ao Senhor Carlos Alberto Feliciano, pelo companheirismo, amizade e auxílio técnico.

À Senhorita Cibele Cristina Rodrigues, pela ajuda e alegria que nos fornecia.

À Senhorita Kelly Roberta Cunha, pela simpatia e boa vontade.

Ao grande amigo Celso, pelo incentivo, ajuda e companheirismo.

À amiga Renata Cavenaghi Roveroni, pelas dificuldades que superamos juntos no laboratório.

Aos amigos Júlio, Godofredo, Deise, Ana Maria e Elizabeth, pelos bons momentos que passamos durante o curso.

A todos aqueles que direta ou indiretamente possibilitaram a realização deste trabalho.

À CAPES pelo apoio financeiro concedido.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	01
Lista de figuras.....	02
Lista de tabelas.....	04
RESUMO.....	08
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. Inflamação.....	14
2.1.1 Definição.....	14
2.1.2 Fenômenos vasculares e celulares da inflamação aguda.....	15
2.1.3 Inflamação e dor.....	21
2.1.4 Mediadores inflamatórios e as DTMs.....	25
2.1.5 OM e inflamação neurogênica.....	27
2.2. Mecanismo de ação das drogas antiinflamatórias.....	30
2.3. Meloxicam.....	32
2.3.1 Perfil farmacocinético.....	32
2.3.2 Ações farmacológicas.....	34
2.3.3 Tolerabilidade gastrointestinal.....	36
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	37
3.1. Preparo cirúrgico e indução de inflamação.....	37

3.2. Averiguação da inflamação induzida pelo OM nas concentrações de 20%, 2,5% e 0,5%.....	38
3.3. Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM a 20%.....	38
3.4. Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM na concentração de 2,5%.....	39
3.5. Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM na concentração de 0,5%.....	40
3.6. Cálculo do extravasamento plasmático.....	41
3.7. Drogas utilizadas.....	41
3.8. Análise Estatística.....	42
4. RESULTADOS.....	43
4.1. Efeito do meloxicam sobre EP induzido pelo OM a 20%.....	43
4.2. Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM a 2,5%.....	45
4.3. Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM a 0,5%.....	47
5. DISCUSSÃO.....	49
6. CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
APÊNDICE.....	63

Lista de Abreviaturas

adm – administração
AINE – antiinflamatório não esteróide
AINEs – antiinflamatórios não esteróides
ATM – articulação temporomandibular
ATMs – articulações temporomandibulares
C3, C5 – proteínas do sistema complemento
CGRP – peptídeo relacionado com o gene da calcitonina
ctr – contralateral
Cmax – concentração plasmática máxima
COX – enzima ciclooxigenase
DCM – disfunção crânio mandibular
DCMs – disfunção crânio mandibulares
DTMs – disfunções temporomandibulares
DTM – disfunção temporomandibular
EP – extravasamento plasmático
FAP – fator de ativação plaquetária
FCN – fator de crescimento neuronal
FNT- α - fator de necrose tumoral α
HETE – ácido hidroxieicosatetraenóico
HPETE – derivados hidroperóxidos
IL-1 – interleocina 1
IL-8 – interleocina 8
IP – intraperitoneal
ips – ipsilateral
LB₄ – leucotriano B₄
mel - meloxicam
OM – óleo de mostarda
ON – óxido nítrico
PGD₂ – prostaglandina D₂
PGE₂ – prostaglandina E₂
PGF₂ α - prostaglandina F₂ α
PGI₂ – prostaciclina
PGs - prostaglandinas
SP – substância P
TXA₂ – tromboxano A₂
t_{1/2} - meia vida plasmática

Lista de Figuras

FIGURA 1	Metabólitos do ácido aracdônico durante a inflamação.....	22
FIGURA 2	Produção de prostaglandinas em condições normais e durante a inflamação.....	23
FIGURA 3	Resumo das interações entre células imunológicas, alguns mediadores químicos e fibras nervosas sensoriais (nociceptor) durante a inflamação.....	24
FIGURA 4	Extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 20%.....	43
FIGURA 5	Efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 20%.....	45
FIGURA 6	Efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 2,5%.....	46

FIGURA 7

Efeito do meloxicam sobre o extravasamento
plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido
pelo OM a 0,5%.....48

Lista de Tabelas

TABELA 1	Valores médios do extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 20% e os seus respectivos desvios - padrão.....44
TABELA 2	Comparação do efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 20%. Os valores representam a média \pm desvio - padrão.....44
TABELA 3	Valores médios do extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 2,5% e os seus respectivos desvios - padrão.....46
TABELA 4	Comparação do efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 2,5%. Os valores representam a média \pm desvio - padrão.....47
TABELA 5	Valores médios do extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 0,5% e os seus respectivos desvios - padrão.....47

TABELA 6	Comparação do efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 0,5%. Os valores representam a média \pm desvio - padrão.....48
TABELA 7	Valores individuais do extravasamento plasmático induzido pelo OM a 20%.....63
TABELA 8	Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam salina duas horas antes da indução da inflamação com OM a 20%.....63
TABELA 9	Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 8 mg/kg duas horas antes da indução da inflamação com OM a 20%.....64
TABELA 10	Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 22 mg/kg duas horas antes da indução da inflamação com OM a 20%.....64

TABELA 11	Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam salina duas horas antes da indução da inflamação com OM a 2,5%.....65
TABELA 12	Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 22 mg/kg duas horas antes da indução da inflamação com OM a 2,5%.....65
TABELA 13	Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam salina duas horas antes da indução da inflamação com OM a 0,5%.....66
TABELA 14	Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 22 mg/kg duas horas antes da inflamação com OM a 0,5%.....66

TABELA 15

Valores individuais do extravasamento
plasmático dos animais que receberam
meloxicam na dose de 15 mg/kg duas horas
antes da inflamação com OM a 0,5%.....67

RESUMO

Estudos têm demonstrado que aproximadamente 20 a 30% da população adulta irá sofrer algum tipo de disfunção temporomandibular (DTM). Entretanto pouco se sabe a respeito dos mecanismos envolvidos com a inflamação e com a dor inflamatória que acompanham as DTMs. Em vista disso, HASS et al. (1992) desenvolveram um modelo específico para o estudo do processo inflamatório agudo em ATM de ratos. Os autores demonstraram que a administração intra-articular do agente inflamatório e estimulante de fibra - C, Óleo de Mostarda (OM), induz um extravasamento plasmático (EP) quantificável na articulação temporomandibular. Entretanto não se conhece a contribuição dos metabólitos do ácido araquidônico no EP induzido pelo OM nesse modelo experimental de inflamação. Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi o de testar o efeito da administração intraperitoneal (IP) do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM. A inflamação foi induzida, em três grupos de ratos anestesiados, através da administração de 20µl de OM nas concentrações de 20%, 2,5% e 0,5%, respectivamente. Para quantificar o EP, foi utilizado a técnica do corante azul de Evans. O antiinflamatório meloxicam ou salina (controle), foram administrados sistemicamente (IP) 2 h antes da administração do OM. O meloxicam na dose de 22 mg/kg foi ineficaz em reduzir o EP induzido pelo OM nas concentrações de 20 e 2,5%. Entretanto, quando a inflamação foi induzida pelo OM a 0,5% e o meloxicam administrado na dose de 22 mg/kg, houve uma significativa ($p < 0,05$) redução do EP (média \pm desvio padrão, 27,85 \pm 3,94) comparado com o grupo controle (43,21 \pm 4,84).

padrão, $27,85 \pm 3,94$) comparado com o grupo controle ($43,21 \pm 4,84$). Os resultados obtidos demonstram que: 1) O OM nas concentrações de 20 e 2,5% não deve ser utilizado para o estudo de antiinflamatórios nesse modelo experimental de inflamação, sendo que a concentração de 0,5% é mais apropriada para tal objetivo. 2) As prostaglandinas estão envolvidas na inflamação neurogênica induzida pelo OM.

ABSTRACT

Little is known about the mechanism(s) involved in both initiation and maintenance of inflammation and inflammation - related pain within the temporomandibular joint (TMJ). Thus, HASS et al. (1992), developed an orofacial model of acute inflammation in the rat. They showed that application of the small fiber excitant and inflammatory irritant mustard oil (MO) to the temporomandibular joint (TMJ) induces plasma protein extravasation. However, relatively little is known about the contribution of eicosanoids (prostaglandins) to the plasma protein extravasation induced by MO. The purpose of this study was to test the effect of intraperitoneal (IP) administration of meloxicam on the plasma protein extravasation induced by MO. Inflammation was induced, in three individual groups, by the intra-articular administration of 20 μ l of 20%, 2,5% and 0,5% MO, respectively. Plasma protein extravasation was measured by the Evans blue method. Meloxicam or saline (control) were given (IP) 2 hours before the administration of MO. Even in high dose (22 mg/kg), meloxicam did not have inhibitory effect on the protein plasma extravasation induced by 20% and 2,5% MO. On the other hand, when the inflammation was induced by 0,5% MO, the pretreatment with meloxicam induced a significant ($p < 0,05$) reduction in the plasma protein extravasation (mean \pm S.E.M; 27,85 \pm 3,94) compared with the control (43,21 \pm 4,84). These results demonstrated that 1) 0,5% MO is more appropriate than 20% or 2,5% to the study of anti-inflammatory drugs in

this model of inflammation and that 2) prostaglands are involved in the MO-induced protein plasma extravasation.

1 - INTRODUÇÃO

Tem sido demonstrado que aproximadamente 32% de todos os adultos irão sofrer algum tipo de Disfunção Crânio Mandibular (DCM) ao longo de suas vidas (Alder et al., 1992). O que é mais importante, em 70% dos casos a dor está associada com as DCMs. Essas Disfunções são constituídas pelas desordens dos músculos mastigatórios e pelas desordens das articulações temporomandibulares (DTMs).

Desarranjos internos entre disco e côndilo, artrites degenerativas (osteoartrite), injúrias traumáticas (agudas e crônicas), e a artrite reumatóide são manifestações comuns das DTMs. Entretanto, pouco se conhece a respeito do processo inflamatório e da dor inflamatória associada com as DTMs.

Em vista disso, HASS et al. (1992) desenvolveram um modelo experimental específico para o estudo do processo inflamatório agudo nas ATMs. Para tanto, os autores utilizaram - se do agente irritante Óleo de Mostarda (OM), um agente inflamatório que, além de induzir o extravasamento plasmático neurogênico e a infiltração de neutrófilos polimorfonucleares, estimula as fibras - C.

A técnica consistiu da administração de diferentes volumes em diferentes tempos de OM a 20% em uma das ATMs de ratos anestesiados seguida da administração endovenosa do corante azul de Evans. Após 10 minutos da administração de azul de Evans, os animais eram sacrificados e os tecidos periarticulares de ambas as ATMs eram dissecados para análises espectrofotométricas já que o corante azul de Evans tem a

propriedade de se ligar às proteínas plasmáticas identificando possíveis regiões de extravasamento plasmático/edema característicos de um processo inflamatório agudo. Com esse trabalho os autores concluíram que o pico da resposta inflamatória ocorria 30 minutos após a administração de 30 µl de OM a 20%.

Estudos têm demonstrado um papel importante dos antiinflamatórios como coadjuvante no tratamento das DTMs, principalmente nas fases iniciais, em que o alívio da dor é de primordial importância para o bem-estar do paciente, além de possibilitar os tratamentos subsequentes mais específicos (análise oclusal, desgastes oclusais, instalações de placas oclusais, fisioterapia, administração intra-articular de corticóides).

No entanto, ainda não é conhecido na literatura nenhum trabalho que relacione o efeito de antiinflamatórios nesse modelo experimental de inflamação. Sendo assim, propusemo-nos nesse trabalho, verificar o efeito da administração sistêmica (IP) do meloxicam, um antiinflamatório não esteróide e inibidor seletivo da COX - 2, sobre o extravasamento plasmático induzido pelo OM na ATM de ratos anestesiados.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 – Inflamação

2.1.1 – Definição

A inflamação é uma reação de componentes hormonais e celulares a uma agressão, com o objetivo de destruir, neutralizar ou inibir a ação de um agente lesivo e reparar o dano produzido. COTRAN et al. (1996), afirmam que a inflamação é um processo importante na proteção do hospedeiro e a definem como uma resposta do tecido vivo vascularizado a uma agressão local com a função de destruir, diluir, ou imobilizar o agente agressor deflagrando com o tempo, uma série de acontecimentos que, tanto quanto possível, curam e reconstituem o tecido lesado.

É considerada essencialmente como uma resposta de defesa do organismo, geralmente localizada, transitória e autolimitada. Após seu desencadeamento, determinado por algum estímulo lesivo, observa-se uma fase inicial denominada de fase aguda, de duração relativamente curta, perdurando por alguns minutos, várias horas ou por um ou dois dias podendo, após esse período, evoluir para um processo crônico caso o agente lesivo não seja eliminado.

De forma geral, a inflamação aguda é estereotipada ou seja, obedece a um padrão semelhante independentemente da natureza do estímulo. Durante seu desenvolvimento ocorrem fenômenos vasculares e celulares que levam ao surgimento dos quatro sinais cardeais da inflamação: calor, rubor (eritema), tumor (edema) e dor, descritos por

Cornelius Celsus no início do século. Mais tarde foi introduzido, como o quinto sinal, a perda da função do tecido ou órgão lesado.

2.1.2 - Fenômenos vasculares e celulares da inflamação aguda

A primeira resposta dos tecidos à agressão é uma vasoconstrição transitória das arteríolas seguida da vasodilatação o que leva ao aumento do fluxo sanguíneo, a marca registrada das alterações hemodinâmicas iniciais na inflamação aguda e a causa do calor e rubor. Nesse estágio, o aumento do volume de sangue nos vasos dilatados pode resultar em aumentos suficientes da pressão hidrostática local que podem determinar uma transitória exsudação de líquido pobre em proteína no interstício. O passo seguinte, é a diminuição do fluxo sanguíneo, fenômeno este denominado "estase" e causado pelo aumento da permeabilidade vascular que permite o extravasamento de fluidos e proteínas plasmáticas pelo endotélio vascular caracterizando a formação do exsudato inflamatório (tumor/edema).

Conforme CASLEY-SMITH (1985), em todos os tipos de inflamação, o exsudato é removido da área injuriada através dos vasos linfáticos por aceleração da função linfática normal. No entanto, quando a taxa de formação de exsudato em pequenos vasos sanguíneos excede a capacidade dos linfáticos de removê-los dos espaços extracelulares, a resultante final seria a formação de edema local (tumor).

Entretanto, essas alterações vasculares não ocorrem pelo acaso. Elas são mediadas por uma série de substâncias químicas liberadas no local da agressão, que recebem o nome de mediadores químicos da inflamação.

Dentre eles, o grupo das aminas vasoativas (histamina e serotonina), a substância P (SP), a bradicinina, C₃ e C₅, os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ e o fator de ativação plaquetária (FAP), são os maiores responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular enquanto que o fenômeno da vasodilatação é o resultado da interação de outros mediadores químicos sobre o endotélio vascular como as prostaglandinas, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e o óxido nítrico (ON) (COTRAN et al., 1996; DRAY¹⁰, 1995).

Prostaglandinas e leucotrienos são metabólitos do ácido araquidônico, um ácido graxo constituinte das membranas celulares o qual é liberado através de fosfolipases celulares quando ativadas por estímulos mecânicos, químicos e físicos ou por mediadores inflamatórios. Uma vez liberado, o ácido araquidônico pode ser metabolizado por duas enzimas: ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase. A ação da COX transforma rapidamente o ácido araquidônico em endoperóxido de prostaglandina, o qual é transformado enzimaticamente em PGH₂. Esse metabólito é então transformado enzimaticamente em três produtos: tromboxano A₂ (TXA₂), um potente agregante plaquetário e vasoconstritor sanguíneo, encontrado principalmente nas plaquetas; prostaciclina (PGI₂), um potente inibidor da agregação plaquetária e vasodilatador encontrado principalmente nas paredes dos vasos; além das prostaglandinas mais estáveis, PGE₂, PGF_{2α} e PGD₂. Cada um desses estágios é realizado por enzimas específicas presentes dentro de cada célula-alvo (tromboxane sintetase, prostaciclina sintetase).

Já a via da lipoxigenase, transforma o ácido araquidônico em derivados hidroperóxidos (HPETE); 12-HPETE nas plaquetas e 5-HPETE e 15-HPETE nos leucócitos. O 5-HPETE pode sofrer uma

peroxidação e se transformar em ácido hidroxicicosatetraenóico (HETE). O 5-HPETE origina os leucotrienos C₄, D₄, E₄ e B₄. Dessa maneira, a PGE₂ e a PGI₂ são os mediadores mais importantes da vasodilatação inflamatória agindo diretamente sobre o endotélio vascular ou acentuando os efeitos de outros mediadores. Os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ induzem intensa vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular, especialmente nas vênulas. A ativação dos metabólitos do ácido aracdônico e suas influências sobre o processo inflamatório, estão esquematizados na figura 1.

Segundo VANE & BOTTING (1995), existem duas isoformas de ciclooxigenase; a COX-1 e a COX-2. A primeira é denominada de "enzima constitutiva" por ser encontrada normalmente em tecidos e células como as plaquetas, endotélio vascular, mucosa estomacal e rins sendo que, a sua ativação resulta na liberação de tromboxano A₂, PGI₂ ou PGE₂ os quais exercem efeitos fisiológicos nos tecidos e órgãos em que são liberados. Por exemplo, a produção e liberação de PGE₂ na mucosa gástrica possui um efeito citoprotetor contra a acidez do meio. Em compensação, a COX-2 não é encontrada normalmente nos tecidos, porém, durante o processo inflamatório, sua formação é rapidamente induzida em fibroblastos e outras células pela ação da interleucina-1 (um mediador inflamatório liberado de macrófagos durante a inflamação), lipossacarídeos bacterianos e fatores de crescimento. A resultante final da formação da COX-2 é a liberação de prostaglandinas que, nessas condições agem como mediadores inflamatórios (FIG.2).

Drogas antiinflamatórias não esteróides tradicionais como a aspirina e indometacina, inibem tanto a COX-2 como a COX-1, o que explica tanto seus efeito antiinflamatórios como seus efeitos lesivos sobre

a mucosa gástrica (sangramento e úlceras). A descoberta da COX-2 levou ao desenvolvimento de drogas antiinflamatórias com maior afinidade a essa enzima com o objetivo de amenizar os efeitos colaterais e potencializar os efeitos antiinflamatórios de tais drogas (FIG. 2).

As aminas vasoativas são representadas pela histamina e pela serotonina (5-HT) e acredita-se serem os mediadores da fase ativa imediata do aumento da permeabilidade (COTRAN et al., 1996). São encontradas pré-formadas em mastócitos e plaquetas sendo liberados dos mesmos após a ação de um agente lesivo ou pela ação de outros mediadores (FIG.3).

C₃ e C₅ são substâncias originadas da ativação do sistema complemento por microorganismos ou por outras substâncias formadas após à agressão tecidual como a trombina e plasmina. Aumentam a permeabilidade vascular por liberarem histamina e 5-HT de mastócitos e plaquetas (COTRAN et al., 1996).

O FAP é um lipídeo formado rapidamente em mastócitos/basófilos, neutrófilos, monócitos/macrófagos, plaquetas e células endoteliais, após a estimulação celular. Aumenta a permeabilidade vascular por agir diretamente sobre o endotélio e por estimular a síntese, por parte dos leucócitos e outras células, de outros mediadores, particularmente as prostaglandinas e os leucotrienos (COTRAN et al., 1996).

A bradicinina é um peptídeo formado a partir de uma cascata de reações subsequentes da ativação do fator VII do sistema intrínseco da coagulação. O fator VII ativado converte a pré-caliceína plasmática numa forma proteolítica ativa, a enzima caliceína. Essa, por sua vez, atua sobre o cininogênio plasmático convertendo-o em bradicinina.

Segundo DRAY (1995), os efeitos inflamatórios da bradicinina incluem aumento da permeabilidade vascular por provocar contração das células endoteliais, liberação de prostaglandinas, citocinas e radicais livres de uma variedade de células, além de induzirem a degranulação de mastócitos com conseqüente liberação de serotonina e histamina (FIG. 3).

A SP e o CGRP são neuropeptídeos constitutivos de fibras nervosas sensoriais, e a sua produção é regulada pelo fator de crescimento neuronal (FCN), uma substância normalmente liberada pelos tecidos que contituem os campos receptivos de tais fibras, por fibroblastos e pelas células de Shwann (DRAY, 1995). Entretanto, durante a inflamação, mediadores inflamatórios oriundos de macrófagos (interleucina 1- β e fator de necrose tumoral), induzem uma maior produção e liberação de FCN ao redor dos neurônios sensoriais. Nessas circunstâncias, o FCN provoca um aumento na produção dos neuropeptídeos SP e CGRP que passam a exercer efeitos pró-inflamatórios. Assim, CGRP produzirá vasodilatação local enquanto que a SP aumenta a permeabilidade vascular além de induzir degranulação de mastócitos (FIG.3).

Quando a contribuição desses neuropeptídeos no extravasamento plasmático é significativa, o processo inflamatório tem recebido a denominação de inflamação neurogênica (DRAY, 1995).

O óxido nítrico é considerado um fator de relaxamento do endotélio e em condições fisiológicas, regula a pressão sanguínea, o tônus vascular, a sinalização neuronal e a função imunológica. Entretanto, durante a inflamação, uma forma induzida da enzima de óxido nítrico sintetase é ativada, e o óxido nítrico que passa a ser

formado nessas condições atua como mediador inflamatório por produzir vasodilatação, e conseqüente aumento do fluxo sanguíneo local (HUGHES et al. 1990).

Conforme DRAY (1995), além desses, outros mediadores inflamatórios como as interleucinas 1- β , 6, 8 e fator de necrose tumoral- (FNT- α), todos provenientes de células imunológicas, contribuem para o aparecimento das alterações vasculares iniciais da resposta inflamatória. A ação desses mediadores dá-se indiretamente pela indução e produção de prostaglandinas, FCN, e aumento da síntese de receptores para a bradicinina (FIG.3).

Outra importante característica da resposta inflamatória aguda é a migração celular, caracterizada pela transferência de leucócitos de pequenos vasos sanguíneos e seu acúmulo no tecido inflamado. À medida que a estase se desenvolve, começa a haver uma orientação periférica dos leucócitos, principalmente de neutrófilos, ao longo do endotélio vascular, processo esse denominado marginação leucocitária.

Os leucócitos aderem ao endotélio primeiramente de modo transitório, depois com maior intensidade; logo em seguida, migram através da parede vascular para o interstício, através da inserção de pseudópodes nas junções inter-endoteliais, processo este denominado emigração. Alguns mediadores inflamatórios agem como "atrativos" para que os leucócitos alcancem o agente irritante no tecido lesado a fim de neutralizá-lo. Tal fenômeno recebe o nome de quimiotaxia e os agentes quimiotáticos mais importantes são o LB_4 , C_5 , FAP, IL-1, IL-8, FNT- α e proteínas catiônicas liberadas da lise de leucócitos durante a inflamação.

2.1.3 - Inflamação e dor

Segundo DRAY (1995), a dor que acompanha a resposta inflamatória é o resultado da ação dos mediadores inflamatórios sobre os receptores que detectam os estímulos dolorosos (nociceptores), os quais alteram-se estruturalmente, tornando-se mais excitáveis. O aumento da sensibilidade à estímulos dolorosos recebe o nome de hiperalgesia enquanto que, o fenômeno de sensibilização dos nociceptores a estímulos que normalmente não provocariam dor recebe o nome de alodinia. Os mediadores químicos podem agir nos nociceptores através da interação com proteínas de membrana as quais formam os canais iônicos e, dessa maneira, alteram a permeabilidade celular ou, o que é mais comum, interagem com receptores de membrana que estão unidos com intermediários regulatórios como a proteína G e segundos mensageiros. Assim, a ativação de um receptor de membrana por um mediador inflamatório com subsequente ativação ou inibição do AMPc, é um mecanismo comum pelo qual a excitabilidade da membrana neuronal é regulada por alteração da permeabilidade ao íon potássio. Os nociceptores também possuem canais de potássio ativados por cálcio que vários mediadores inflamatórios podem bloquear, resultando em aumento da excitabilidade e conseqüente hiperalgesia. A ação direta ou indireta (através da liberação de outros mediadores que agiriam diretamente) dos vários mediadores químicos da inflamação sobre o nociceptor, estão esquematizados na figura 3.

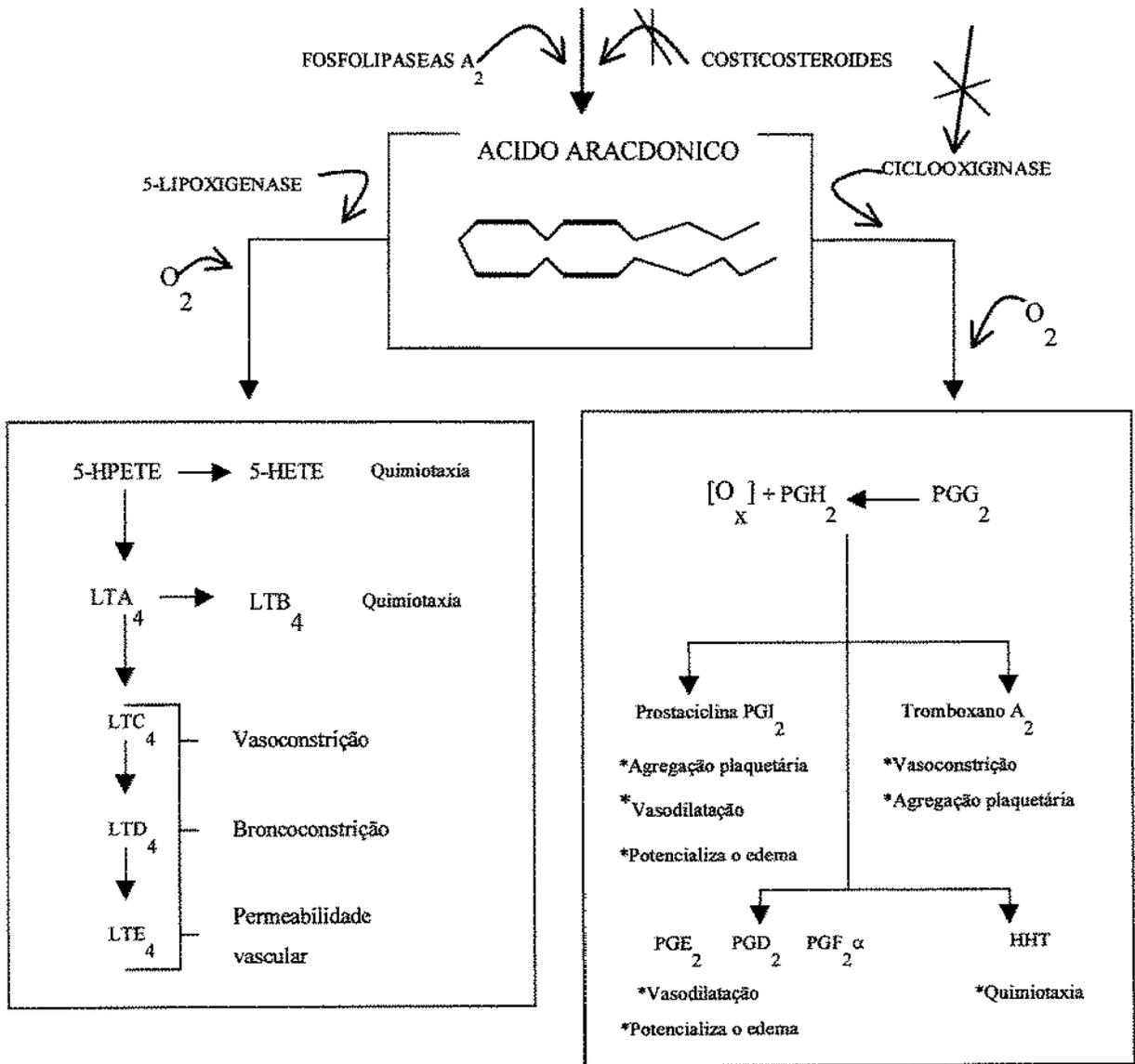


FIGURA 1- metabólitos do ácido aracdônico durante a inflamação

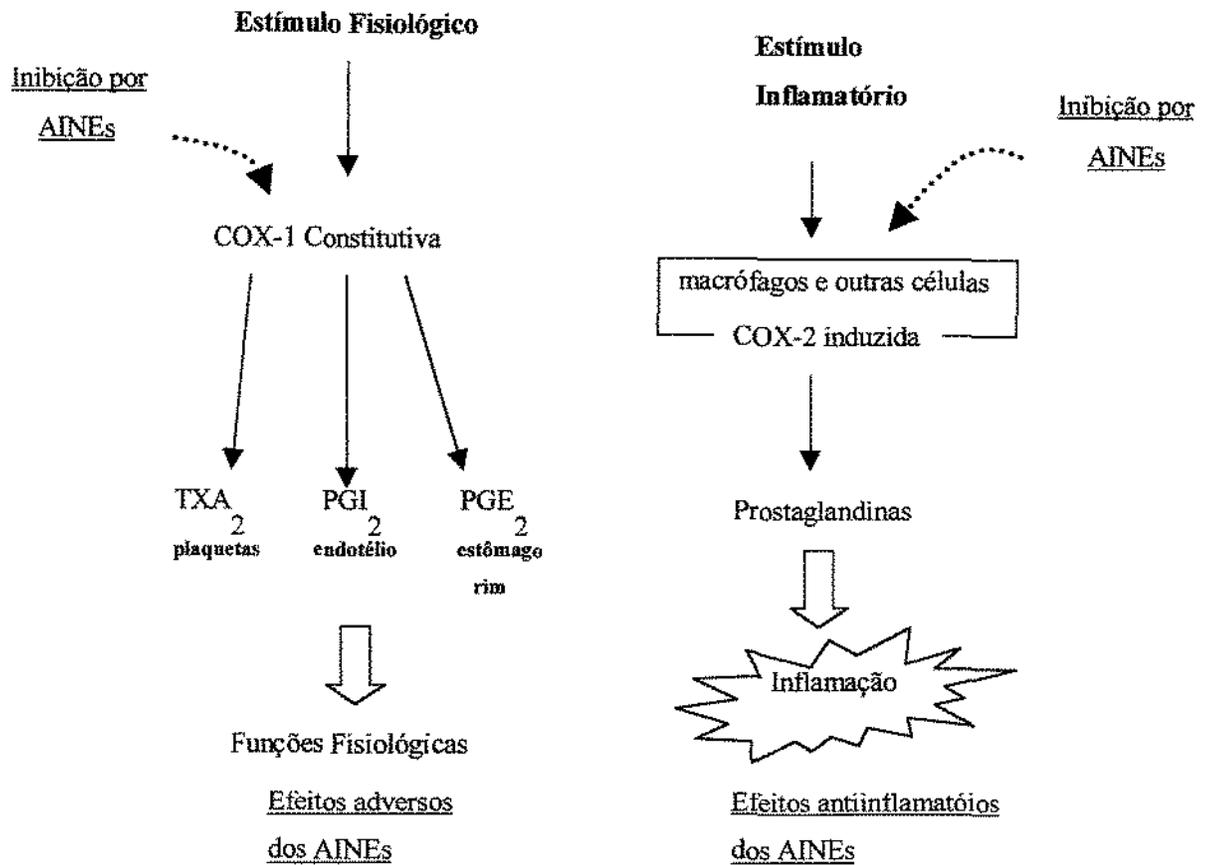


FIGURA 2 - Produção de prostaglandinas em condições normais e durante a inflamação.

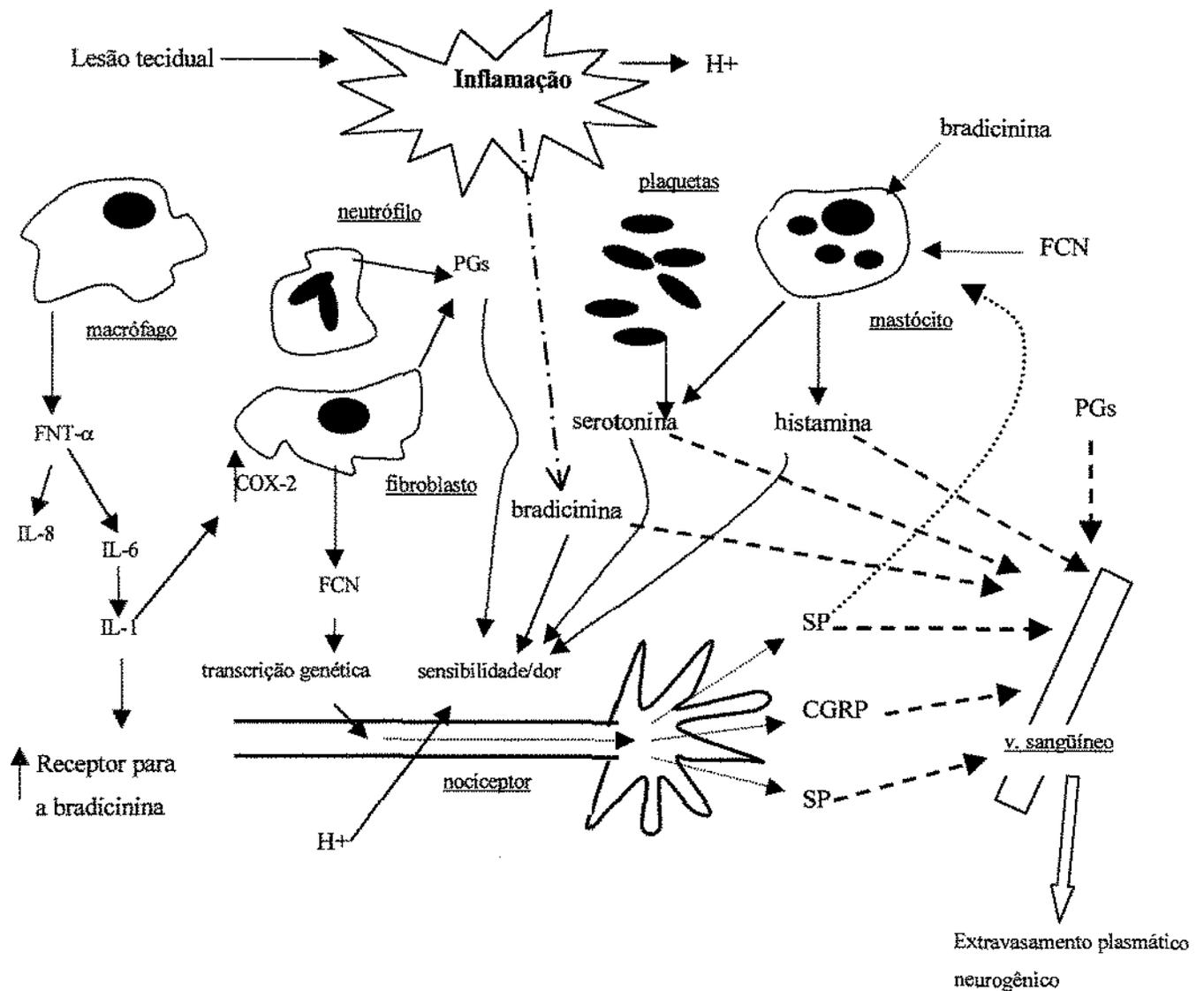


FIGURA 3 - Resumo das interações entre células imunológicas, alguns mediadores químicos e fibras nervosas sensoriais (nociceptor) durante a inflamação. **CGRP**- peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; **COX-2**-enzima ciclooxygenase (forma induzida); **IL-1, IL-6, IL-8**- interleucinas 1, 6 e 8; **FCN**- fator de crescimento neuronal; **PGs**- prostaglandinas; **FNT-α**- fator de necrose tumoral

2.1.4 - Mediadores inflamatórios e as DTMs

Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de detectar as possíveis células e mediadores inflamatórios envolvidos no processo inflamatório associado com as DTMs.

KOPP et al. (1983) analisando amostras de fluido sinovial de pacientes com tais desordens, detectaram proteínas plasmáticas características do processo inflamatório como a haptoglobulina, seruplasmina, C₃, e fibrinogênio. Além dessas, as imunoglobulinas IgG e IgM, também foram identificadas.

QUINN & BAZAN (1990) coletaram e analisaram amostras de pacientes com dor e desarranjo interno de disco submetidos à cirurgia de artroscopia da ATM. Utilizando uma metodologia para detecção de PGE₂ e LTB₄ e PAF, os autores observaram uma forte correlação entre os níveis desses mediadores com a dor e a inflamação.

Alder et al. (1992), utilizando um modelo experimental de inflamação na ATM de coelhos, através da administração intra-articular de partículas de sílica, demonstraram ser possível a detecção do aumento do pH e dos metabólitos de fosfato de alta energia nos tecidos adjacentes a uma ATM inflamada, através de espectroscopia por ressonância magnética. Na inflamação aguda, as alterações vasculares levam os tecidos a um estado de isquemia e anóxia. Conseqüentemente, a fosforilação oxidativa fica inibida, moléculas de alta energia como a fosfocreatina e o ATP são hidrolisadas e a via glicolítica passa a ser a única fonte energética. Isso resulta no aumento da produção de ácido láctico, de fósforo inorgânico e redução do pH.

SHAFER et al. (1994), observaram a presença de FNT- α no fluido sinovial de pacientes com desarranjo interno de disco.

FU et al. (1995) notaram que os níveis de IL-6 no fluido sinovial de pacientes com DTM apresenta uma correlação positiva com a presença de dor e com as alterações radiográficas características das doenças degenerativas articulares.

KUBOTA et al. (1997) detectaram a presença da IL-1 β no fluido sinovial de pacientes com osteoartrite na ATM.

Estudos têm demonstrado que o óxido nítrico (ON), está relacionado com a inflamação sinovial em modelos experimentais de artrite. Diante disso, TAKAHASHI et al. (1996), com o objetivo de caracterizar a contribuição do ON nas DTM, coletaram e analisaram o fluido sinovial de pacientes com tais alterações e observaram aumentos dos níveis de ON. Com esse trabalho, os autores concluíram que o ON pode estar relacionado com a patogenia da sinovite e com as alterações degenerativas de cartilagem e osso de algumas DTM.

TAKAHASHI et al. (1998), analisando o fluido sinovial de pacientes com desarranjo interno de disco e osteoartrite, observaram a presença das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8 e FNT- α , e concluíram que existe uma forte relação entre dor e a presença da IL-1 β na região da articulação em pacientes com tais disfunções.

2.1.5 -OM e inflamação neurogênica

O desenvolvimento de modelos experimentais de inflamação é necessário para a compreensão das doenças relacionadas com o processo inflamatório, assim como para a averiguação e desenvolvimento de drogas ideais para a prevenção, modulação ou cura das diversas respostas inflamatórias às quais o organismo é susceptível.

Dessa maneira, agentes irritantes como a carragenina, OM, ácido acético, levedura, formalina, serotonina, FAP, caulim e outros, são utilizados em cobaias para a indução de inflamação e/ou dor (WHEELER-ACETO et al., 1990).

Dentre eles, carragenina e OM são os mais utilizados quando se tem por objetivo a indução de inflamação não neurogênica ou neurogênica, respectivamente (DONNERER et al., 1991).

Assim, WINTER et al. em 1962, utilizou-se da carragenina para induzir edema de pata e, desde então, este método tem sido amplamente utilizado para o estudo dos mediadores químicos da inflamação. Mais tarde estudos demonstraram que o edema induzido pela carragenina é mediado principalmente pela liberação de histamina, prostaglandinas e serotonina.

Segundo OTTHERNESS & MOORE (1988), a maioria das drogas antiinflamatórias não esteróides foram descobertas por essa metodologia e tem sido demonstrado que as doses necessárias para inibir o edema de pata induzido pela carragenina, em ratos, possuem correlação com as doses clinicamente úteis no homem.

Por outro lado, a inflamação neurogênica induzida pelo OM ainda não é bem caracterizada.

JANCSO et al. (1967), demonstraram que a aplicação cutânea de capsaicina ou OM induz dor e extravasamento plasmático (EP) sendo que o mesmo, também pode ser induzido por estimulação antidrômica de um nervo. Com esse trabalho, os autores concluíram que o extravasamento plasmático induzido tanto pelo OM como pela estimulação antidrômica de um nervo, poderia ser mediado por algum fator neurogênico.

GAMSE et al. (1980), através do pré - tratamento de ratos com capsaicina, um agente conhecido na literatura por diminuir significativamente os níveis dos neuropeptídeos das fibras C, observou que o EP induzido pela aplicação cutânea de OM foi significativamente reduzido. Além do mais, a análise desses tecidos após sacrifício, demonstrou reduções significativas nos níveis de SP. Dessa maneira, tornou-se evidente que a SP é um dos mediadores inflamatórios envolvidos no EP neurogênico induzido pelo OM.

REEH et al. (1986) compararam os efeitos da estimulação antidrômica do nervo safeno com os da aplicação cutânea de OM sobre o EP e o aumento da sensibilidade das fibras - C a estímulos térmicos (calor). Nos ratos submetidos a estimulação antidrômica, observou-se somente um significativo extravasamento plasmático. Ao contrário, a inflamação neurogênica induzida pela aplicação tópica de OM, foi capaz tanto de induzir o extravasamento plasmático como aumentar significativamente a sensibilidade ao calor das fibras - C. Já que a estimulação antidrômica no nervo dissecado só é capaz de liberar neuropeptídeos em seu campo receptivo, e como existem trabalhos demonstrando que a SP não induz sensibilização de fibra - C em outros

animais (KUMAZAWA & MIZUMURA, 1979), conclui-se, com esse trabalho, que o aumento da sensibilidade das fibras - C induzida pelo OM é determinado pela liberação de um outro mediador inflamatório, após a interação do OM com os tecidos alvo.

LOUIS et al. (1989), através do pré-tratamento de ratos com anticorpos para CGRP, obtiveram uma significativa redução do extravasamento plasmático induzido pela administração cutânea de OM. Da mesma maneira, em outro grupo de animais, anticorpos específicos para a SP foram capazes de inibir tal extravasamento.

Em se tratando do mecanismo de ação do OM como agente inflamatório, de grande importância é o trabalho de INOUE et al. (1997), que examinaram o efeito do pré-tratamento de várias drogas inibidoras ou antagonistas de receptores de diversos mediadores inflamatórios, sobre o extravasamento plasmático induzido pela aplicação cutânea de OM na orelha de camundongos. As drogas usadas foram: capsaicina; SR 48968, 142801 e 14033 (antagonistas dos receptores para os neuropeptídeos neurocinina-A, neurocinina-B e SP, respectivamente); L-NAME (inibidor da óxido nítrico sintetase); indometacina e dexametasona; CGRP-(8-37) (antagonista do CGRP); além dos antagonistas de receptores para histamina e serotonina. Houve redução significativa no extravasamento plasmático somente nos animais tratados com dexametasona e com SR 14033 quando o mesmo era administrado imediatamente antes ou até os primeiros 5 min. após a aplicação do OM. A inibição obtida com a dexametasona, segundo os autores, foi devida a indução pela mesma, de proteínas que agiriam diretamente sobre o endotélio vascular impedindo o extravasamento plasmático, e não pela inibição da síntese dos metabólitos do ácido araquidônico. Com esses

resultados tornou-se evidente que o EP induzido pelo OM é mediado inicialmente pela SP (nos primeiros 5 min), e que outros fatores ou mediadores, ainda não identificados, medeiam o EP nos períodos subsequentes, visto que esse extravasamento mantém-se intenso até 30 min. após à administração do OM.

HASS et al. (1992), demonstraram que a administração de OM na ATM de ratos promove um aumento gradual no extravasamento plasmático que alcança o pico máximo 30 minutos após a administração do mesmo, e induz um aumento significativo na infiltração de neutrófilos polimorfonucleares.

2.2 - Mecanismo de ação das drogas antiinflamatórias

Os glicocorticóides são substâncias antiinflamatórias muito mais potentes que os antiinflamatórios não esteróides (AINEs). Os corticosteróides inibem a atividade da fosfolipase A₂, que reduz a liberação de ácido aracdônico. Portanto essas drogas, em última análise, inibem a formação de prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos (FIG.1). A inibição da PLA₂, ocorre indiretamente através da liberação, por parte dos corticóides, de uma proteína inibitória denominada lipocortina (WALLNER et al., 1986).

Outro mecanismo pelo qual os esteróides exercem seus efeitos antiinflamatórios, é através da ativação de receptores citoplasmáticos específicos que regulam a transcrição de alguns genes importantes na regulação de certas enzimas. É por esse mecanismo que a os corticóides inibem a formação de duas importantes enzimas induzidas durante o processo inflamatório, a COX-2 e a óxido nítrico sintetase. A ativação

desses receptores, inibe também, a transcrição genética responsável pela formação das citocinas IL-1 e FNT- α , mediadores inflamatórios importantes do processo inflamatório crônico (VANE & BOTTING, 1995).

Em relação ao mecanismo de ação dos AINEs, grande valor é dado ao trabalho de VANE pois, em 1971, demonstrou que baixas concentrações de aspirina e indometacina inibem a enzima ciclooxigenase (COX) responsável pela produção das prostaglandinas (FIG. 1 e 2).

A maioria dos AINEs inibem não seletivamente COX-1 e COX-2, ou tem seletividade um pouco maior para COX-1, o que explica seus efeitos deletérios sobre o trato gastrointestinal (FIG.2). Por exemplo, a indometacina, um AINE mundialmente conhecido pelo seu potente efeito lesivo sobre o trato gastrointestinal, é 60 vezes mais seletiva para a COX-1 do que a COX-2. Felizmente, existem algumas exceções, em que a droga tem maior seletividade para COX-2, caso do diclofenaco e naproxeno (VANE & BOTTING, 1995).

A descoberta da COX-2 levou muitos laboratórios à procura de novas drogas que fossem muitas vezes mais seletivas para esta enzima, evitando assim, o principal efeito adverso das drogas deste grupo, que é a agressividade ao trato gastrointestinal, principalmente o estômago.

Muitos protótipos estão sendo desenvolvidos, e pelo menos uma droga com essas características já foi lançado no mercado brasileiro: o meloxicam, que através do estudo em vitro realizados em macrófagos intactos, provenientes do peritônio de cobaia (ENGELHARDT et al., 1996), demonstrou ser 3 vezes mais seletivo para a COX-2 em relação à COX-1.

2.3 – Meloxicam

O meloxicam é um novo antiinflamatório não esteróide e apresenta atividades analgésica, antipirética e antiinflamatória semelhantes ou superiores às de outros AINEs. Seu melhor perfil farmacológico pode ser explicado pela inibição seletiva da COX-2 demonstrada em vários métodos de pesquisa em vitro, incluindo células animais, enzimas recombinantes humanas e células humanas, bem como em vivo, quando se estudou a inibição da síntese de prostaglandins a em tecidos normais (estômago e rim) e inflamados (ENGELHARDT et al., 1996).

2.3.1 - Perfil farmacocinético

O perfil farmacocinético do meloxicam foi estudado em muitas espécies animais (ratos, camindongos, cães, miniporcos e babuínos), a fim de determinar a espécie animal que melhor reflete o perfil farmacocinético do meloxicam no homem (BUSCH et al., 1994). Os resultados indicam que, de todas as espécies animais testadas, os ratos machos provaram ter o perfil farmacocinético que mais se assemelha ao do homem.

A absorção do meloxicam por via intramuscular, oral e retal foi analisada por Türck et al. (1996). O meloxicam é quase que totalmente absorvido após administração oral, com biodisponibilidade de 89% após dose única de 30 mg. As concentrações plasmáticas em pico (C max) são atingidas 5-6 h (t max) após uma refeição leve (Türck et al. 1996).

Contudo, em estudos clínicos, o tempo para início da ação analgésica foi bem diferente quando comparado ao t (max). Num estudo duplo-cego, duplo-simulado, comparando meloxicam intravenoso e formulações orais na dor ciática (AUVINET et al. 1995), o tempo para início da ação foi de 80-90 minutos para ambas as formulações.

A absorção após a administração retal é semelhante à da via oral (Türck et al. 1996), e a absorção após injeção intramuscular é mais rápida do que a administração oral, com ocorrência de C max após 1-1,5 h (NARJES et al., 1996).

Após absorção, 99% ou mais de meloxicam liga-se às albuminas plasmáticas (Türck et al. 1996). A farmacocinética do meloxicam em ratos e miniporcosp sugere que as concentrações mais elevadas de meloxicam podem ser encontradas nos compartimentos ricos em sangue (albumina), tais como fígado, rins e pulmões, e os níveis baixos no SNC. Como a farmacocinética do rato é a que mais se assemelha à do homem, espera-se que o mesmo aconteça com os tecidos humanos.

Estudos conduzidos por DEGNER et al. (1994) demonstram que a concentração no líquido sinovial é aproximadamente a metade da plasmática.

A farmacocinética do meloxicam foi também estudada em animais submetidos a artrite adjuvante (BUSH & ENGELHARDT, 1990), com o propósito de identificar a localização preferencial do composto nos locais inflamados. Os resultados indicam que o meloxicam tem distribuição altamente eficaz no tecido inflamado. O estudo envolveu a administração oral de meloxicam marcado com rádio a ratos albinos machos, submetidos a antígeno indutor de artrite. As peças de tecido das pernas dos animais sacrificados foram estudadas com o uso de autoradiografia.

O meloxicam é metabolizado em quatro metabólitos principais biologicamente inativos. Os metabólitos individuais são excretados em proporções iguais tanto na urina como nas fezes. A $t_{1/2}$ de eliminação do meloxicam é de aproximadamente 20 h, o que o torna ideal para ser utilizado em dose diária única (Türck et al., 1996).

2.3.2 - Ações farmacológicas

Vários estudos têm sido realizados em modelos experimentais clássicos para investigar os efeitos do meloxicam na exsudação (tumor/edema) e na migração celular: edema de pata de rato induzido por carragenina e caulim, teste de bolsa de granuloma, pleuris induzida por carragenina e formação de granuloma após implantação de pelotas de algodão em rato. Os resultados indicam que o meloxicam demonstra um efeito antiinflamatório mais prolongado e sustentável no edema induzido por carragenina do que piroxicam, naproxeno e tenidap. Além disso, o meloxicam foi equípotente ao piroxicam, à indometacina e ao diclofenaco no controle de edema induzido por caulim (ENGELHARDT et al., 1995).

No teste de pleuris induzida por carragenina, o meloxicam em dose 4 vezes menor que o piroxicam, inibiu de forma dose-dependente o exsudato e a migração leucocitária (ENGELHARDT et al., 1995).

Em compensação, na técnica da bolsa de granuloma, o meloxicam teve efeito antiexsudativo máximo inferior ao da hidrocortisona (ENGELHARDT et al., 1995).

O teste da pelota de algodão, demonstrou um efeito inibitório, dose-dependente, sobre a formação de granuloma de corpo estranho,

mais potente que o piroxicam, diclofenaco e a indometacina (ENGELHARDT et al., 1995).

O meloxicam também foi testado num modelo de artrite adjuvante em rato e seu efeito foi comparado com o de outros AINEs. Os resultados demonstram que em ratos Lewis o meloxicam exerceu uma redução dose-dependente do edema de pata, tanto na reação primária não específica proveniente da injeção da micobactéria, como no edema induzido pela reação secundária mediada imunologicamente. Além do mais, o meloxicam demonstrou-se mais eficaz que o piroxicam, o diclofenaco e o tenidap na redução de ambas as reações (ENGELHARDT et al., 1995).

O meloxicam também demonstra boa atividade analgésica. Em testes de hiperalgesia na pata de ratos após indução de inflamação com levedura, o meloxicam apresentou analgesia mais prolongada e eficaz que os antiinflamatórios piroxicam, diclofenaco, indometacina e tenidap. Entretanto, nos testes de placa quente e grampo do rabo, o meloxicam foi ineficaz contra o calor e a dor mecanicamente induzida em camundongos.

O meloxicam também foi eficaz em reduzir a febre induzida pela administração subcutânea de levedura dissolvida em NaCl a 0,9% (ENGELHARDT et al., 1995).

Vários estudos clínicos têm comparado os efeitos antiinflamatórios do meloxicam com os demais AINEs.

Assim, GHOZLAN et al. (1996), trataram pacientes portadores de osteoartrite e artrite reumatóide com meloxicam na dose de 15 mg/kg (intramuscular) ou piroxicam na dose de 20 mg/kg (intramuscular). Observaram uma melhor eficácia no tratamento com meloxicam.

Em um estudo com 114 pacientes, o meloxicam na dose de 15 mg (administração única) foi eficaz no tratamento da dor ciática, tanto em administração oral, como intramuscular (AUVINET et al., 1995).

O meloxicam 7,5 mg foi tão eficaz quanto o diclofenaco 100 mg de liberação lenta no tratamento da osteoartrite do quadril ou do joelho em 336 pacientes acompanhados por 6 meses (HOSIE et al., 1996).

Em 325 pacientes, as administrações diárias de supositórios de meloxicam (15 mg) ou piroxicam (20 mg), foram igualmente eficazes no tratamento da osteoartrite do quadril ou do joelho (CARRABBA et al., 1995).

2.3.3 - Tolerabilidade gastrointestinal

A ulcerogenicidade gástrica, efeito colateral limitante do uso dos AINEs, também foi testado em ratos por ENGELHARDT et al., (1995). Todos os AINEs testados produziram lesões gástricas de forma dose-dependente. Contudo, o potencial ulcerogênico do meloxicam no estômago foi inferior à do piroxicam. A determinação de DE50 ulcerogênico/DI50 antiinflamatório (determinação do risco benefício da droga), contra a reação secundária do rato com artrite adjuvante, indicou que a ulcerogenicidade do meloxicam é pequena, quando comparada à sua eficácia antiinflamatória. Nestas circunstâncias, o meloxicam apresentou eficácia antiinflamatória 3 vezes maior que o piroxicam, indometacina e diclofenaco, e 100 vezes maior que o naproxeno. Além do mais, os mesmos autores demonstraram que o meloxicam é um fraco inibidor da síntese da PGE₂ na mucosa gástrica de ratos.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram utilizados 37 ratos machos (Wistar) pesando entre 250 a 400g, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas.

Os animais foram mantidos em condições controladas de temperatura, umidade e claridade (ciclos claro/escuro de 12h), sendo oferecida alimentação e água, "ad libitum".

3.1 - Preparo cirúrgico e indução de inflamação

Os animais foram anestesiados através da administração intraperitoneal de uma mistura de uretano e α -cloralose (Hu, 1990; 100 mg/kg i.p e 50 mg/kg i.p respectivamente) que permitiu a entubação da traquéia e a canulação da veia femural esquerda.

OM (alil isoticionato, BDH, Poole, em óleo mineral, 20 μ l) foi aplicado na (ATM) esquerda através de uma agulha de calibre 30 conectada a uma microseringa de Hamilton (25 μ l) por intermédio de uma cânula de polietileno PE 50.

Para tanto, a borda póstero - inferior do arco zigomático é apalpada e a agulha inserida imediatamente abaixo desse ponto e aprofundada anteriormente até que o côndilo seja contactado. Este contato ocorre aproximadamente a 3 mm de profundidade e é verificado através da movimentação conjunta da mandíbula e da agulha. Descartando-se a possibilidade de uma possível introdução da agulha em um

compartimento sanguíneo, através de um leve recuo do êmbolo da microseringa, o volume de óleo de mostarda foi injetado.

3.2 - Averiguação da inflamação induzida pelo OM nas concentrações de 20%, 2,5% e 0,5%

Três grupos individuais de animais receberam conforme a descrição acima, OM a 20% (n = 6), OM a 2,5% (n = 5) e OM a 0,5% (n = 4), respectivamente. Para a averiguação da inflamação, todos os animais receberam 6 mg/kg do corante Azul de Evans a 0,1% (Fiorentino et al., 1999), endovenosamente através da veia femural esquerda, vinte minutos antes do sacrifício do animal. Esse corante tem a propriedade de se ligar às proteínas plasmáticas e, por conseguinte, os tecidos periarticulares previamente inflamados com o OM tornam-se corados, o que permite quantificar o extravasamento plasmático através de técnicas de espectrofotometria.

Todos os ratos foram sacrificados trinta minutos após a administração do OM. Após a perfusão do animal com 60 ml de salina, ambos os tecidos, ipsilateral à administração de OM e o contralateral foram dissecados, pesados e armazenados a - 20 °C. O tecido periarticular contralateral foi utilizado como grupo controle para a comparação com o tecido periarticular ipsilateral à administração do OM.

3.3 - Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM a 20%

Para esse estudo, 13 animais preparados conforme descrito no item 3.1, receberam duas horas antes da administração de OM a 20%, intraperitonealmente, uma das seguintes soluções: NaCl a 0,9% (n = 6) ou meloxicam nas doses de 8 mg/kg (ENGELHARDT et al, 1995; n = 4) e 22 mg/kg (n = 3).

Vinte minutos antes do sacrifício, o corante azul de Evans foi administrado endovenosamente através da veia femural esquerda. Decorridos trinta minutos da administração de OM, cada animal foi sacrificado e perfundido com 60 ml de salina .

Nesse grupo, somente o tecido periarticular ipsilateral à administração de OM foi dissecado, pesado e armazenado a - 20 °C, já que um grupo separado de animais (NaCl a 0,9%) serviu como controle para comparação com os demais tratados com meloxicam.

3.4 - Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM na concentração de 2,5%

Para tanto, 9 animais preparados conforme descrito no item 3.1, receberam duas horas antes da administração de OM a 2,5%, intraperitonealmente, uma das seguintes soluções: NaCl a 0,9% (n = 5) ou meloxicam (n = 4) na dose de 22mg/kg. Vinte minutos antes do sacrifício, o corante azul de Evans foi administrado endovenosamente através da veia femural esquerda. Decorridos trinta minutos da administração de OM, cada animal foi sacrificado e perfundido com 60 ml de salina.

Nos animais tratados com salina, tanto o tecido periarticular ipsilateral à administração de OM como o contralateral foi dissecado,

pesado e armazenado a - 20 °C com o objetivo de se utilizar os resultados obtidos tanto para a averiguação da inflamação induzida pelo OM a 2,5% (comparação entre os tecidos ipsilateral e contralateral no mesmo animal), como controle para comparação com o grupo tratado com meloxicam, os quais tiveram somente o tecido periarticular ipsilateral dissecado (comparação entre os tecidos ipsilaterais dos animais que receberam salina com os que receberam meloxicam).

3.5 - Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM na concentração de 0,5%

Para tanto, 9 animais preparados conforme descrito no ítem 3.1, receberam duas horas antes da administração de OM a 0,5%, intraperitonealmente, uma das seguintes soluções: NaCl a 0,9% (n = 4) ou meloxicam nas doses de 15mg/kg (n = 5) e 22mg/kg (n = 5). Vinte minutos antes do sacrifício, o corante azul de Evans foi administrado endovenosamente através da veia femural esquerda. Decorridos trinta minutos da administração de OM, cada animal foi sacrificado e perfundido com 60 ml de salina.

Nos animais tratados com salina, tanto o tecido periarticular ipsilateral a administração de OM como o contralateral foi dissecado, pesado e armazenado a - 20 °C com o objetivo de se utilizar os resultados obtidos tanto para a averiguação da inflamação induzida pelo OM a 0,5% (comparação entre os tecidos ipsilateral e contralateral no mesmo animal) como controle para comparação com o grupo tratado com meloxicam

(comparação entre os tecidos ipsilaterais dos animais que receberam salina com os que receberam meloxicam), os quais tiveram somente o tecido periarticular ipsilateral dissecado, pesado e armazenado a - 20 °C.

3.6 – Cálculo do extravasamento plasmático:

Para tanto, foi utilizada a metodologia preconizada por FIORENTINO et al. (1999). Após o sacrifício e perfusão, os tecidos periarticulares foram dissecados, pesados (30 ± 5 mg) e incubados a 60°C em 1 ml de formamida por 24 horas. Passado esse período, as soluções resultantes foram submetidas a leituras espectrofotométricas no comprimento de onda de 620 nm. Os resultados dessas leituras foram então comparados com os resultados das leituras de soluções com quantidades conhecidas de corante azul de Evans (μg). finalmente, a quantidade de corante extravasado em cada solução foi dividido pelo peso (g) de seu respectivo tecido incubado. Dessa maneira, o extravasamento do corante azul de Evans foi calculado em μg de corante / g de tecido dissecado.

3.7 – Drogas utilizadas

1 - Óleo de Mostarda (alil isotiocinato) a 0,5%, 2,5% e a 20% dissolvido em óleo mineral, (Fonte: Sigma) e administrado num volume de 20 μ l.

2 - Azul de Evans (Sigma Chemical Co; St Louis, MO, USA) dissolvido em NaCl a 0,9%, preparado numa concentração de 0,1% e administrado na dose de 6 mg/Kg.

3 - Meloxicam (BOEHRINGER, 15 mg / 1,5 ml) dissolvido em NaCl a 0,9% e administrado nas doses de 8, 15 e 22 mg/kg, num volume final de 1 ml.

3.8 - Análise estatística:

Para comparar o efeito desencadeado pela administração do OM no tecido periarticular ipsilateral em relação ao contralateral (controle), foi utilizado o teste - t pareado.

Para comparar o efeito de cada dose de meloxicam com seus respectivos controles (salina), foi utilizado o teste – t ou ANOVA (e em caso de significância nesse teste, foi utilizado o teste Tukey).

Em ambos os testes, os valores de p menores ou iguais a 0,05 foram considerados significantes.

Para analisar o efeito de cada concentração de OM sobre o extravasamento plasmático, os resultados foram submetidos a uma análise de variância com nível de significância menor ou igual a 0,05. Na presença de significância na ANOVA, o teste de Tukey foi utilizado para identificar diferenças significativas entre as médias.

4 – RESULTADOS

4.1 – Efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM a 20%

Os valores expressos na tabela 1 demonstram que o OM na concentração de 20% induz um significativo extravasamento plasmático. O extravasamento plasmático na ATM ipsilateral em comparação a contralateral (controle) está ilustrado na figura 4.

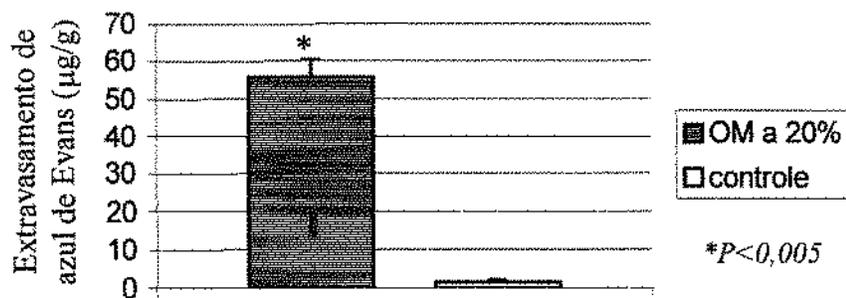


FIGURA 4 - Extravasamento plasmático (µg) induzido pelo OM a 20%

TABELA 1 – Valores médios do extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 20% e os seus respectivos desvios - padrão:

GRUPOS	Extravasamento plasmático
ATM ips (n=6)	55,76 \pm 11,58*
ATM ctr	1,34 \pm 0,74

*P<0,005 (teste - t)

O pré - tratamento dos animais com meloxicam nas doses de 8 e 22 mg/kg não exerceu nenhum efeito sobre o extravasamento plasmático induzido pelo OM a 20% (TAB. 2 e FIG. 5).

TABELA 2 – Comparação do efeito do meloxicam (mel) sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 20%. Os valores representam a média \pm desvio - padrão:

GRUPOS	Extravasamento plasmático
Salina (n=6)	50,04 \pm 7,75
mel - 8 mg/kg (n=4)	50,93 \pm 7,28
mel - 22 mg/kg (n=3)	48 \pm 2,78

P>0,05 (ANOVA)

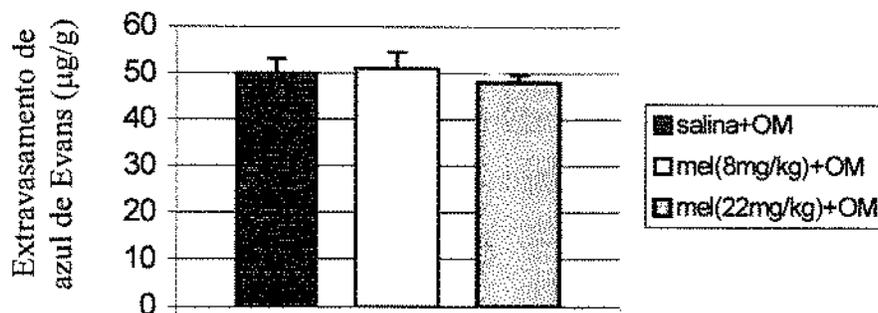


FIGURA 5 - Efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático (µg/g) induzido pelo OM a 20%

4.2 – Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM a 2,5%

O OM, na concentração de 2,5%, é capaz de induzir um extravasamento plasmático quantificável e significativo (TAB. 3).

Na dose de 22 mg/kg, o meloxicam não foi capaz de inibir o extravasamento plasmático induzido pelo OM a 2,5%, como ilustrado na figura 6. Os valores médios do extravasamento plasmático induzido pelo OM a 2,5% nos animais tratados com meloxicam, estão fixados na tabela 4.

TABELA 3 – Valores médios do extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 2,5% e seus respectivos desvios - padrão:

GRUPOS	Extravasamento plasmático
ATM ipsilateral (n=5)	44,23 \pm 13,05*
ATM contralateral	0 \pm 0

*P<0,005 (teste - t)

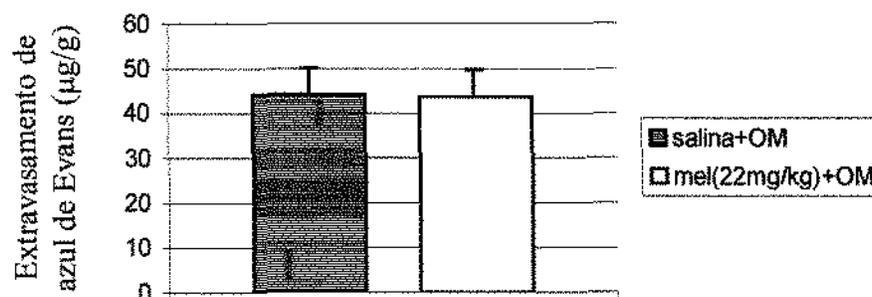


FIGURA 6 – Efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 2,5%

TABELA 4 – Comparação do efeito do meloxicam (mel) sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 2,5%. Os valores representam a média \pm desvio - padrão:

GRUPOS	Extravasamento plasmático
Salina (n=5)	44,23 \pm 13,05
mel – 22 mg/kg (n=4)	43,54 \pm 12,62

P>0,05 (teste – t)

4.3 – Averiguação do efeito do meloxicam sobre o EP induzido pelo OM a 0,5%

O OM na concentração de 0,5% também é capaz de induzir um significativo extravasamento plasmático como demonstrado na tabela 5. Os resultados do pré – tratamento com meloxicam nos animais que receberam OM a 0,5%, estão fixados na tabela 6 e ilustrados na figura 7.

Houve redução significativa ($p<0,05$) do extravasamento plasmático somente no grupo que recebeu meloxicam na dose de 22 mg/kg.

TABELA 5 – Valores médios do extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 0,5% e seus respectivos desvios - padrão:

GRUPOS	Extravasamento plasmático
ATM ipsilateral (n=3)	42,98 \pm 5,19*
ATM contralateral	0 \pm 0

*P<0,005 (test – t pareado)

TABELA 6 – Comparação do efeito do meloxicam (mel) sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 0,5%. Os valores representam a média \pm desvio padrão:

GRUPOS	Extravasamento plasmático
Salina (n=4)	42,98a \pm 5,19
mel – 15 mg/kg (n=5)	36,07a \pm 8,60
mel – 22 mg/kg (n=5)	27,85b \pm 3,91

Médias seguidas de letras distintas diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05)

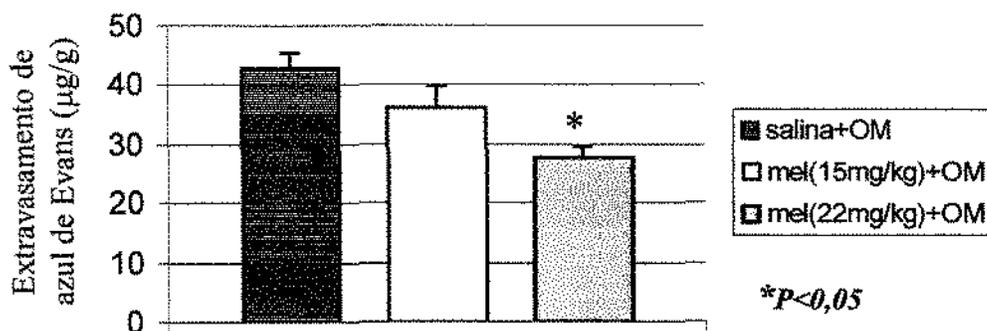


FIGURA 7 - Efeito do meloxicam sobre o extravasamento plasmático ($\mu\text{g/g}$) induzido pelo OM a 0,5%

5 – DISCUSSÃO

Os resultados demonstrados no presente trabalho confirmam os obtidos por HAAS et al. (1992) em que a administração intra-articular de OM a 20% induz um EP quantificável na ATM de ratos anestesiados.

O pré - tratamento dos animais com altas doses de meloxicam (22 mg/kg) não foi capaz de reduzir o EP induzido pelo OM a 20%. Já que o objetivo desse estudo foi o de analisar o efeito de um inibidor seletivo da COX-2 sobre o EP induzido pelo OM na ATM de ratos e como a dose única de 22 mg/kg de meloxicam é quase quatro vezes maior que a indicada para o estudo de seus efeitos antiinflamatórios em ratos (ENGELHARDT et al., 1995), optou-se por reduzir a concentração do agente irritante de 20% para 2,5%.

Entretanto, o pré - tratamento de meloxicam na dose de 22 mg/kg, também não foi eficaz na redução do EP induzido pelo OM a 2,5%, o que nos levou mais uma vez à diminuir a concentração do OM.

Dessa maneira, quando os animais foram tratados com meloxicam na dose de 22 mg/kg e a inflamação foi induzida com o OM a 0,5%, houve uma significativa redução do EP em comparação com os animais controles tratados com salina.

A ineficácia do meloxicam em reduzir o extravasamento plasmático induzido pelo OM nas concentrações de 20% e 2,5%, poderia ser interpretado por duas maneiras: 1) nessas concentrações o agente irritante poderia induzir uma inflamação tão intensa que impossibilitaria qualquer ação antiinflamatória do meloxicam independentemente da dose utilizada ou, 2) devido a origem neurogênica da inflamação induzida pelo

OM (REEH et al., 1986; LOUIS et al. 1989; GAMSE et al. 1980), onde o EP é mediado principalmente pela SP e CGRP. Sabe-se que esses neuropeptídeos não são inibidos pelos antiinflamatórios atuais porém em nosso trabalho, o meloxicam reduziu o extravasamento plasmático induzido pelo OM quando esse foi utilizado na concentração de 0,5%. Pode ser que, de alguma maneira, a contribuição das prostaglandinas no extravasamento plasmático mediado por esses neuropeptídeos seja significativo somente quando a inflamação é induzida pelo OM a 0,5% e não a 20% ou 2,5%.

Deve ser notado que na dose de 15 mg/kg (fig. 7) o mel também reduziu o EP induzido pelo OM porém essa redução não foi significativa ao nível de 5%. Isso poderia ser explicado pelo grande desvio padrão dos resultados nesses grupos de animais.

O maior desvio padrão em determinados grupos de animais no presente trabalho pode ser justificado pela dificuldade da técnica de administração de OM na ATM de ratos. Essa mesma dificuldade também foi relatada por FIORENTINO et al. (1999) que utilizaram-se da mesma técnica para estudar o efeito da administração intra - articular de glutamato em comparação com a administração intra - articular de OM na ATM de ratos.

O correto posicionamento da agulha para a administração de OM na ATM de ratos é dificultado tanto pelo diminuto tamanho do côndilo como pela obstrução do mesmo pelo arco zigomático. Como resultado, a administração de OM dentro da região da articulação poderá variar de animal para animal. Uma vez que o procedimento da dissecação do tecido periarticular foi altamente padronizado, desvios mínimos do posicionamento da agulha em relação ao côndilo poderia resultar em

maior ou menor quantidade de tecido dissecado efetivamente inflamado pelo OM.

A redução do EP induzido pelo OM a 0,5% devido ao pré - tratamento com meloxicam, indica a participação das prostaglandinas nesse modelo experimental de inflamação.

São escassos os estudos que averiguaram a participação dos metabólitos do ácido araquidônico na inflamação induzida pelo OM.

INOUE et al. (1997), demonstraram que o pré - tratamento sistêmico de indometacina (10 mg/kg) não foi capaz de inibir o EP induzido pela administração cutânea de OM a 5% na orelha de camundongos. A falta de concordância entre os resultados obtidos por esses autores e os apresentados no presente trabalho poderia ser explicada tanto pelas diferenças na concentração e local de administração de OM como pela diferença nas doses de antiinflamatório utilizadas. Por outro lado, verificaram que a aplicação tópica de dexametasona, três horas antes da indução da inflamação, reduziu significativamente o EP induzido pelo OM a 5%. Entretanto, os autores concluíram que a inibição do EP causada pela dexametasona foi devida à indução por parte da mesma, de proteínas que estabilizariam o endotélio vascular contra o EP induzido pelo OM.

A participação das prostaglandinas no processo da inflamação neurogênica foi investigado por HERBERT et al. (1993). Os autores observaram que o pré - tratamento sistêmico de altas doses de ácido acetilsalisílico (10 mg/kg, i.v.) ou o pré - tratamento tópico com indometacina (32 mg), não foram eficazes em reduzir o aumento do fluxo sanguíneo (vasodilatação) induzido pela aplicação cutânea de capsaicina em voluntários. Por outro lado, TAFLER et al. (1993) demonstraram o

pré - tratamento tópico com o corticóide prednicarbate foi capaz de reduzir significativamente a vasodilatação provocada durante a inflamação neurogênica induzida pela capsaicina. A eficácia do tratamento com corticóide na redução da inflamação neurogênica e a ineficácia do tratamento com ácido acetilsalisílico ou indometacina, pelo menos nesses trabalhos, indicam que as prostaglandinas não tem participação significativa na inflamação neurogênica, sugerindo a participação efetiva de outros mediadores inflamatórios.

Além dos metabólitos do ácido araquidônico, os corticóides inibem a formação da enzima óxido nítrico sintetase (VANE & BOTTING, 1995) durante o processo inflamatório.

A participação do óxido nítrico na inflamação neurogênica, foi investigada por LIPPE et al. (1993). Para tanto, os autores administraram sistemicamente (i.v.) L-NAME, um inibidor da formação de óxido nítrico, 15 min. antes da aplicação tópica de OM na parte dorsal da pata traseira de ratos. Os sinais inflamatórios avaliados foram edema, EP do corante azul de Evans e aumento da temperatura cutânea (vasodilatação). L-NAME só foi capaz de reduzir significativamente o aumento da temperatura induzida pelo OM o que está de acordo com os achados de INOUE et al. (1997) em que o pré-tratamento com L-NAME não foi capaz de inibir o EP do corante azul de Evans induzido pela aplicação tópica de OM na orelha de camundongos.

Esses achados indicam que o óxido nítrico é um mediador químico da inflamação neurogênica por induzir vasodilatação. Assim como a vasodilatação induzida pelo CGRP durante a inflamação neurogênica potencializa o EP induzido pela substância P (LOUIS et al., 1989), o

aumento do fluxo sanguíneo (vasodilatação) provocado pela liberação de óxido nítrico, poderia potencializar o EP induzido pela substância P.

Estudos clínicos evidenciam um papel importante das prostaglandinas nas DTMs (QUINN & BAZAN, 1990), e trabalhos clínicos (EKBERG et al. 1996) demonstram que o diclofenaco sódico, um potente inibidor de prostaglandinas, é altamente eficaz em promover analgesia em pacientes com artralgia aguda de ATM.

Conforme sugerido por HASS et al. Em 1992, a determinação do EP nesse modelo experimental de inflamação induzida pelo OM poderia ser utilizada para estudos futuros visando – se determinar o possível envolvimento dos metabólitos do ácido araquidônico na inflamação neurogênica, o que nos levou à realização do presente trabalho. Pelos nossos resultados ficou comprovado que o EP induzido pelo OM nas concentrações de 20% e 2,5% não pode ser inibido pela administração prévia de meloxicam, entretanto, utilizando - se o agente inflamatório a 0,5%, o meloxicam na dose de 22 mg/kg foi eficaz em reduzir o EP, indicando a participação das prostaglandinas na inflamação neurogênica induzida pelo OM.

O OM apresenta uma série de vantagens uma vez que possui características específicas de um agente inflamatório, efetividade cientificamente comprovada e efeito relativamente rápido, o que simplifica os procedimentos experimentais favorecendo a reprodutibilidade em curtos períodos de tempo.

O OM a 20% tem sido amplamente utilizado para o estudo da dor da ATM em ratos. Entretanto os resultados obtidos no presente trabalho evidenciam que o OM a 0,5% e a 20%, é o que deve ser utilizado como

agente irritante para o estudo de agentes antiinflamatórios nesse modelo experimental de inflamação.

Estudos futuros deveriam ser realizados nesse mesmo modelo experimental de inflamação, para verificar o efeito do pré - tratamento de antagonistas específicos de mediadores químicos envolvidos nas DTMs, sobre o EP induzido pelo OM a 0,5%.

6 - CONCLUSÕES

✓ O OM nas concentrações de 20 e 2,5% não deve ser utilizado para o estudo de antiinflamatórios nesse modelo experimental de inflamação, sendo que a concentração de 0,5% é mais apropriada para tal objetivo.

✓ As prostaglandinas estão envolvidas no extravasamento plasmático induzido pelo OM a 0,5%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ALDER, M.E. et al. Magnetic resonance spectroscopy of inflammation associated with the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v.74, n.4, p.515-523, Oct. 1992.
2. AUVINET, B. et al. A comparison of the onset and intensity of action of meloxicam ampoules and meloxicam capsules in sciatica. *Clin Ther*, Belle Mead, v.17, n.6, p.1078-1090, Nov./Dec. 1995.
3. BUSCH, U., ENGELHARDT, G. Distribution of meloxicam [14C] in joints of rats with adjuvant arthritis. *Drugs Exp Clin Res*, Geneva, v.16, n.2, p.49-52, 1990.
4. _____. et al. Pharmacokinetics of meloxicam in animals. *Scand J Rheumatol*, Stockholm, v.98, p.119, 1994. (Abstract).
5. CARRABBA, M. et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with osteoarthritis: a single-blind randomized, multicentre study. *Curr Med Res Opin*, Hampshire, v.13, n.6, p.343-355, 1995.
6. CASLEY-SMITH, J.R. The structure of normal small lymphatics. *Q J Exp Physiol*, London, v.46, p.101-106, 1985.
7. COTRAN, R.S., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. *Patologia estrutural e funcional*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.39-82.

* De acordo com a NBR 6023, de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Abreviatura dos periódicos em conformidade com o "Medline".

8. DEGNER, F.L., HEINZEL, G., BUSCH, U. Transsynovial kinetics of meloxicam. *Scand J Rheumatol*, Stockholm, v.98, p.121, 1994. (Abstract).
9. DONNERER, J., AMANN, R., LEMBECK, F. Neurogenic and non-neurogenic inflammation in the rat paw following chemical sympathectomy. *Neuroscience*, Oxford, v.45, n.3, p.761-765, 1991.
10. DRAY, A. Inflammation and hyperalgesia: highlighting the team effort. *Trends Pharmacol Sci*, Barking, v.14, n.8, p.287-290, Aug. 1993.
11. _____. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth*, Oxford, v.75, n.2, p.125-131, Aug. 1995
12. EKBERG, E.C. et al. Diclofenac sodium as an alternative treatment of temporomandibular joint pain. *Acta Odontol Scand*, Oslo, v.54, n.3, p.145-159, June 1996.
13. _____. et al. Antiinflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res*, Basel, v.44, n.10, p.423-433, Oct. 1995.
14. _____. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal antiinflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of cox-2. *Br J Rheumatol*, London, v.35, suppl.1, p.4-12, Apr. 1996.

15. FIORENTINO, M.P., BRIAN, E.C., JAMES, W.H. Development of inflammation after application of mustard oil or glutamate to the rat temporomandibular joint. *Arch Oral Biol*, Oxford, v.44, n.1, p.27-32, Jan. 1999.
16. FU, K. et al. Interleukin – 6 in synovial fluid and HLA-DR expression synovium from patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*, Carol Stream, v.9, n.2, p.131-137, Spring 1995.
17. GAMSE, R., HOLZER, P., LEMBECK, F. Decrease of substance P in primary afferent neurones and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin. *Br J Pharmacol*, Basingstoke, v.68, n.2, p.207-213, Feb. 1980.
18. GHOZLAN, P.R. et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis., *Br J Rheumatol*, London, v.35, suppl.1, p.51-55, Apr. 1996.
19. HASS, D. et al. Development of an orofacial model of acute inflammation in the rat. *Arch Oral Biol*, Oxford, v.37, n.5, p.417-422, 1992.
20. HERBERT, M.K. et al. Cyclooxygenase inhibitors acetylsalicylic acid and indomethacin do not affect capsaicin - induced neurogenic inflammation in human skin. *Agents Actions*, Oxford, v.38, Spec., p.C25-C27, 1993.

21. HOSIE, J., DISTEL, M., BLUHMKI, E. Meloxicam in osteoarthritis: a six-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol*, London, v.35, suppl.1, p.39-43, Apr. 1996.
22. HU, J.W. 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*, Amsterdam, v.41, n.3, p.331-345, June 1990.
23. HUGHES, S.R., WILLIAM, T.J., BRAIN, S.D. Evidence that endogenous nitric oxide modulates oedema formation induced by substance P. *Eur J Pharmacol*, Amsterdam, v.191, n.3, p.481-484, Dec. 1990.
24. INOUE, H. et al. Mechanism of mustard oil - induced skin inflammation in mice. *Eur J Pharmacol*, Amsterdam, v.333, n.2-3, p.231-240, Aug. 1997.
25. JANCsó, N., JANCsó-GABOR, A., SZOLCSÁNYI, J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* Basingstoke, v.31, n.1, p.138-151, Sept. 1967.
26. KOPP, S., WENNEBERG, B., CLEMENSSON, E. Clinical, microscopical and biochemical investigation of synovial fluid from temporomandibular joints. *Scand J Dent Res*, Copenhagen, v.91, n.1, p.33-41, Feb. 1983.

27. KUBOTA, E. et al. Interleukin 1b and stromelysin (MMP 3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, Orlando, v.55,8n.1, p.20-27, Jan. 1997.
28. KUMAZAWA, T., MIZUMURA, K. Effects of synthetic substance P on unit-discharges of testicular nociceptors of dogs. *Brain res*, Amsterdam, v.170, n.3, p.553-557, July 1979.
29. LIPPE et al. Participation of nitric oxide in the mustard oil - induced inflammation of the rat paw skin. *Eur J Pharmacol*, Amsterdam, v.232, n.1, p.113-120, Feb. 1993.
30. LOUIS, S.M. et al. Antibodies to calcitonin-gene related peptide reduce inflammation induced by topical mustard oil but not that due to carrageenin in the rat.. *Neurosci Lett*, Clare, v.102, n.2-3, p.257-260, July 1989.
31. NARJES, H. et al. Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *Br J Clin Pharmacol*, Oxford, v.41, n.2, p.135-139, Feb. 1996.
32. OTTHERNNES, I.G., MOORE., P.F. Carrageenan foot edema test. *Methods Enzymol*, New York, v.162, p. 320-327, 1988.

33. QUINN, J.H., BAZAN, N.G. Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, Orlando, v.48, n.9, p.968-971, Sept. 1990.
34. REEH, P.W., KOCHER, L., JUNG, S. Does neurogenic inflammation alter the sensitivity of unmyelinated nociceptors in the rat? *Brain Res*, Amsterdam, v.384, n.1, p.42-50, Oct. 1986.
35. SHAFER, D.M. et al. Tumor necrosis factor - α as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg*, Orlando, v.52, n.8, p.786-791, Aug. 1994.
36. TAFLEER, R. et al. Small reduction of capsaicin - induced neurogenic inflammation in human forearm skin by the glucocorticoid prednicarbate. *Agents Actions*, Oxford, v.38, Spec. p.C31-C34, 1993.
37. TAKAHASHI, T. et al. Elevated levels of nitric oxide in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, Saint Louis, v.82, n.5, p.505-509, Nov. 1996.
38. _____. et al. Proinflammatory cytokines detectable in sinovial fluids from patints with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, Saint Louis, v.85, n.2, p.135-141, Feb. 1998.

39. TURCK, D., ROTH, W., BUSCH, U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol*, London, v.35, suppl.1, p.13-16, Apr. 1996.
40. VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol*, London, v.231, n.25, p.232-235, June 1971.
41. _____, BOTTING, R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*, Basel, v.44, n.1, p.1-10, Jan. 1995.
42. WALLNER, B.P. et al. Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potent anti-inflammatory activity. *Nature*, London, v.320, n.6057, p.77-81, Mar. 1986.
43. WHEELER-ACETO, H., PORRECA, F., COWAN, A. The rat paw formalin test; comparison of noxious agents. *Pain*, Amsterdam, v.40, n.2, p.229-238, Feb. 1990.
44. WINTER, C.A., RISLEY, G.A., NUSS, G.W. Carrageenan-induced edema in hind-paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*, Baltimore, v.111, p.544-547, 1962.

APÊNDICE

TABELA 7 - Valores individuais do extravasamento plasmático induzido pelo OM a 20%

RATOS	Extravasamento plasmático	
	ATM ips	ATM ctr
1	58,33	0,79
2	59,09	2,40
3	42,44	0,47
4	65,22	1,75
5	68,60	1,75
6	40,88	0,87
Média ± DP	55,76 ± 11,58	1,34 ± 0,74

TABELA 8 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam salina 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 20%

RATOS	Extravasamento plasmático	
	ATM ips	
1	44,23	
2	48,55	
3	51,35	
4	41,15	
5	63,52	
6	51,47	
MÉDIA ± DP	50,04 ± 7,75	

TABELA 9 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 8 mg/kg 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 20%

Extravasamento plasmático	
RATOS	ATM ips
1	45,92
2	52,92
3	60,36
4	44,51
MÉDIA ± DP	50,93 ± 7,28

TABELA 10 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 22 mg/kg 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 20%

Extravasamento plasmático	
RATOS	ATM ips
1	48,66
2	50,45
3	45
MÉDIA ± DP	48 ± 2,78

TABELA 11 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam salina 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 2,5%

Extravasamento plasmático		
RATOS	ATM ips	ATM contr.
1	30,97	0
2	37,24	0
3	47,11	0
4	40,70	0
5	65,13	0
MÉDIA ± DP	44,23 ± 13,05	0

TABELA 12 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 22 mg/kg 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 2,5%

Extravasamento plasmático	
RATOS	ATMips
1	35,47
2	47,10
3	59,76
4	31,84
MÉDIA ± DP	43,54 ± 12,62

TABELA 13 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam salina 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 0,5%

RATOS	Extravasamento plasmático	
	ATM ips	ATM ctr
1	47,00	0
2	37,93	0
3	40,28	0
4	47,64	0
MÉDIA ± DP	42,98 ± 5,19	0

TABELA 14 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 22 mg/kg 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 0,5%

RATOS	Extravasamento plasmático	
	ATMips	
1	29,4	
2	28,86	
3	28,06	
4	21,28	
5	31,68	
MÉDIA ± DP	27,85 ± 3,91	

TABELA 15 - Valores individuais do extravasamento plasmático dos animais que receberam meloxicam na dose de 15 mg/kg 2 horas antes da indução da inflamação com OM a 0,5%

Extravasamento plasmático	
RATOS	ATMips
1	23,25
2	44,53
3	34,49
4	43,5
5	34,58
MÉDIA ± DP	36,09 ± 8,6