

CINÉTICA DAS ALTERAÇÕES VASCULARES E CELULARES NA PERITONITE INDUZIDA PELA CARRAGENINA EM *Gallus gallus*. EFEITO DE DROGAS ANTIINFLAMATÓRIAS ESTEROIDAIS E NÃO ESTEROIDAIS

KINETIC OF VASCULAR AND CELLULAR ALTERATIONS IN THE CARRAGEENIN-INDUCED PERITONITIS IN *Gallus gallus*. EFFECT OF STEROIDAL AND NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

Cristina Miyuki HARA¹; Manuel Henrique KLEIN JÚNIOR²; Julieta Rodini Engrácia de MORAES³; Flávio Ruas de MORAES⁴; Antonio Carlos PAULILLO⁴

RESUMO

Neste trabalho investigou-se a cinética das alterações vasculares e celulares na peritonite induzida pela carragenina (500 mcg) em *Gallus gallus* e o efeito do pré-tratamento com dexametasona (0,5; 1,0 ou 2,0 mg/kg), indometacina (2,0; 4,0 ou 8,0 mg/kg), ou piroxicam (20,0; 40,0 ou 80,0 mg/kg), administrados por via oral, 30 minutos antes do estímulo lesivo. Observou-se que os máximos aumento de permeabilidade vascular e acúmulo de leucócitos ocorreram 150 min. e 4 h, após a aplicação do irritante, respectivamente. Os leucócitos polimorfonucleares foram o tipo celular predominante no exsudato após 2 e 4 h, equilibraram-se com as mononucleares após 24 h, predominando o último tipo celular após 48 h. O maior acúmulo de células polimorfo e mononucleares ocorreu após 4 h e 24 h, respectivamente. O pré-tratamento com indometacina ou piroxicam inibiu significativamente ($p < 0,05$) o aumento de permeabilidade vascular mas não o acúmulo de leucócitos, 150 min. e 4 h após o estímulo lesivo, respectivamente. A dexametasona foi efetiva em reduzir significativamente ($p < 0,05$) ambos os componentes. Os resultados sugerem que os eicosanóides participem ativamente dos fenômenos vasculares mas são de pouca relevância na quimiotaxia de leucócitos no processo inflamatório agudo induzido pela carragenina em *Gallus gallus*. Os achados indicam que quando o efeito de drogas antiinflamatórias é considerado, como no presente trabalho, o aumento de permeabilidade vascular e a migração celular são fenômenos independentes.

UNITERMOS: Carragenina; Inflamação; Peritonite; Indometacina; Piroxicam, Dexametasona; *Gallus gallus*

INTRODUÇÃO

Um estímulo lesivo desencadeia no organismo uma resposta que, apesar de complexa, manifesta-se de maneira essencialmente estereotipada. Na área afetada e tecidos vizinhos, essa manifestação é traduzida por vasodilatação arteriolar, capilar e venular; aumento da permeabilidade vascular com instituição de edema; aumento da viscosidade sanguínea produzindo estase; marginação leucocitária e diapedese celular, seguindo-se a quimiotaxia e fagocitose por células competentes. Essa resposta uniforme é decorrência da intervenção de substâncias endógenas liberadas, ativadas ou neoformadas localmente que são encarregadas do controle do fenômeno inflamatório: os mediadores químicos da inflamação. Estes têm origem celular ou plasmática e o espectro relativamente limitado de suas ações farmacológicas determina a padronização da resposta inflamatória (rubor et tumor cum calore et dolore). Aceita-se atualmente que diferentes mediadores possam contribuir para o aparecimento de um único sinal e

que, alternativamente, um único mediador possa atuar em diferentes eventos do processo (LEME¹⁷, 1989).

A inflamação aguda induzida em mamíferos pela carragenina, um polissacarídeo sulfatado extraído de algas marinhas, envolve a participação de aminas biogênicas (CRUNCKORN; MEACOCK⁸, 1971; LEME et al.¹⁸, 1973), cininas plasmáticas, (VAN ARMAN et al.²⁵, 1965; ROTHSCHILD; GASCON²², 1966) e prostaglandinas (DI ROSA et al.¹⁰, 1971; MONCADA et al.²⁰, 1974). Além disso, a carragenina gera *in situ* vários outros mediadores, incluindo proteínas plasmáticas, enzimas lisossomais, produtos derivados do sistema complemento, eicosanóides e outros, capazes de promover vasodilatação e/ou aumento de permeabilidade vascular e quimiotaxia (BAILEY³, 1988; BLIVEN; OTTERNESS⁴, 1988).

A participação dos mediadores químicos na inflamação é

1-Mestre em Patologia Animal - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, Campus de Jaboticabal

2-Professor Assistente 4 - Universidade Federal do Piauí

3-Professor Assistente Doutor - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, Campus de Jaboticabal

4-Professor Adjunto - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, Campus de Jaboticabal

bem descrita em mamíferos, mas de conhecimento restrito em aves. A peritonite e o edema podal induzidos pela terebentina em *Gallus gallus* apresenta resposta vascular bifásica (AWADHIYA et al.², 1980; ITO; BOHM¹⁵, 1986). Nesse caso, o aumento de permeabilidade ocorre particularmente em vênulas (AWADHIYA et al.², 1980) e, portanto, não difere do que ocorre em mamíferos (MAJNO; PALADE¹⁹, 1961). Segundo AWADHIYA et al.² (1980), em aves, a quimiotaxia de heterófilos e monócitos é concomitante, com predominância dos polimorfonucleares nos estágios iniciais e de mononucleares nos estágios mais tardios do fenômeno. Os autores sugerem evidências da participação de aminas vasoativas no fenômeno. O aumento de permeabilidade vascular e o edema podal induzidos pela terebentina são inibidos pela prometazina, fenilbutasona, metisergida e indometacina (ITO; BOHM¹⁵, 1986).

O edema podal induzido pela carragenina em aves é menos severo que o induzido pela terebentina e apresenta evolução monofásica. É mediado particularmente pela histamina e serotonina sendo menos importante a participação de prostaglandinas e bradicinina (ITO et al.¹⁶, 1989).

Em aves e camundongos a administração intraperitoneal de sefadex induz acúmulo de leucócitos, com franco predomínio de macrófagos e poucas células polimorfonucleares, graças à estimulação da via alternativa do sistema complemento (CARRENO et al.⁷, 1988). Entretanto, em aves, não se observou a produção de prostaglandinas 4h após a estimulação peritoneal com sefadex (GOLEMBOSKI et al.¹², 1990).

Este trabalho foi realizado com o objetivo de se estudar a cinética das alterações vasculares e celulares na peritonite induzida pela carragenina em *Gallus gallus*, bem como o efeito do pré-tratamento com drogas antiinflamatórias esteroidais (DAIE) e não esteroidais (DAINE) sobre esses fenômenos.

MATERIAL E MÉTODO

Aves

Foram utilizados frangos de corte de linhagem comercial (Hubbard), de 4 a 5 semanas de idade, alojados em baterias com aquecimento elétrico nas duas primeiras semanas de vida. Ração comercial e água foram fornecidas à vontade.

Indução e avaliação da peritonite

A peritonite foi induzida por 500 mcg de carragenina* dissolvida em 5,0 ml de PBS, através de injeção intraperitoneal na

região próxima à cloaca. Em um grupo de aves avaliou-se as alterações de permeabilidade vascular e em outro as alterações celulares. Desse modo, para avaliação das alterações de permeabilidade vascular, as aves receberam 25 mg/kg de uma solução de azul de EVANS** a 2,5%, em solução salina 0,45%, via endovenosa, 30; 90; 150; 210; 270 ou 330 min. após a injeção de carragenina. A seguir, 30 min. após a injeção do corante, as aves foram sacrificadas por deslocamento cervical e exsanguinadas por secção dos vasos do pescoço. A cavidade peritoneal foi lavada, com 10 ml de solução gelada de PBS/EDTA a 0,09%, pH 7,2. Após breve e suave massagem, 5,0 ml do lavado foram recolhidos com auxílio de seringas plásticas em que a agulha estava revestida pelo seu protetor plástico, contendo várias perfurações. O lavado foi então transferido para tubos de ensaio cônicos e centrifugados a 1000 rpm por 10 min., em centrífuga clínica. O sobrenadante foi recolhido para estimativa da densidade óptica, em espectrofotômetro, a 620 nm de comprimento de onda.

Para avaliação do componente celular, as aves foram sacrificadas 2, 4, 24 e 48 h após a inoculação do irritante. Após a lavagem da cavidade abdominal o fluido peritoneal (5ml) foi colocado em tubos de ensaio cônicos de plástico, mantidos em banho de gelo. Uma alíquota do lavado foi diluída em corante de Natt & Herrich, na proporção de 1:20, para contagem de leucócitos totais em câmara de Neubauer. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em 2 tipos de esfregaços: um deles preparado em câmara de sedimentação de Suta e outro com sedimento celular após centrifugação a 1000 rpm por 5 min., em centrífuga clínica. As preparações foram coradas pancromaticamente e avaliadas em microscopia de luz, sob objetiva de imersão.

Avaliação do efeito de drogas antiinflamatórias

Estabelecida a cinética das alterações vasculares e celulares, o efeito das drogas antiinflamatórias foi testado nos momentos em que o aumento de permeabilidade vascular (150 min.) e o acúmulo de leucócitos (4 h) eram máximos na cavidade peritoneal. Assim, as aves receberam, por via oral, dexametasona*** (0,5; 1,0 ou 2,0 mg/kg), indometacina**** (2,0; 4,0 ou 8,0 mg/kg) ou piroxicam***** (20,0; 40,0 ou 80,0 mg/kg), 30 min. antes da aplicação do estímulo lesivo. Foram sacrificadas 150 min. e 4 h após a indução da peritonite e os componentes vascular e celular foram estimados através dos procedimentos supracitados.

*** Decadron - Prodomo
**** Indocid - Merck, Sharp, Dhome
***** Feldene - Pizer

* Marine Collouids
** Merck

Análise estatística

Os resultados foram comparados através da análise de variância ao nível de 5% de significância. A diferença entre as médias foi analisada pelo teste de Tuckey (SNEDECOR; COCHRAN²⁴, 1974).

RESULTADOS

Cinética das alterações vasculares

A injeção intraperitoneal de 500 mcg de carragenina e o acompanhamento das alterações vasculares em diferentes tempos mostrou que o aumento de permeabilidade às proteínas plasmáticas atinge o máximo em 150 min. Após 210 min. ocorreu uma redução drástica no extravasamento do corante que não diferiu estatisticamente ($p < 0,05$) dos outros tempos de observação (Fig. 1).

Cinética das alterações celulares

O acúmulo de leucócitos totais no peritônio induzido por 500 mcg de carragenina atingiu valores máximos 4 h depois, sendo estatisticamente diferente ($p < 0,05$) do verificado após 2, 24 ou 48 h (Fig. 2a). A contagem diferencial de leucócitos indicou que 2 e 4 h após a aplicação do estímulo lesivo havia franca predominância de polimorfonucleares (PMN) sobre mononucleares (MN) no exsudato. Após 24 h verificou-se um equilíbrio entre os dois tipos celulares, sendo que após 48 h havia domínio de MN (Fig. 2b). Além disso, verificou-se que o aumento máximo do número de PMN ocorreu após 4 h enquanto o de MN ocorreu após 24 h, com diferença significativa em relação aos outros tempos de observação (Fig. 2b). Não se observou a presença de trombócitos entre as células inflamatórias em quaisquer dos tempos estudados.

Efeito das drogas antiinflamatórias sobre o aumento da permeabilidade vascular

Os resultados verificados quando as aves foram submetidas ao pré-tratamento com dexametasona (0,5; 1,0; ou 2,0 mg/kg), indometacina (4,0; 8,0 ou 16 mg/kg) ou piroxicam (20,0; 40,0 ou 80 mg/kg), 30 min. antes da aplicação da carragenina, demonstram que as três drogas, nas três doses utilizadas, foram eficientes em inibir significativamente ($p < 0,05$) o aumento de permeabilidade vascular avaliado 150 min. depois da indução do estímulo lesivo. Todavia, os efeitos das diferentes doses de cada uma das drogas não apresentaram diferença significativa entre si. Ou seja, não se verificou a relação dose-efeito (Fig. 3).

Efeitos de drogas antiinflamatórias sobre o acúmulo de leucócitos

Analisando-se a Fig. 4 verifica-se que das três drogas testadas, somente a dexametasona, nas três doses utilizadas, foi efetiva em reduzir significativamente ($p < 0,05$) as contagens de leucócitos totais acumulados na cavidade peritoneal, 4 h após o estímulo pela carragenina. Os resultados mostram que houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre a dose de 0,5 mg/kg em relação ao grupo controle e às doses de 1,0 e 2,0 mg/kg, mas tal não ocorreu entre as duas últimas doses. A indometacina e o piroxicam não reduziram significativamente ($p < 0,05$) o número de leucócitos totais acumulados em comparação com o grupo controle, ou entre as diferentes doses. Pelo contrário, ocorreu uma tendência de aumento do número de leucócitos em função do aumento das doses.

Da análise da Fig. 5 constata-se que a dexametasona reduziu significativamente ($p < 0,05$) o número de PMN, refletindo o verificado na análise do número de leucócitos totais, já que não ocorreu diferença significativa em relação aos MN. Similarmente ao descrito acima a indometacina e o piroxicam não produziram efeitos significativos sobre as contagens de células polimorfonucleares ou mononucleares. Entretanto, similarmente ao observado em relação aos leucócitos totais, houve tendência de aumento do número de PMN em função do aumento das doses de DAINE.

DISCUSSÃO

Os resultados deste ensaio demonstram que o aumento de permeabilidade vascular na peritonite induzida pela carragenina em aves foi de caráter monofásico e máximo 150 min. após a aplicação do irritante, declinando a seguir. Estes resultados estão de acordo com os de ITO et al.¹⁶ (1989) que induziram aumento de permeabilidade vascular e edema podal pela carragenina e com os de SINHA et al.²³ (1987) em reações inflamatórias cutâneas induzidas por fitohemaglutinina e concanavalina A em aves.

Neste ensaio, tanto o pré-tratamento com DAINE como com dexametasona foram efetivos em bloquear o aumento de permeabilidade vascular 150 min. após a aplicação do irritante. Apesar disso, não foi possível detectar diferença estatisticamente significativa entre as diferentes doses de cada uma das drogas utilizadas. Esses resultados corroboram parcialmente os de ITO et al.¹⁶ (1989), em que a indometacina foi capaz de inibir o edema podal induzido pela carragenina no seu terço final de desenvolvimento, com uma dose cinco vezes maior (20,0 mg/kg) que a menor dose utilizada neste ensaio (4,0 mg/kg). Essa diferença talvez esteja relacionada à diversidade de modelos experimentais utilizados. De qualquer modo, ITO; BOHN¹⁵ (1986) observaram que a indometacina foi eficaz em inibir o aumento de permeabilidade vascular e o edema podal induzido pela terebentina. Essas observações tomadas em conjunto sugerem que eicosanóides gerados pela via

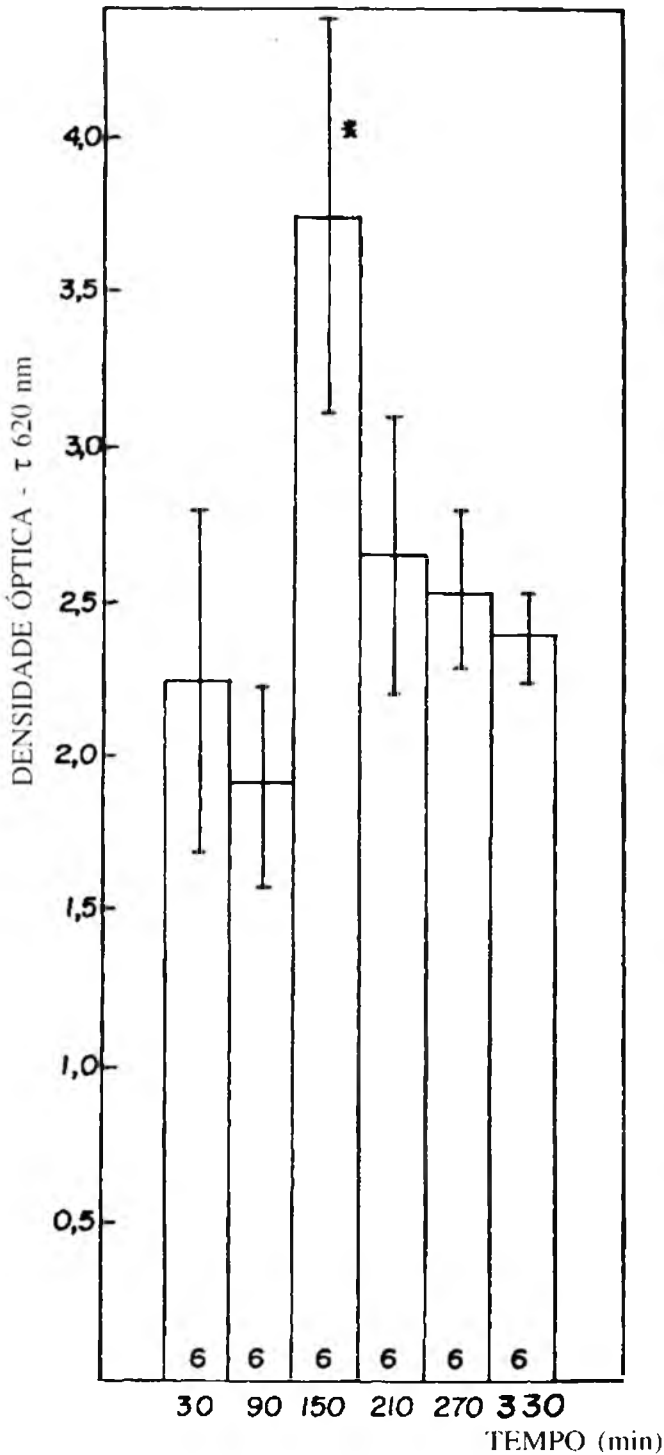


FIGURA 1

Cinética das alterações de permeabilidade vascular induzida pela injeção intraperitoneal de 500 meg de carragenina em aves. Os resultados estão expressos como média \pm EPM das densidades ópticas a 620 nm de corante extravasado no peritônio em diferentes tempos. Os valores contidos nas barras do histograma representam o número de aves em cada ponto.

* diferença significativa ($p < 0,05$) em relação a 30, 90, 270 e 330 min.

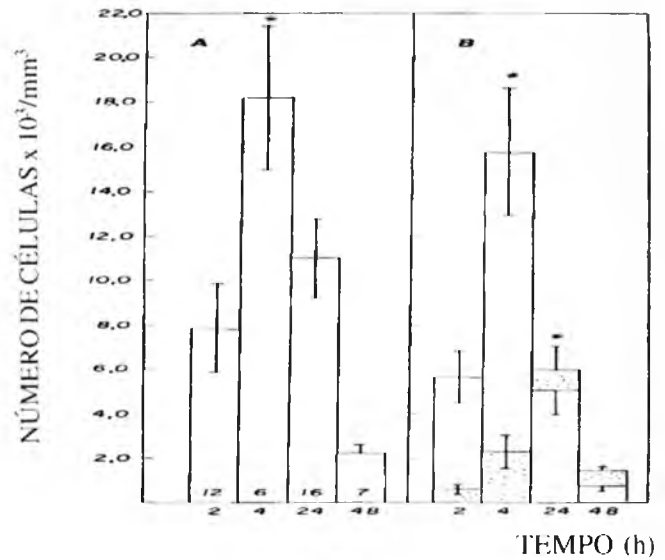


FIGURA 2

Cinética das contagens de células inflamatórias acumuladas na peritonite induzida por 500 meg de carragenina em aves. (A) acúmulo de leucócitos totais. (B) contagem diferencial de leucócitos: células polimorfonucleares; células mononucleares. Os resultados estão expressos como média \pm EPM. Os valores contidos nas barras do histograma representam o número de aves em cada ponto.

* diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação aos outros valores pelo teste de Tuckey.

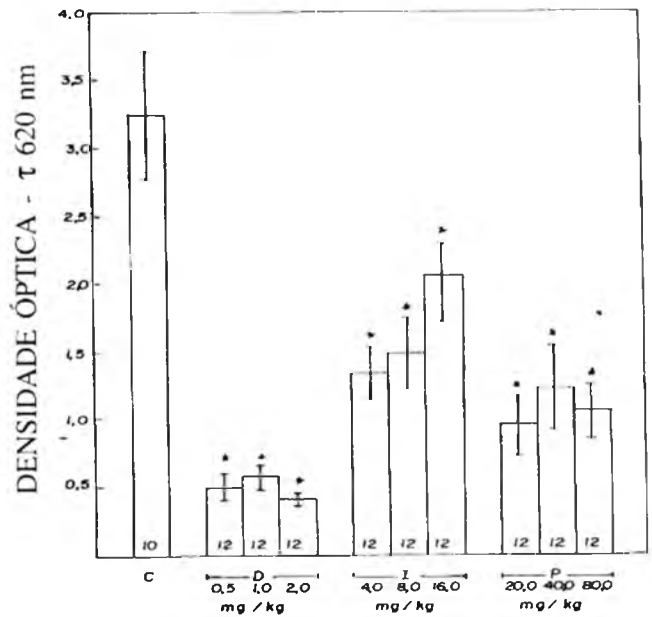


FIGURA 3

Efeito do pré-tratamento com indometacina (I), piroxicam (P) ou dexametasona (D) sobre as alterações de permeabilidade vascular induzida em aves pela injeção intraperitoneal de 500 meg de carragenina em relação a um grupo controle (C), não tratado. Os resultados estão expressos como média \pm EPM. Os valores contidos nas barras do histograma representam o número de aves em cada grupo.

* diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle pelo teste de Tuckey.

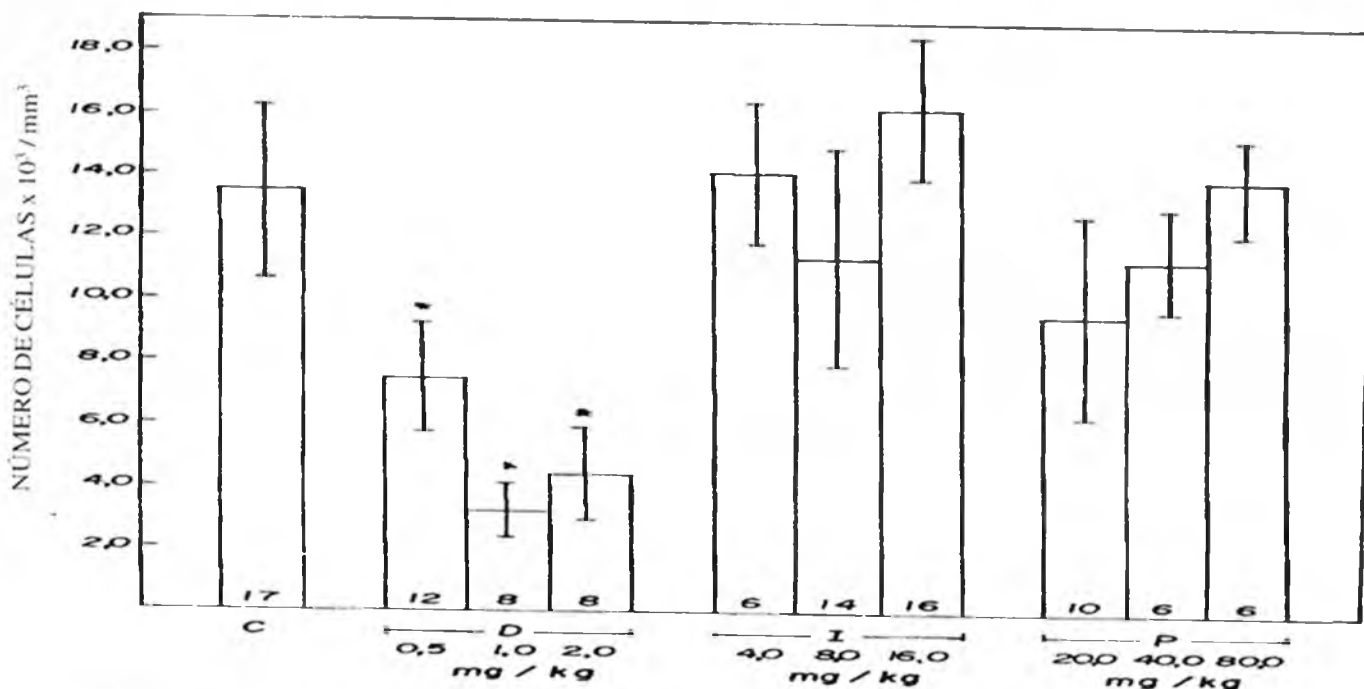


FIGURA 4

Efeito do pré-tratamento com indometacina (I), piroxicam (P) ou dexametasona (D) sobre as contagens de leucócitos totais acumulados no peritônio de aves, injetado com 500 mcg de carragenina em relação a um grupo controle (C). Os resultados estão expressos como média \pm EPM. Os valores contidos nas barras do histograma representam o número de aves em cada grupo experimental.

* diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle estimada pelo teste de Tuckey.

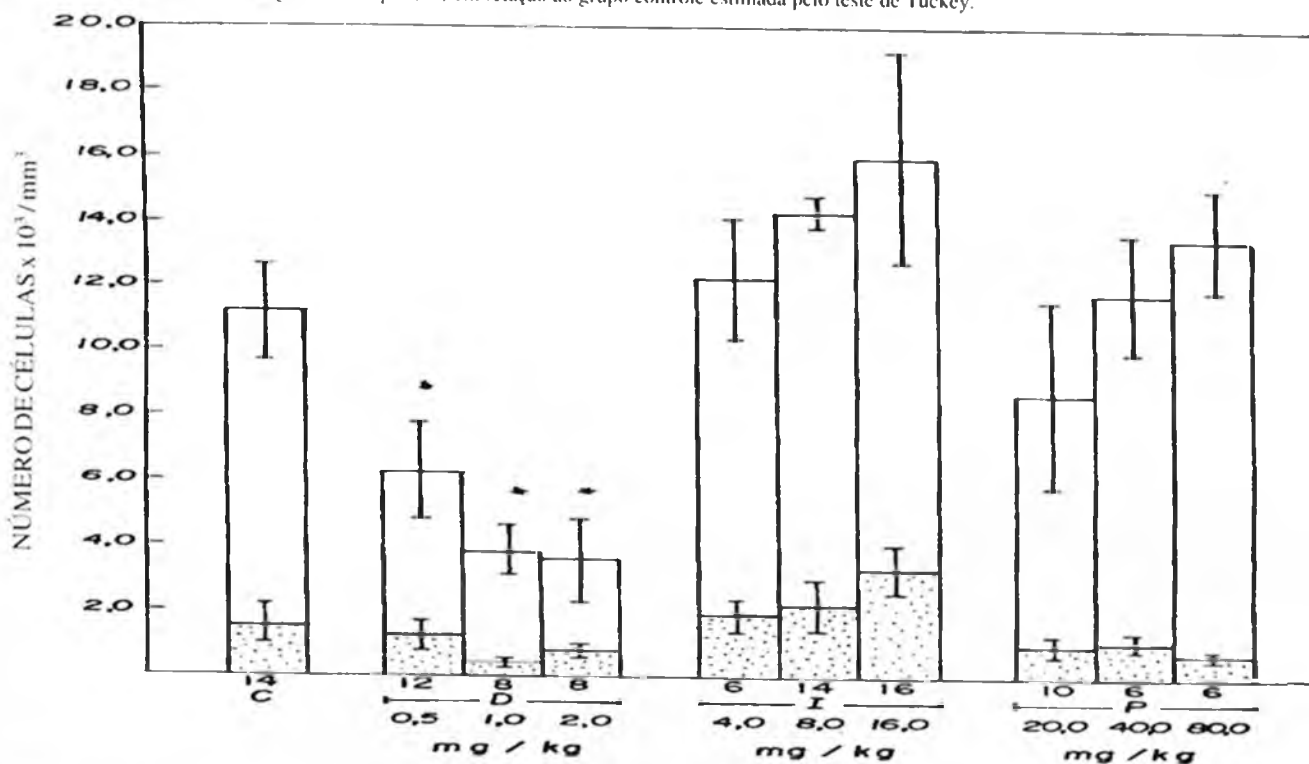


FIGURA 5

Efeito do pré-tratamento com indometacina (I), piroxicam (P) ou dexametasona (D) sobre o acúmulo de células polimorfonucleares (PMN) e mononucleares (MN), induzida em aves pela aplicação intraperitoneal de 500 mcg de carragenina, em relação a um grupo controle (C). Os resultados estão expressos como média \pm EPM. Os valores indicados acima das barras do histograma representam o número de aves em cada grupo experimental.

* diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle estimada pelo teste de Tuckey.

ciclooxigenase de metabolização do AA, à semelhança do observado em mamíferos, desempenham papel relevante nos eventos vasculares da inflamação aguda em aves.

Os resultados deste ensaio indicam que a injeção de 500 mcg de carragenina determinou influxo de leucócitos totais para a cavidade peritoneal, que atingiu valores máximos após 4 h, diminuindo posteriormente. A contagem diferencial dessas células mostrou que até a quarta hora ocorreu amplo predomínio de células polimorfonucleares (88%) no exsudato. Após 24 h observou-se equilíbrio entre as contagens de células polimorfo e mononucleares, sendo as últimas predominantes 48 h depois. O maior acúmulo de células polimorfonucleares e mononucleares ocorreu 4 e 24h após o estímulo flogogênico, respectivamente. Resultados similares foram observados por CARLSON; ALLEN⁶ (1970), CARLSON⁵ (1972), NAIR²¹ (1973) e AWADHIYA et al.² (1980) pela inoculação de diferentes irritantes em sítios variados. Uma vez que ACKERMAN et al.¹ (1980) observaram fenômeno semelhante na cavidade pleural de ratos injetada com o mesmo irritante, parece não haver diferença na cinética do acúmulo de leucócitos induzido pela carragenina entre aqueles animais e as aves.

Neste ensaio, o pré-tratamento dos animais com doses crescentes de indometacina e piroxicam, não foi eficaz em reduzir as contagens de células inflamatórias no peritônio injetado com o irritante.

De acordo com VANE²⁶ (1974) DAINÉ atuam inibindo a produção e liberação de prostaglandinas pelo bloqueio da via ciclooxigenase de metabolismo do ácido aracídico (AA). Os leucócitos são a maior fonte de AA e seus metabólitos na inflamação aguda (HIGGS et al.¹⁴, 1983). Baixas doses de indometacina (0,5 a 1,0 mg/kg), aspirina e flurbiprofem suprimem a produção de prostaglandinas e aumentam a migração de células polimorfonucleares. Esse aumento se deve ao fato de que o bloqueio da via ciclooxigenase de metabolização do AA aumenta a disponibilidade de substrato para a via lipoxigenase, gerando maior quantidade de metabólitos com atividade quimiotática como o leucotrieno B₄. Por outro lado, altas doses das mesmas drogas (2,0 a 16,0 mg/kg de indometacina) reduzem a migração celular através da inibição não específica da peroxidação do AA bloqueando também a via lipoxigenase (HIGGS et al.¹³, 1980).

Os resultados aqui apresentados mostram que mesmo altas doses DAINÉ não foram efetivas em reduzir o acúmulo de leucócitos no peritônio de aves injetado com carragenina. Esses resultados apontam no sentido de que, ao contrário dos mamíferos, derivados do AA parecem não exercer função

importante na quimiotaxia de células inflamatórias em aves. De fato, GOLEMBOSKI et al.¹² (1990) não observaram níveis detectáveis de prostaglandinas na cavidade peritoneal estimulada com sefadex nesta classe de animais. Todavia, macrófagos recém migrados produziram tromboxana. Os autores sugerem que esses fatos possam ser atribuídos à ausência de macrófagos peritoneais residentes em aves.

Neste trabalho, ao contrário do observado com DAINÉ, o pré-tratamento com dexametasona inibiu a migração celular nas três doses utilizadas, sendo as doses de 1,0 e 2,0 mg/kg significativamente mais efetivas que 0,5 mg/kg. Entretanto, não se verificou diferença estatística entre as duas doses mais altas.

Os corticosteróides atuam bloqueando a produção de AA por inibição da fosfolipase A₂, causando redução do substrato necessário para gerar eicosanóides pelas vias ciclo e lipoxigenase (FLOWER¹¹, 1988). Esse efeito dual associado ao bloqueio da liberação de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos (DINARELLO⁹, 1984), pode ser responsável pela maior eficácia antiinflamatória das drogas esteroidais, entre as quais se inclui a dexametasona.

Dessa forma, em aves, sendo verdadeira a aparente ausência de efeito de produtos derivados do AA, a dexametasona poderia possivelmente atuar inibindo, por exemplo, a liberação de citocinas quimiotáticas para polimorfonucleares derivadas de macrófagos.

Os resultados aqui apresentados sugerem a existência de diferenças na mediação química do processo inflamatório entre aves e mamíferos, pelo menos no que tange à participação de eicosanóides. Como suporte a essa hipótese deve ser lembrado que a ausência de macrófagos residentes em número significativo no peritônio de aves (GOLEMBOSKI et al.¹², 1990) e a ineficácia de mesmo altas doses de DAINÉ em bloquear a migração celular induzida pela carragenina naquela cavidade são observações que se complementam. Além disso, considerando-se o efeito das drogas antiinflamatórias observado neste trabalho, pode-se dizer que os fenômenos vasculares e a migração celular são fenômenos independentes.

AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos às auxiliares de laboratório Maria Inês Yamazaki de Campos e Francisca de Assis Ardisson pelos excelentes serviços prestados.

SUMMARY

The kinetic of vascular and cellular alterations in the carrageenin-induced peritonitis was investigated (500 mcg) in *Gallus gallus* and the effect of the pre-treatment with dexamethasone (0.5; 1.0 or 2.0 mg/kg), indomethacin (2.0; 4.0 or 8.0 mg/kg), piroxicam (20.0; 40.0 or 80.0 mg/kg), given by oral route 30 minutes before the inflammatory stimulus. It was observed that the highest increase in both vascular permeability and leucocyte accumulation occurred respectively 150 minutes and 4 hours after the carrageenin injection. Polymorphonuclear leukocytes were the predominant cell type in the exudate obtained 2 and 4 hours after the stimulus. An equilibrium between polymorphonuclear and mononuclear cells was observed with 24 hours of inflammation and the latter cell type was predominant after 48 hours. The pre-treatment with indomethacin and piroxicam significantly ($p<0.05$) inhibited the vascular permeability increase but not the leukocytes counts. Dexamethasone was significantly reduced both vascular permeability increase and leukocyte accumulation. These results suggest that eicosanoids have a role in the vascular permeability increase but it is less relevant in the leucocyte chemotaxis in carrageenin-induced acute inflammation in fowls. The vascular permeability increase and cellular migration are independent phenomena when the effect of antiinflammatory drugs are concerned.

UNTERMS: Carrageenin; Inflammation; Peritonitis; Indometacin; Piroxicam; Dexamethasone; *Gallus gallus*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01-ACKERMAN, N.; TOMOLONIS, A.; MIRAM, L.; KHEIFETS, J.; MARTINEZ, S.; CARTER, A. Three day pleural inflammation: a new model to detect drug effect on macrophage accumulation. **Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics**, v.215, p.588-95, 1980.
- 02-AWADHIYA, R.P.; VEGAD, J.L.; KOLTE, G.N. Studies on acute inflammation in the chicken using mesentery as a test system. **Research in Veterinary Science**, v.29, p.172-80, 1980.
- 03-BAYLEY, P.J. Sponge implants as models. **Methods Enzimology**, v.162, p.327-34, 1988.
- 04-BLIVEN, M.L.; OTTERNESS, I.G. Carrageenin pelurisy. **Methods Enzimology**, v.162, p.334-9, 1988.
- 05-CARLSON, H.C. The acute inflammatory reaction in chicken breast muscle. **Avian Disease**, v.16, p.553-8, 1972.
- 06-CARLSON, H.C.; ALLEN, J.R. The acute inflammatory reaction in chicken skin: blood cellular response. **Avian Disease**, v.13, p.817-33, 1970.
- 07-CARRENO, M.P.; LABARRE, D.; JOZEFOWICZ, M.; KAZATCHKINE, M.D. The ability of sephadex to activate human complement is suppressed in specifically substituted functional sephadex derivatives. **Molecular Immunology**, v.25, p.165-72, 1988.
- 08-CRUNKHORN, P.; MEACOCK, S.C.R. Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin. **British Journal of Pharmacology**, v.42, p.392-402, 1971.
- 09-DINARELLO, C.A. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. **New England Journal Medicine**, v.311, p.1413-8, 1984.
- 10-DI ROSA, M.; GIROUD, J.P.; WILLOUGHBY, D.A. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine. **Journal of Pathology**, v.104, p.15-29, 1971.
- 11-FLOWER, R.J. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. **British Journal of Pharmacology**, v.94, p.987-1015, 1988.
- 12-GOLEMBOSKI, K.A.; WHELAN, J.; SHAW, S.; KINSELLA, J.E.; DIETERT, R.R. Avian inflammatory macrophage function: shifts in arachdoacid metabolism, respiratory burst, and cell-surface phenotype during the response to sephadex. **Journal Leukaemia Biological**, v.48, p.495-501, 1990.
- 13-HIGGS, G.A.; EAKINS, K.E.; MUGRIDGE, K.G.; MONCADA, S.; VANE, J.R. The effects of non-steroid antiinflammatory drugs on leukocyte migration in carrageenin-induced inflammation. **European Journal Pharmacology**, v.66, p.81-6, 1980.
- 14-HIGGS, G.A.; MONCADA, S.; SALMON, J.A.; SEAGER, K. The source of thromboxane and prostaglandins in experimental inflammation. **British Journal of Pharmacology**, v.79, p.863-8, 1983.
- 15-ITO, N.M.K.; BOHN, G.M. Turpentine-induced acute inflammatory response in *Gallus gallus*: oedema, vascular permeability and effects of non-steroidal

- antiinflammatory drugs. **Research and Veterinary Science**, v.41, p.231-6, 1986.
- 16-ITO, N.M.K.; NORONHA, A.M.B.; BOHM, G.M. Carrageenin-induced acute inflammatory response in chicks. **Research Veterinary Science**, v.46, p.192-5, 1989.
- 17-LEME, J.G. **Hoemones and inflammation**. New York, Boca Raton, 1989.
- 18-LEME, J.G.; HAMAMURA, L.; LEITE, M.D.; ROCHA, M.S. Pharmacological analysis of the acute inflammatory process in the rat's paw by local injection of carrageenin and by healing. **British Journal of Pharmacology**, v.48, p.88-96, 1973.
- 19-MAJNO, G.; PALADE, G.E. The effect of histamine and serotonine on vascular permeability: an electron microscopy study. **Journal of Biophysical and Biochemical Cytology**, v.11, p.571-82, 1961.
- 20-MONCADA, S.; FERREIRA, S.H.; VANE, J.R. Sensitization of pain receptors of dog knee joint by prostaglandin. In: ROBINSON, H.J.; VANE, J.R., eds. **Prostaglandins Synthetase inhibitors**, New York, Raven Press, 1974. p.189-95.
- 21-NAIR, M.K. The early inflammatory reaction in the fowl. **Acta Veterinaria Scandinavica**, supl.42, p.1-103, 1973.
- 22-ROTHSCHILD, A.M.; GASCON, L.A. Sulphuric esterof polysaccharydes as activators of a bradykinin-forming system in plasma. **Nature**, v.212, p.1364-2371, 1966.
- 23-SINHA, B.K.; VEGAD, J.L.; AWADHIYA, R.P. Estimation of increase vascular permeability in avian inflammation. **Indian Veterinary Journal**, v.64, p.269-72, 1987.
- 24-SNEDECOR, G.W.; COCHRAN, W.G. **Statistical methods**. Ames, Iowa State University Press, 1974.
- 25-VAN ARMAN, C.G.; BEGANY, A.; MILLER, L.M. PLESS, H.H. Some details of the inflammations caused by yeast and carrageenin. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.150, p.377-80, 1965.
- 26-VANE, J.R. The mode of action of aspirin and similar compounds. **Journal Allergy and Clinical Immunology**, v.58, p.691-712, 1974.

Recebido para publicação em 07/07/93
Aprovado para publicação em 03/03/94