

## Setor 07. Farmacologia da Dor e Nociceção

### 07.001

The molecular mechanism of peripheral antinociceptive action of opioids: activation of PI3K $\gamma$ /AKT/nitric oxide/K<sup>+</sup><sub>(ATP)</sub> channel signaling pathway. Cunha, T. M.<sup>1</sup>; Duarte, H. L. L.<sup>2</sup>; Lotufo, C. M. da C.<sup>1</sup>; Funez, M. I.<sup>1</sup>; Verri Jr., W. A.<sup>1</sup>; Sachs, D.<sup>1</sup>; Souza, G. R.<sup>1</sup>; Teixeira, M. M.<sup>2</sup>; Cruz, J. S.<sup>2</sup>; Cunha, F. de Q.<sup>1</sup>; Ferreira, S. H.<sup>1</sup> - <sup>1</sup>FMRP-USP - Farmacologia; <sup>2</sup>UFMG - Bioquímica e Imunologia

**Introduction:** The increased intensity of nociception during inflammation (hypernociception) is primary due to the sensitization of specific classes of nociceptive neurons. Opioids directly block hypernociception via the activation of nitric oxide/cGMP/PKG/K<sup>+</sup><sub>(ATP)</sub> channels signaling pathway. In the present study we tested whether the initiation of this signaling cascade depends on the stimulation of the PI3K $\gamma$ /AKT. **Methods:** Mechanical hypernociception was evaluated in rats and mice using a modification of Randall-Sellito test and an electronic version of the von Frey test, respectively. The expression of  $\mu$  and  $\kappa$  opioid receptors, PI3K $\gamma$ , substance P (SP) and TRPV1 in dorsal root ganglion (DRG) neurons was detected by confocal microscopy. Phosphorylated AKT expression was analyzed by western blot of DRG culture neurons. Nitric oxide production by DRG neurons was evaluated using fluorescent DAF indicator. K<sup>+</sup> currents in DRG neurons were determined by patch-clamp in the whole cell model. **Results:** Confocal analysis showed that PI3K $\gamma$  is expressed in DRG neurons, mainly in neurons of small size, which also express TRPV1, SP,  $\mu$ -,  $\kappa$ -opioid receptors and also in IB<sub>4</sub> positive neurons. Non-selective (wortmannin, 1-10  $\mu$ g/paw) or selective (AS 605240, 10-90  $\mu$ g/paw) pharmacological inhibition of PI3K $\gamma$  prevented in rats the peripheral anti-hypernociceptive action of morphine (6  $\mu$ g/paw), DAMGO ( $\mu$ -agonist, 1  $\mu$ g/paw) and U50488 ( $\kappa$ -agonist, 10  $\mu$ g/paw). In PI3K $\gamma$  deficient mice (-/-) mice morphine, DAMGO as well U50488 did not show peripheral anti-hypernociceptive effect. Further investigating the PI3K $\gamma$  downstream signaling pathway, the treatment with an AKT selective inhibitor (3-30  $\mu$ g/paw) also prevents morphine, DAMGO and U50488 anti-hypernociceptive effects. Corroborating with this *in vivo* observation, incubation of DRG culture neurons with morphine (10  $\mu$ M), DAMGO (1  $\mu$ M) or U50488 (100 nM) produce an increase in AKT phosphorylation. This activation was prevented by naloxone (10  $\mu$ M), PI3K $\gamma$  inhibitor (AS 605240; 100 nM) and found reduced in cultured neurons of PI3K $\gamma$  (-/-). Incubation of DRG neurons with morphine induced an increase of nitric oxide production which was inhibited by PI3K $\gamma$  and AKT inhibitors. Further supporting these findings, electrophysiological recordings showed that morphine up-regulates K<sup>+</sup><sub>(ATP)</sub> currents in DRG neurons through activation of PI3K $\gamma$ /AKT/NO pathway. **Discussion:** The present results suggest that the peripheral blockade of hypernociception by opioids seems to be dependent on an initial activation of PI3K $\gamma$ /AKT signaling pathway, which is ultimately responsible for the activation of nitric oxide/cGMP/PKG/K<sup>+</sup><sub>(ATP)</sub> channels pathway. Apoio Financeiro: Fapesp and CNPq

## 07.002

Avaliação do limiar nociceptivo após exercício em ratas. Galdino, G. S.; Romero T. R. L.; Duarte I. D. G; Perez A. C. P. - UFMG - Farmacologia

**Introdução:** Vários estudos relatam a participação do sistema opioidérgico no efeito antinociceptivo durante e após a prática de atividade física <sup>1 2 3 4 5</sup>. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a influência de diferentes protocolos de exercício <sup>6 7</sup> no limiar nociceptivo em ratas bem como uma possível participação do sistema opioidérgico endógeno. **Métodos:** Ratas Wistar (230 a 250g) foram submetidas aos protocolos de exercício excêntrico, estresse cardíaco e de força. Para a avaliação do limiar nociceptivo foram utilizados os testes de compressão de pata (estímulo mecânico) e retirada de cauda (estímulo térmico) <sup>8 9</sup>. A participação do sistema opioidérgico endógeno foi investigada através da administração do antagonista para os receptores opióides (naloxona 2 mg/kg), administrado (s.c.) 10 min antes do início de cada protocolo. **Resultados:** Os 3 protocolos de exercício produziram significativo ( $P < 0,05$ ) aumento do limiar nociceptivo no teste de retirada de pata, porém somente o efeito antinociceptivo provocado pelo protocolo de força foi revertido pela naloxona. Um significativo ( $P < 0,05$ ) aumento do limiar nociceptivo foi produzido pelos protocolos de exercício excêntrico e estresse cardíaco no teste de retirada de cauda, não sendo revertido pela naloxona. O protocolo de exercício de força não produziu alterações significativas sobre o limiar nociceptivo no teste de retirada de cauda. **Discussão e conclusões:** Os diferentes protocolos estudados envolvem a participação de músculos e modalidades de contrações diferentes. Os resultados sugerem que os protocolos de exercício excêntrico e estresse cardíaco são responsáveis por produzirem antinocicepção frente a estímulos mecânicos e térmicos, porém estes efeitos não envolvem a participação do sistema opioidérgico endógeno. O efeito antinociceptivo do exercício de força frente ao estímulo mecânico envolve uma possível participação de opióides endógenos. <sup>1</sup>Shyu B. *Life Sci*, v.30, p.833, 1982; <sup>2</sup>Pertovaara A. *Physiol. Behav*, v. 33, p. 923, 1984; <sup>3</sup>Bement M. *Arch. Phys. Med. Rehabil*, v. 86, p. 1736, 2005; <sup>4</sup>Black J. *Med. J Aust*, p. 522, 1979; <sup>5</sup>Anshel M. *J Sports Sci*, v.12, p. 535, 1994; <sup>6</sup>Ji L. *Med. Sci Sports Exerc*, v.2: p. 225, 1993; <sup>7</sup>Tamaki T. *Med. Sci Sports Exerc*, v. 24, p.881, 1992; <sup>8</sup>Randall L. *Arch. Int. Pharmacodyn*, v. 396, p. 67, 1957; <sup>9</sup>Smith D. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, v. 77, p.184, 1943. Apoio Financeiro: CAPES

### 07.003

Avaliação do efeito da 15d-PGJ<sub>2</sub> no controle da hipernocicepção inflamatória na articulação temporomandibular. Pena-dos-Santos, D. R.<sup>1</sup>; Severino, F. P.<sup>1</sup>; Napimoga, M. H.<sup>1</sup>; Pereira S. A. L.<sup>1</sup>; Rocha-Rodrigues, D. B.<sup>1</sup>; Cunha, F. de Q.<sup>2</sup>; Vieira, S. M.<sup>3</sup>; Clemente-Napimoga, J. T.<sup>1</sup> – <sup>1</sup>UNIUBE- Biologia Molecular; <sup>2</sup>FMRP-USP; <sup>3</sup>INPA-COPE

**Introdução:** Estudos recentes têm demonstrado que a aplicação da 15d-PGJ<sub>2</sub> na pata desencadeia um potente efeito analgésico e antiinflamatório. Considerando que as condições inflamatórias da ATM estão entre as principais causas de dor orofacial e que a dificuldade de um correto diagnóstico assim como a elaboração de procedimentos terapêuticos adequados se deve a complexidade dos processos inflamatórios envolvidos nas desordens temporomandibulares, este trabalho teve como objetivo testar a hipótese de que a 15d-PGJ<sub>2</sub> aplicada diretamente na ATM possui atividades antiinflamatórias e antinociceptiva. **Métodos:** Para avaliar a atividade antinociceptiva da 15d-PGJ<sub>2</sub>, foi comparado o efeito da co-administração da 15d-PGJ<sub>2</sub> com o agente nociceptivo formalina (1,5%) na ATM. A soma dos comportamentos de levantar a cabeça reflexamente e coçar a região orofacial foram utilizados como medida quantitativa de dor na ATM. Para avaliar a atividade antiinflamatória, os animais receberam uma injeção contendo carragenina (300 mg/ATM) e 15d-PGJ<sub>2</sub> na região da ATM. Imediatamente após, o corante azul de Evan's foi injetado através da veia femural e 45 minutos depois a inflamação da ATM foi avaliada através da quantificação do extravasamento do corante azul de Evan's. Outro grupo de animais recebeu o mesmo tratamento e no tecido da ATM foram quantificados os números de neutrófilos (MPO) **Resultados:** Os resultados demonstraram que a co-administração da 15d-PGJ<sub>2</sub> diminuiu significativamente, de maneira dose-dependente, os comportamentos nociceptivos induzidos pela formalina na ATM, indicando um potente efeito analgésico. Experimentos realizados utilizando-se a naloxona (antagonista dos receptores opióides) e o GW9662 (antagonista de PPAR-g) reverteram a antinocicepção produzida pela 15d-PGJ<sub>2</sub> demonstrando que este efeito se deve a liberação de opióides endógenos. Além disso, o efeito antinociceptivo demonstrou ser dependente da via NO/cGMP/K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>, uma vez que a co-administração de formalina, 15d-PGJ<sub>2</sub> com aminoguanidina, guanilatociclase (ODQ) ou glibenclamida aboliu o efeito antinociceptivo na presença destas drogas. A 15d-PGJ<sub>2</sub> também demonstrou um potente efeito antiinflamatório ao reduzir significativamente o extravasamento plasmático induzido pela carragenina na ATM, além de diminuir o influxo de neutrófilos. **Discussão:** Considerando que as condições inflamatórias da ATM estão entre as principais causas de dor orofacial, estes resultados sugerem que a ação periférica da 15d-PGJ<sub>2</sub> pode trazer benefícios no tratamento das condições dolorosa na ATM. Apoio Financeiro: APOIO FINANCEIRO: PAPE-UNIUBE; FAPEMIG # 34/07.

#### 07.004

Receptores TRPV1 e TRPA1 participam na nocicepção e hiperalgesia térmica causados por óleo de mostarda e capsaicina em ratos. Ono, L. M.; Claudino, R. F.; Chichorro, J. G.; Rae, G. A. - UFSC - Farmacologia

**Introdução:** Os receptores de potencial transitório TRPV1 e TRPA1 são canais catiônicos ativados por óleo de mostarda (OM) ou capsaicina (CAP), respectivamente, co-expressos em fibras de pequeno calibre do tipo C. Ambos estão envolvidos na geração e transmissão de informação nociceptiva. Este estudo comparou a influência do tratamento prévio com OM ou CAP sobre a nocicepção e a hiperalgesia térmica induzidos pelos dois agentes. **Métodos:** Para avaliar a possível dessensibilização causada por OM das respostas nociceptivas e hipernocicepção evocadas pelo próprio OM ou por CAP, e vice-versa, foi realizado o seguinte protocolo. Ratos machos Wistar (280-320 g) receberam uma injeção intraplantar (i.pl) de OM (0,50 µg), CAP (6 µg) ou veículo, e 24 h depois foi administrado OM (0,25 µg), CAP (6 µg) ou veículo, sendo que as respostas nociceptivas (i.e. elevação e sacudida da pata) foram registrados por 5 min. Para avaliar a hipernocicepção térmica, os animais receberam dois tratamentos: a) injeção i.pl. 24 h antes com OM (0,50 µg), CAP (3 µg) ou veículo (50 µl) na pata traseira em rato adulto; b) injeção subcutânea (s.c.) de OM (75 mg/kg), CAP (50 mg/kg) ou veículo no 2º dia de vida pós natal. Após 24 h do tratamento i.pl. inicial ou 3 meses após o tratamento neonatal, OM (0,25 µg), CAP (3 µg) ou veículo foram injetados por via i.pl. e a latência de retirada da pata em resposta ao estímulo térmico foi avaliada a cada de 30 min após a injeção, sendo a influência do tratamento prévio com OM comparada ao efeito causado pelo pré-tratamento com CAP. **Resultados:** O tratamento i.pl. 24 h antes com OM ou com CAP potencializou as respostas nociceptivas a OM e CAP, reduziu a hiperalgesia térmica ao OM (dessensibilização homóloga), mas aumentou aquela causada pela CAP (sensibilização heteróloga). Por outro lado, a CAP i.pl., 24 h antes, reduziu a hiperalgesia térmica causada tanto por OM quanto CAP. O tratamento neonatal com OM foi menos eficaz que o com CAP em reduzir a hiperalgesia térmica de ratos adultos causada por OM. Ao contrário, a hiperalgesia à CPS foi inibida por tratamento neonatal com CPS, mas não com OM. **Conclusões:** O OM e a CAP causam sensibilização homóloga e heteróloga semelhantes aos efeitos nociceptivos mediados por TRPV1 e TRPA1. Contudo, estes agentes diferem com relação à sua influência sobre a hiperalgesia térmica. A hiperalgesia térmica causada pelo OM é mais sensível à dessensibilização por CAP, que por OM, enquanto aquela causada por CAP é dessensibilizada apenas pelo tratamento com CPS neonatal. Como apenas parte das fibras C que expressam TRPV1 co-expressam TRPA1, os mecanismos subjacentes às ações modulatórias distintas do OM e da CAP sobre a nocicepção e a hipernocicepção térmica permanecem a ser esclarecidos. Apoio Financeiro: CNPQ

## 07.005

Investigação da atividade anti-agregante plaquetária e analgésica de uma nova série quinazolinônica. Fumian, M. M.<sup>1</sup>; Maia, R. C.<sup>2</sup>; Mazzeu, E. F.<sup>3</sup>; Louback, L. S.<sup>4</sup>; Fraga, C. A. M.<sup>5</sup>; Barreiro, E. J.<sup>6</sup>; Miranda, A. L. P.<sup>7</sup> - <sup>1</sup>LASSBio - Farmacologia; <sup>2</sup>UFRJ - LASSBio ; <sup>3</sup>UFRJ - Farmácia; <sup>4</sup>UFRJ - FÁrmacos; <sup>5</sup>UFRJ - Farmácia - LASSBio; <sup>6</sup>UFRJ - ; <sup>7</sup>UFRJ - Farmácia - FÁrmacos - LASSBio

**Introdução:** A investigação do perfil farmacológico de diferentes séries de derivados *N*-acilidrazônicos funcionalizados, cujas estruturas foram planejadas e otimizadas empregando-se técnicas de bioisosterismo, hibridação e simplificação molecular, permitiu evidenciar o caráter farmacofórico deste grupo funcional. Neste contexto, o objetivo deste trabalho consiste na avaliação farmacológica de uma série quinazolinônica de derivados *N*-acilidrazônicos, que foi planejada como análoga restrita conformacionalmente de *N*-acilidrazonas bioativas. **Métodos:** A atividade anti-agregante plaquetária foi avaliada *in vitro* pelo método turbidimétrico em PRP citratado de coelho. A atividade analgésica foi investigada *in vivo* no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético. As substâncias foram testadas, em estágio de triagem farmacológica na concentração de 100 mM (em DMSO) e 100 mmol/kg (em goma arábica) nos ensaios *in vitro* e *in vivo*, respectivamente. **Resultados:** Os compostos LASSBio 1211, LASSBio 1234 e LASSBio 1238 (n=3-4, \*p<0,05) foram capazes de inibir em 20% - 30% a agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico. Já os compostos LASSBio 1226 e LASSBio 1240 (n=3-4, \*p<0,05) inibiram a agregação plaquetária induzida por ADP em torno de 20% a 30%. No ensaio de analgesia duas substâncias se destacaram LASSBio 1240 e LASSBio 1272 ao inibirem em 43% e 45% as contorções abdominais, respectivamente. **Conclusão:** Os derivados *N*-acilidrazônicos quinazolinônicos não apresentaram uma relevante atividade anti-agregante plaquetária, diferentemente dos seus análogos. No ensaio de analgesia os compostos apresentaram diferentes perfis, houve compostos que mantiveram enquanto outros perderam a atividade apresentada pelos seus análogos não restritos. Os compostos que se destacaram no ensaio de analgesia serão avaliados em outras metodologias. Estes resultados demonstram que a restrição conformacional presente nestes compostos não favoreceu as atividades, até então, avaliadas das *N*-acilidrazonas bioativas. Apoio Financeiro: CNPQ- PIBIC, FAPERJ, IMNOFAR, FUJB, PRONEX

## 07.006

O agonista seletivo de receptor P2X7 BzATP induz hiperalgisia na ATM de ratos. Teixeira, J. M.<sup>1</sup>; Oliveira, M. C.<sup>1</sup>; Parada, C. A.<sup>2</sup>; Tambeli, C. H.<sup>1</sup> - <sup>1</sup>FOP-UNICAMP - Ciências Fisiológicas; <sup>2</sup>UNICAMP - Farmacologia

**Introdução:** Considerando-se que a ativação dos receptores purinérgicos P2X7 estão envolvidos com a dor inflamatória (Fulgenzi A, *BMC Immunol*, 6(1):18, 2005) e que recentemente demonstramos que o RNAm dos receptores P2X7 é expresso nos gânglios trigeminais (dados não publicados), o objetivo desse trabalho foi investigar se a administração intra-articular do agonista seletivo do receptor purinérgico P2X7, BzATP, é capaz de induzir hiperalgisia na ATM de ratos e, nesse caso, investigar se essa resposta é mediada, pelo menos em parte, pela liberação de mediadores inflamatórios. Métodos: As respostas comportamentais nociceptivas resultantes da administração de uma dose baixa de 5-hydroxitriptamina (5-HT) na ATM previamente sensibilizada pelo BzATP foram quantificadas por 30 min (Rodrigues LL, *J Pain*, 7(12):929, 2006). **Resultados:** A injeção de 5-HT (75 ug) 1h após a injeção de BzATP (75ug) na ATM induziu um aumento significativo nas respostas comportamentais nociceptivas (Média ± EPM: 98,0 ± 7,4, n=5, p<0,05, teste Tukey) quando comparada a administração de NaCl 0,9% (58,8 ± 7,1, n=6), BzATP (33,1 ± 6,2, n=5) ou 5-HT (49,2 ± 8,7, n=5) isoladamente. A co-administração do antagonista seletivo de receptor P2X7 OxidizedATP (162 e 1458 ug) com BzATP reduziu significativamente a resposta hiperalgésica (70,4 ± 8,2, n=5; 36,0 ± 0,4, n=4, respectivamente, p<0,05, teste Tukey). OxidizedATP (1458ug) sozinho ou administrado na ATM contralateral não afetou as respostas comportamentais induzidas pela subsequente injeção de 5-HT na ATM (57,7 ± 3,6, 77,2 ± 7,5, n=4, respectivamente, p>0,05, teste T). Para confirmarmos que as respostas comportamentais nociceptivas foram mediadas pela ativação de receptores P2X7 e não pela ativação de outro subtipo de receptor purinérgico, o antagonista de receptores P2X1,3,2/3,1/5 TNP-ATP foi co-administrado com BzATP. TNP-ATP (80ug) não afetou significativamente a resposta hiperalgésica induzida pelo BzATP (69,7 ± 12,7, n=5, p>0,05, teste t) na ATM. Finalmente, para verificarmos se a hiperalgisia inflamatória induzida pelo BzATP é mediada pela liberação de mediadores inflamatórios, os animais foram pré-tratados (1h) com o agente antiinflamatório dexametasona. A hiperalgisia induzida pelo BzATP foi significativamente reduzida pelo pré-tratamento local com dexametasona (5ug, 27,6 ± 1,4, n=6, p<0,05, teste t). **Discussão:** Os resultados demonstram que a ativação dos receptores P2X7 pelo BzATP na ATM de ratos induz hiperalgisia inflamatória mediada, pelo menos em parte, pela liberação de mediadores inflamatórios. Esses resultados apontam os receptores P2X7 como possíveis alvos terapêuticos para o controle da dor inflamatória na ATM. Apoio Financeiro: Apoio Financeiro: FAPESP 05/59179-3.

## 07.007

Avaliação das propriedades antinociceptivas de uma nova benzofuranona derivada de chalcona. Fracasso, M.; Padaratz, P.; Cechinel-Filho, V.; Corrêa, R.; De Campos-Buzzi, F. UNIVALI-NIQFar

**Introdução:** Inúmeros estudos têm demonstrado que várias chalconas e seus derivados possuem grande aplicabilidade biológica apresentando propriedades antiinflamatórias, antinociceptivas, antivirais, antineoplásicas, entre outras. O composto em estudo 3-[2-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-2-oxoetil]-2-benzofuran-1(3*H*)-ona (CH7B) foi obtido após o processo de recristalização da chalcona 2-[3-(2'-hidroxi-4',6'-dimetoxifenil)-3-oxoprop-1-enil]benzóico (CH7), a qual anteriormente apresentou significativo efeito antinociceptivo. O objetivo deste trabalho foi investigar o possível efeito antinociceptivo deste derivado inédito frente a diferentes modelos de dor em camundongos. **Métodos:** Foram utilizados camundongos *Swiss* machos pesando entre 25 a 35 gramas, aclimatados a temperatura de  $22 \pm 2$  °C. Os animais foram pré-tratados intraperitonealmente com o composto CH7B (0,5-30 mg/kg) ou salina, após 30 minutos, foram submetidos ao modelo de dor induzida pelo ácido acético (0,6%), formalina (2,5%), capsaicina (1,6 mg/pata) e glutamato (30 mmol/pata). Logo após os 30 minutos os animais foram observados individualmente em funis de vidro e o número de contorções ou o tempo em que o animal permaneceu lambendo ou mordendo a pata injetada foi tomado como indicativo de nocicepção. **Resultados:** O composto CH7B (0,5-5,0 mg/kg, i.p.) foi capaz de reduzir 92,5% das contorções no modelo de dor induzida pelo ácido acético na dose de 5,0 mg/kg apresentando uma  $DI_{50}$  de 6,1 (5,1-7,6) mmol/kg. No modelo de dor induzida pela formalina, observou-se que os animais tratados com o composto (3,0-10,0 mg/kg) apresentaram uma diminuição da resposta nociceptiva tanto na fase neurogênica (53,9%) quanto na fase inflamatória (73,1%) do teste, apresentando valores de  $DI_{50}$  de 27,3 (24,5 – 30,6) mmol/kg e 18,9 (18,5 – 19,4) mmol/kg, respectivamente. O derivado foi capaz de reduzir em 74,8 % a resposta nociceptiva no modelo de dor induzida pela capsaicina na dose de 10 mg/kg, apresentando valor de  $DI_{50}$  de 12,6 (9,8-16,2) mmol/kg. No modelo de nocicepção induzida pelo glutamato, o composto foi capaz de inibir significativamente a resposta nociceptiva apresentando inibição máxima de 69,0% na dose de 30 mg/kg com valor de  $DI_{50}$  de 24,5 (20,4 – 29,6) mmol/kg. **Conclusões:** A molécula em questão apresentou significativo perfil antinociceptivo em doses relativamente baixas, demonstrando uma atividade superior a fármacos existentes no mercado farmacêutico como aspirina e paracetamol em todos os testes avaliados, podendo ser considerado um protótipo na busca por novos fármacos analgésicos. Apoio Financeiro: CNPq, ProPPEC/UNIVALI, PiPG

## 07.008

Ativação de receptores  $\alpha_{2C}$  adrenérgicos e envolvimento de peptídeos opióides endógenos no mecanismo antinociceptivo periférico da xilazina. Romero, T. R. L.; Duarte, I. D. G. - UFMG - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** A xilazina, classificada farmacologicamente como agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, é utilizada na terapêutica veterinária e experimentação animal como sedativo, analgésico e relaxante muscular. Os receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos têm sido classificados em subtipos  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  e  $\alpha_{2D}$  baseado em estudos farmacológicos com radioligantes. Os subtipos dos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos estão em diferentes tecidos e em diferentes distribuições nos sistemas nervosos central e periférico, sendo seu efeito antinociceptivo mediado por subtipos específicos. Os peptídeos opióides endógenos parecem ser importante parte do mecanismo antinociceptivo de vários fármacos analgésicos, incluindo os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos. Considerando o pouco que se sabe sobre os mecanismos envolvidos na antinocicepção induzida pela xilazina, o presente trabalho estudou a participação dos subtipos de receptores  $\alpha_2$  A, B, C e D adrenérgicos e peptídeos opióides endógenos na antinocicepção periférica da xilazina.

**Métodos:** Foi utilizado o teste de compressão da pata de ratos, sendo a hiperalgesia induzida através da injeção intraplantar de prostaglandina  $E_2$  (2  $\mu$ g) na pata posterior direita de ratos Wistar machos. **Resultados:** A xilazina (25, 50 e 100  $\mu$ g) foi administrada por injeção subcutânea na face plantar posterior direita dos animais induzindo antinocicepção significativa estatisticamente nas maiores doses utilizadas. Esse efeito foi considerado local, uma vez que mesmo na maior dose utilizada (100  $\mu$ g/pata) não foi observado qualquer efeito na pata contralateral. O pré-tratamento com o antagonista seletivo para o subtipo  $\alpha_{2C}$  rauwolscina (10, 15 e 20  $\mu$ g/pata) preveniu de forma dose-dependente a ação antinociceptiva periférica da xilazina 100  $\mu$ g/pata. Todavia, os antagonistas para os subtipos  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2D}$  (BRL 44 480, imiloxana e RX 821002, respectivamente; 20  $\mu$ g/pata), não se mostraram capazes de bloquear a antinocicepção produzida pela xilazina. A administração intraplantar de um inibidor de encefalinases bestatina, na dose de 400  $\mu$ g/pata, potencializou o efeito antinociceptivo da xilazina 25  $\mu$ g/pata. **Discussão e Conclusões:** Nossos resultados sugerem que o efeito antinociceptivo periférico da xilazina possivelmente é resultante da ativação dos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos subtipo C e também indiretamente através da liberação de peptídeos opióides. Apoio Financeiro: CNPq (476685/2004-4) e bolsas CNPq e CAPES.

## 07.009

Mecanismo antinociceptivo periférico da xilazina: dependente de GMPc e independente de canais para potássio voltagem sensíveis. Romero, T. R. L.; Duarte, I. D. G. - UFMG - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** O aumento dos níveis de GMPc no interior dos nociceptores vem sendo proposto como possível mecanismo de ação de vários fármacos analgésicos a nível periférico. Dados anteriores do laboratório sugerem que o efeito antinociceptivo periférico da xilazina, um agonista  $\alpha_2$  adrenérgico usado na terapêutica veterinária e experimentação animal, se deve a ativação da via NO/GMPc com posterior a ativação dos canais para potássio ATP sensíveis. Como objetivo deste trabalho foi investigado se o aumento dos níveis de GMPc é o mecanismo pelo qual ocorra a antinocicepção induzida pela xilazina, além de verificar se os canais para potássio voltagem sensíveis também fazem parte desse mecanismo de ação. **Métodos:** Foi utilizado o teste de compressão da pata de ratos, sendo a hiperalgesia induzida através da injeção intraplantar de prostaglandina  $E_2$  (2  $\mu$ g) na pata posterior direita de ratos Wistar machos. **Resultados:** A xilazina (25, 50 e 100  $\mu$ g) foi administrada por injeção subcutânea na face plantar posterior direita dos animais induzindo antinocicepção significativa estatisticamente nas maiores doses utilizadas. O efeito antinociceptivo da xilazina foi produzido localmente, uma vez que mesmo na maior dose utilizada (100  $\mu$ g/pata) não foi observado qualquer efeito na pata contralateral. O inibidor da fosfodiesterase de GMPc zaprinast (50  $\mu$ g/pata) potencializou a resposta antinociceptiva da xilazina 25  $\mu$ g/pata. Por outro lado, o tetraetilamônio (30  $\mu$ g/pata), um bloqueador dos canais para potássio voltagem sensíveis, não se mostrou efetivo em prevenir o efeito antinociceptivo induzido pela xilazina. **Discussão e Conclusões:** Nossos resultados geram evidências de que a xilazina, provavelmente, induz antinocicepção periférica através do aumento dos níveis de GMPc no interior dos nociceptores, além de excluir a participação dos canais para potássio voltagem sensíveis. Apoio Financeiro: Apoio financeiro: CNPq (476685/2004-4) e bolsas CNPq e CAPES

## 07.010

The involvement of kinins receptors in muscle and post-operative pain models in mice. Campos, R. S.; Garda, A. B.; Paszcuk, A. F.; Koepp, J.; Calixto, J. B. UFSC - Farmacologia

**Introduction:** Kinins, including bradykinin, kallidin and their metabolites, are peptides produced by the kallikrein-kinin system. The actions of kinins are mediated by means of the stimulation of two subtypes of receptors denoted B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub>. Kinins elicit a wide range of physiological effects including the control of blood pressure and vascular permeability and are implicated in some pathological states, such as neuropathic pain. At the site of tissue injury or inflammation, kinins play an essential physiological role in inflammatory responses and in the modulation of spinal cord plasticity that underlies the central component of pain. The purpose of this work is to evaluate the possible involvement of kinins receptors in experimental models of muscle and post-operative pain. **Methods:** Experiments were performed using male Swiss mice (25-30 g, N= 5-8). Muscle pain was induced by intramuscular injection of formalin 5% (50µl/site) into the gastrocnemius muscle of right hind limb. Post-operative pain was accessed by a plantar incision involving skin, fascia and muscle. Mechanical and thermal hypernociception were measured 0, 3, 6 and 24 hs after formalin injection or paw incision. The selective kinin antagonists were administered intrathecally (i.t.) or intraperitoneally (i.p.) 30 min before formalin injection or paw incision. **Results:** The selective kinin B<sub>2</sub> receptor antagonist HOE140 (0.057 mg/kg, i.p.) significantly reduced (62 ± 14%) the mechanical hypernociception when assessed 3 hs after formalin injection. The kinin B<sub>1</sub> receptor antagonist des-Arg<sup>9</sup>-Leu<sup>8</sup>-BK (0.13; 0.3; 1 mg/kg, i.p.) significantly reduced the mechanical hypernociception induced by formalin only with the major dose tested, with inhibition of 105 ± 19% at 6 h time-point. When administered i.t., both doses of HOE140 (40 and 130 ng/site) reduced the mechanical hypernociception induced by formalin assessed 3 h after, with inhibition of 48 ± 5% and 65 ± 13%, respectively. The i.t. treatment with des-Arg<sup>9</sup>-Leu<sup>8</sup>-BK (0,9 and 5 µg/site) reduced the hypernociceptive response induced by muscle pain only with the major dose, with reduction of 121 ± 18% in 24 hs. In post-operative pain, the i.p. treatment with HOE140 (0,057 mg/kg) significantly inhibited the mechanical hypernociception, with inhibition of 56 ± 9% 24 h after. Likewise, the treatment with HOE140 (0.1 mg/kg) reduced the thermal hypernociception induced by paw incision only with the major dose, with an inhibition of 128 ± 33% 6 h after. **Conclusion:** These results suggest that the hypernociceptive responses induced by muscle and post-operative pain models are, at least in part, mediated by the kinin-system, acting on both B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors. Experiments are in progress to elucidate the mechanisms underlying kinins hypernociceptive actions. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, FAPESC

## 07.011

Celecoxib induces tolerance in a model of inflammatory pain in rats. Rezende, R. M.<sup>1</sup>; Paivalima, P.<sup>1</sup>; Bakhle, Y. S.<sup>2</sup>; Francischi, J. N.<sup>1</sup> – <sup>1</sup>UFMG - Farmacologia; <sup>2</sup>Imperial College of London - Leukocyte Biology, National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine

**Introduction:** Celecoxib (Cx) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that selectively inhibits the cyclooxygenase-2 (COX-2). It is generally accepted that analgesic and anti-inflammatory activities of NSAIDs are related with COX-2 inhibition (Warner & Mitchell, 2008). However, Cx-induced analgesia was shown to be dependent of endogenous opioid release (Francischi et al, 2002; França et al, 2006). Based on such findings, we sought to verify whether Cx would also induce the phenomenon of tolerance in rats, a classic consequence of chronic use of opioids. **Materials and Methods:** Male rats (180-200g) were injected subcutaneously twice daily with Cx (12 mg/kg in divided doses of 2 mg/kg and 10 mg/kg), morphine (Mor; 10 mg/kg in 2 mg/kg and 8 mg/kg), indomethacin (Indo; 2 mg/kg in 1 mg/kg and 1 mg/kg) or with an equal volume of saline (Sal) under the same schedule. On days 1, 3 and 5, the hyperalgesic response to intraplantar PGE<sub>2</sub> (200 ng/paw) administration was assessed at 3 h. The PGE<sub>2</sub> injections were made 30 min after the morning dose of drugs (and at the same time of the morning on day 6). On day 6, the effects of Cx (total dose of 12 mg/kg) were also evaluated in each test group. Responsiveness to nociceptive stimulation was measured using the Randall-Selitto method. **Results:** Cx did not induce hypoalgesia in the 6<sup>th</sup> day (C=-60±6,3; Cx=-60±7,8) of treatment in animals that were daily treated with the same drug, although daily treatment with Sal, under the same schedule, did not interfere with development of hypoalgesia following administration of Cx given in the 6<sup>th</sup> day (C=-60±6,3; Cx=+54±5,1). Moreover, lack of hypoalgesia in the day 6<sup>th</sup> to Cx was observed in animals tolerant to morphine (C=-60±6,3; Cx=-64±9,3). Notwithstanding, establishment of tolerance to repeated administration of Cx was of longer latency (6 days) as compared with that to Mor (5 days), suggesting that different mechanisms underlie the development of tolerance induced by Cx and Mor. Moreover, animals that were daily treated with Indo for 5 days did not present hypoalgesia following administration of Cx (in the 6<sup>th</sup> day). Rather, an anti-hyperalgesic effect of Cx, never seen at this dose before, was disclosed under such conditions. **Discussion and Conclusions:** These results suggest that: 1) a contribution of opioid receptors is involved in the mechanism of tolerance to repeated administration of Cx; 2) the hypoalgesic effect of Cx is dependent of a preexisting local sensitization, as that given by an inflammatory insult (PGE<sub>2</sub> or carrageenan). **References:** Francischi, JN et al. Br. J. Pharmacol., 137: 837 (2002). França, DS et al. Neuropharmacol. 51(1): 37 (2006). Warner, TD; Mitchell, JA. Lancet. 371: 270 (2008). Apoio Financeiro: CNPq, CAPES

## 07.012

Endogenous opioids also mediate the analgesic action of celecoxib at the central nervous system level: an effect unrelated to cyclooxygenase 2 inhibition. Rezende, R. M.<sup>1</sup>; Paiva-Lima, P.<sup>1</sup>; Bakhle, Y. S.<sup>2</sup>; Francischi, J. N.<sup>1</sup> – <sup>1</sup>UFMG - Fisiologia e Farmacologia; <sup>2</sup>Imperial College of London - Leukocyte Biology, National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine

**Introduction:** In previous works we showed that systemic celecoxib (Cx) administration induced an increase in nociceptive threshold above the normal level in rat paws inflamed by carrageenan (Cg), characterizing the development of hypoalgesia (Francischi et al, 2002). Further on, this Cx-induced hypoalgesia was demonstrated to be partially due to endogenous opioid release (França et al, 2006). In this work we verified whether administration of Cx into the central nervous system would induce hypoalgesia and the mechanisms involved in such a response. SC236, a selective COX-2 inhibitor, indomethacin (Indo), a non-selective COX inhibitor and SC560, a selective COX-1 inhibitor, were used for comparison. **Materials and Methods:** anesthetized rats were cannulated for intracerebroventricular (icv) injections, according to coordinates from Paxinos and Watson Atlas. Seven days later, the animals were injected icv (in a maximum volume of 5 µl; N=5/group) with either sterile physiological saline or indicated drugs diluted in Tris buffer solution or in DMSO 30% in saline. Injection of Cg lambda (250 µg/paw) into 180-200 g male Holtzman hind paw pads at time zero constituted the painful stimulus and the nociceptive thresholds by Randall-Selitto's method were hourly followed in rat paws in the subsequent 6 h. The effect of naltrexone (Nx), a specific opioid antagonist, bestatin (Be), an aminopeptidase inhibitor or saline injected icv ½ h before Cx on the nociceptive threshold, was also evaluated. **Results:** Cx (5.5-44 µg/site) induced a dose-dependent hypoalgesia into the animals, which was short-acting (1 h; C=86.4±4.1; Cx=220±10.8), an effect reproduced by SC236 (22 µg/site). However, Indo and SC560 (both 22 µg/site) only produced anti-hyperalgesic effects. Nx (4 µg/site or 3 mg/kg, subcutaneously) reversed the hypoalgesia induced by Cx (C=78.3±4.0; Nx+Cx=68±8.0) and the hypoalgesic effect induced by Be (40 µg/site) associated to an ineffective dose of Cx (5.5 µg/site), respectively (C=86.4±4.1; Be+Cx=210±11.6; Be+Nx+Cx=73,3±13.3). **Discussion and Conclusions:** as systemic injection of Cx induces hypoalgesia of 4 h duration, we suggest that its initial effect (of 1 h duration) is mainly due to a central component. Data also suggest that opioids is the most important component for the central Cx-induced hypoalgesia expression. **References:** Francischi, JN et al. *Br. J. Pharmacol.*, 137: 837 (2002). França, DS et al. *Neuropharmacol.* 51(1): 37 (2006). Paxinos, G; Watson, C. 2<sup>nd</sup> edn. Academic Press, Sydney, Australia (1986). Apoio Financeiro: CNPq, CAPES.

### 07.013

Avaliação do efeito do ácido mirsinóico B na neuropatia diabética. Castellain, R. C. L.<sup>1</sup>; Mora, T. C.<sup>2</sup>; Azevedo, M. A.<sup>2</sup>; Monteiro, E. R.<sup>2</sup>; Malheiros, A.<sup>2</sup>; Souza, M. M.<sup>3</sup>; Burger, C.<sup>4</sup> <sup>1</sup>UNIVALI - Ciências Farmacêuticas; <sup>2</sup>UNIVALI – NIQFar-CCS - Farmácia; <sup>3</sup>Univali - Ciências da Saúde; <sup>4</sup>UNIVALI - Farmácia

**Introdução:** Resultados anteriores obtidos em nossos laboratórios demonstraram que o Ácido Mirsinóico B (AMB), o composto majoritário presente em plantas do gênero *Rapanea*, exibiu potente efeito antinociceptivo quando testado em vários modelos animais de dor inflamatória e no modelo de dor neuropática diabética usando o modelo de Randall e Sellito. Neste estudo investigamos o efeito do AMB na alodinia e hiperalgesia usando um modelo de dor neuropática induzida por diabetes. **Métodos:** Estreptozotocina (STZ), (65 mg/kg, i.v.) administrada em ratos machos Wistar (200-230g, n = 6-8) para a indução do diabetes. Após 45 dias da confirmação da hiperglicemia (>200 mg/dL), foram realizados os testes farmacológicos. Os animais diabéticos foram separados em grupos e receberam tratamentos com salina (3mL/kg, i.p.), AMB (10, 30 e 60 mg/kg, i.p.) e morfina (5 mg/kg, s.c.). Animais que não foram tratados com STZ serviram de controle com salina (3 mL/kg, i.p.). Os animais receberam os tratamentos 30 minutos antes do início dos seguintes testes: i) alodinia ao frio: onde o número de lambidas ou fricções foi contado nos primeiros 2 min seguido da aplicação da acetona na superfície plantar da pata traseira; ii) alodinia ao calor: os animais foram colocados em uma placa quente ajustada a 38°C. A latência da primeira reação foi observada por um período de no máximo 30 seg. iii) Hiperálgesia térmica (Hargreaves): um raio de luz vermelha gerada pelo equipamento de Teste Plantar (Ugo Basile) foi direcionado no meio da superfície plantar da pata traseira. O tempo entre o estímulo luminoso e a manifestação de resposta (retirada da pata) foi medido automaticamente. **Resultados e discussão:** O diabetes causou um aumento da resposta nociceptiva a aplicação do frio e do calor comprovando a indução da hiperálgesia. O pré-tratamento dos animais diabéticos com AMB produziu um aumento do limiar de latência ao calor (alodinia) de forma estatisticamente significativa e dose-dependente com inibição máxima (IM) de 134,12 %, enquanto o grupo positivo tratado com morfina apresentou IM de 124,5%, bem como reduziu a resposta à alodinia ao frio também de forma estatisticamente significativa e dose-dependente com IM de 84,7 % para AMB e IM de 79,9% para o grupo tratado com morfina. Na hiperálgesia térmica, o composto aumentou o limiar nociceptivo dos animais sendo a IM calculada de 139,09 %. O grupo controle positivo tratado com morfina apresentou IM de 121,9%. **Conclusão:** Os dados obtidos revelam que o AMB diminui a hiperálgesia e a alodinia que ocorrem na neuropatia diabética. Apoio Financeiro: FAPESC/SC

#### 07.014

Mechanisms involved in the stimulation-induced antinociception from zona incerta in rats. Reis, G. M.<sup>1</sup>; Guethe, L. M.<sup>2</sup>; Petronilho, A.<sup>1</sup>; Prado, W. A.<sup>1</sup> – <sup>1</sup>FMRP-USP - Farmacologia; <sup>2</sup>FFCLRP-Psicologia e Educação

**Introduction:** The zona incerta (ZI) is a large subthalamic nucleus connected to several brain nuclei, including structures such as the anterior pretectal nucleus, central gray matter and nucleus raphe magnus which are known to be involved with antinociception. Some ZI neurons respond to mechanical nociceptive stimulation and their metabolic activity rise significantly during both phases of the response to the intraplantar injection of formalin. So it's possible that ZI stimulation influences both nociception and antinociception. In previous study we showed that the chemical stimulation of the ZI produces intense antinociceptive effect against phasic and tonic pain. (Petronilho, A.: XXXIX SBFTE, 2007). The present study evaluates the mediation of the antinociception produced by chemical stimulation of the ZI in the tail flick test in rats. **Methods:** Male Wistar rats (150 g) were treated by intracerebroventricular route with antagonists against dopamine, noradrenaline, acetylcholine and serotonin, and were then microinjected with glutamate (7 µg/0,25 µl) into the ZI. The tail flick test was performed before and after each drug administration. **RESULTS:** Rats pretreated with phenoxibenzamine, atropine, mecamylamina or haloperidol showed immediate rise in the tail flick latencies to values above 5.0 s and so remained for up to 10 min. The curves obtained were significantly different regarding treatment ( $p=0.001$ ), time ( $p<0.0001$ ) and had significant treatment versus time interaction ( $p<0.0001$ ). Rats treated with methysergide had latencies similar to the baseline throughout the experiment. The curves obtained were significantly different regarding treatment ( $p=0.001$ ), time ( $p<0.0001$ ) and had significant treatment versus time interaction ( $p<0.0001$ ). **Conclusion:** These results led us to suggest that the glutamate-induced antinociceptive effect from the ZI may activate descending pathways utilizing serotonin, but not noradrenaline or dopamine as neurotransmitter. Apoio Financeiro: FAPESP.

## 07.015

Análise do mecanismo de ação antinociceptivo de dois compostos extraídos da *Pterodon pubescens* Benth. Spindola, H. M.<sup>1</sup>; Cama, D. A.<sup>2</sup>; Queiroz, N. C. A.<sup>2</sup>; Silva K. A.<sup>2</sup>; Rodrigues, R. A. F.<sup>2</sup>; Carvalho, J. E.<sup>2</sup>; Foglio, M.<sup>2</sup> - <sup>1</sup>UNICAMP - Farmacologia Anestesiologia e Terapêutica; <sup>2</sup>UNICAMP-CPQBA Fitoquímica

**Introdução:** *Pterodon pubescens* Benth. (sucupira) encontrada no cerrado dos estados de MG, SP, GO e MS, é popularmente utilizada no tratamento do reumatismo, dor de garganta e problemas da coluna. Trabalhos demonstram ação farmacológica de extratos e compostos obtidos da *P. pubescens* Benth. tais como ação quimioprolifática contra *S. mansoni* (Dos Santos Filho, 1972) e *T. cruzi* (Menna-Barreto, 2008), antiinflamatória (Duarte, 1996; Carvalho, 1999; Coelho, 2001; Silva, 2004; Calixto, 2007), antinociceptiva (Coelho, 2005) e antiproliferativa (Vieira, 2007). Demonstramos atividade antinociceptiva dos compostos 6 $\alpha$ -7 $\beta$ -dihidroxivouacapano 17 $\beta$  oato de metila (F2) e geranilgeraniol (C29) extraídos de uma fração com atividade antinociceptiva das sementes da espécie. **Métodos:** Camundongos Swiss submetidos ao teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético (0,8%, i.p) comparando extrato bruto diclorometânico (EB) e compostos F2 e C29. Compostos submetidos ao modelo de algisia induzida por glutamato, onde uma solução de glutamato é injetada subplantar (2 $\mu$ g/pata) e o tempo que os animais permanecem lambendo a pata é indicativo de nocicepção. **Resultados:** Curvas dose-resposta foram efetuadas para determinar as doses utilizadas nos ensaios. No teste das contorções abdominais, indometacina (30 mg/kg), EB (300 mg/kg), F2 e C29 (300 mg/kg), reduziram em 81%, 72%, 63% e 61% o número de contorções abdominais respectivamente ( $p \leq 0,01$ ). No teste do glutamato, F2 reduziu em 96% (300 mg/kg) ( $p \leq 0,05$ ) e C-29 em 80% (100 e 300 mg/kg) o tempo de reação dos animais ( $p \leq 0,001$ ). **Discussão:** Avaliação do mecanismo de ação antinociceptivo dos compostos F2 e C29 com atividade em receptores vanilóides, e ausência de atividade por receptores opióides (resultados anteriores). As contorções por ácido acético demonstram atividade antinociceptiva do EB e compostos F2 e C29, mediados por componentes neurogênicos e inflamatórios. O teste do glutamato demonstra participação de receptores glutamatérgicos periféricos na ação antinociceptiva destes. Outras vias nociceptivas estão sendo avaliadas. **Ref.:** Carvalho et al. *Journal of Ethnopharmacology*, 64: 127-133, 1999. Coelho et al. *Journal of Ethnopharmacology*, 98: 109-116, 2005. Coelho et al. *Journal of Ethnopharmacology*, 77:159-164, 2001. Dos Santos Filho et al. *Arq Cent Estud Fac Odonto, UFMG*, 11(2):231-43, 1972. Duarte et al. *Journal of Ethnopharmacology* 55:13-18, 1996. Menna-Barreto et al. *Parasitol Res.*, 2008. Vieira et al. *Phytomedicine*, 2007. Silva et al. *Pharmacy and Pharmacology*, 55, 135-141, 2004. Apoio Financeiro: CAPES, FAPESP, CNPq.

## 07.016

The involvement of the occipital cortex in the persistent nociception in rats. Rossaneis, A. C.; Reis, G. M.; Prado, W. A. - FMRP-USP - Farmacologia

**Introduction:** Several studies demonstrate antinociception following electrical stimulation of some brain areas such as the mesencephalic periaqueductal gray (PAG) and the medullary nucleus raphe magnus (NRM) (Besson JM; Chaouch A. *Physiol. Rev.* 67:67-186,1987). A role for brain cortex in antinociception and pain has been proposed as well. This study investigates whether the electrical stimulation of the occipital cortex produces antinociception in a model of surgical pain in rats. The effect of neural block of the occipital cortex on the same model was also evaluated. **Methods:** Chronic guide cannula or an unipolar electrode was stereotaxically implanted in the occipital cortex of male Wistar rats (140g-160g). One week later, a surgical incision of the plantar aspect of the right hind paw was performed as described elsewhere (Brennan TJ; Vandermeulen EP; Gebhart GF. *Pain* 64:493-501,1996). The mechanical threshold for hind paw withdrawal was measured with an electronic analgesimeter. **RESULTS:** The incision produced a significant reduction of the mechanical threshold. This effect was significantly reduced for up to ten minutes following the electrical stimulation of the occipital cortex (20  $\mu$ A, during 15 s). In contrast, the post-surgical pain was further accentuated following the injection of 2% lidocaine (0.5  $\mu$ l) into the occipital cortex, the effect remaining significantly below the control for at least 15 min. **Discussion:** The stimulation of the occipital cortex reduces while its neural block intensifies the persistent surgical pain in rats. The stimulation-induced antinociception from the occipital cortex was longer-lasting than that obtained from other cortical areas, which rarely exceed the stimulation period (Jasmin L; Rabkin SD; Granato A; Boudah A; Ohara PT. *Nature* 424:316-20, 2003.).

#### 07.017

Inibidores da ativação glial, fluorocitrato e minociclina, inibem o edema e a incapacitação articular induzidos por Carragenina/LPS. Bressan, E.; Tonussi, C. R. - UFSC - Farmacologia

**Objetivo:** A ativação da glia (astrócitos e microglia) na medula espinhal tem sido implicada na geração e manutenção de estados de dor aumentada. Fluorocitrato e minociclina são ferramentas farmacológicas reconhecidas por inibirem a ativação de astrócitos e microglia e por atenuarem a alodinia e a hiperalgesia em modelos animais de dor induzida por lesão ou inflamação de nervos. Porém, pouco se sabe sobre a contribuição da ativação glial na medula espinhal para a dor inflamatória e o edema periférico. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar o papel da glia no desenvolvimento de incapacitação e edema articular induzidos por carragenina/LPS. **Métodos:** Ratos Wistar receberam injeção intraarticular de carragenina (300 µg) e, 3 dias após, de LPS (30 ng). Fluorocitrato e minociclina foram administrados por via intratecal 20 minutos antes do LPS. O grupo controle recebeu PBS. A nocicepção foi avaliada através do teste de incapacitação articular e o edema pela variação do diâmetro articular durante 6 horas após a injeção de LPS. **Resultados:** Fluorocitrato (0,3; 1 e 3 nmol) e minociclina (24, 50 e 100 nmol) inibiram de maneira dose-dependente o edema articular induzido por carragenina/LPS quando comparado com o grupo que recebeu PBS intratecal (controle). Apenas a maior dose de cada tratamento (fluorocitrato 3nmol; minociclina 100 nmol) inibiu a incapacitação articular. A dose que apresentou efeito antinociceptivo e anti-edematogênico não produziu qualquer efeito quando administrada pela via intraperitoneal. Os efeitos anti-edematogênico e antinociceptivo apareceram já na primeira hora após a injeção de LPS e persistiram durante as seis horas de avaliação da incapacitação e do edema articular. **Conclusão:** Estes resultados sugerem que em adição ao seu papel na manutenção da nocicepção, astrócitos e microglia também contribuem para o desenvolvimento de edema periférico. Estes efeitos parecem ser devidos a uma ação espinhal do fluorocitrato e minociclina, uma vez que a administração sistêmica destas drogas não produziu efeito antiinflamatório. Uma modulação do reflexo da raiz dorsal é discutido como possível explicação para o efeito antiedematogênico. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, PRONEX/FAPESC

## 07.018

Involvement of TRPA1 and TRPV1 receptors in the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice. Batista, P. A.<sup>1</sup>; Werner, M. F. P.<sup>1</sup>; Córdova, M.M.<sup>2</sup>; Pereira, P.<sup>3</sup>; Brum, L. F. da S.<sup>4</sup>; Santos, A. R. S.<sup>2</sup> - <sup>1</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>2</sup>UFSC - Ciências Fisiológicas; <sup>3</sup>ULBRA - Farmacologia e Toxicologia; <sup>4</sup>ULBRA

**Introduction:** The aim of the present study was to investigate the effects of (-)-linalool, a monoterpene with anti-inflammatory and antinociceptive action, upon nociception caused by cinnamaldehyde (a TRPA1 receptor agonist) or capsaicin (a TRPV1 receptor agonist).

**Methods:** The nociceptive response was induced by an intraplantar (i.pl.) injection of 20µL of cinnamaldehyde (10 nmol/paw) or capsaicin (5.2 nmol/paw) in adult Swiss mice (25–35 g) during 5 minutes. The biting response was induced by intrathecal (i.t.) injection of 5µL of cinnamaldehyde (3.97 nmol/site) or capsaicin (100 pmol/site) during 6 min. **Results:** (-)-Linalool administered by intraperitoneal (i.p., 10-200 mg/kg) or oral (p.o., 10-200 mg/kg) routes dose-dependently inhibited cinnamaldehyde-induced nociception with ID<sub>50</sub> values of 99.76 (83.1-119.8) mg/kg and 121.27 (80.09-177.01) mg/kg, with inhibitions of 86 ± 4% and 56 ± 5%, respectively. Pretreatment with TRP receptor antagonists: ruthenium red (non-selective antagonist of the TRPV1 and TRPA1 receptors; 3 mg/kg, s.c.) or camphor (non-selective antagonist of the TRPA1 receptor; 50 µmol/kg, s.c.) inhibited 61 ± 6% and 49 ± 8% the nociception induced by capsaicin or cinnamaldehyde, respectively. Our previous findings show that (-)-linalool (200 mg/kg, i.p.) reduced significantly the biting response caused by i.t. injection of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) (25ng/site) (Batista et al. *Neurosc. Let.*, 2008). A non-competitive antagonist of the NMDA receptor, MK 801 (0.05 mg/kg i.p.), also inhibited the capsaicin- and cinnamaldehyde-induced nociception with inhibitions of 76 ± 5% and 89 ± 4%, respectively. However, (-)-linalool administered i.p. did not inhibit the capsaicin-induced nociception and only the major dose (200 mg/kg) administered orally partially inhibited (53 ± 7%) the nociception caused by capsaicin with ID<sub>50</sub> value of 190.70 (140.70-259.10) mg/kg. Furthermore, (-)-linalool (50, 100 and 200 mg/kg) given p.o. did not reduce the biting response caused by i.t. injection of capsaicin, but reduced significantly the biting response caused by i.t. injection of cinnamaldehyde with ID<sub>50</sub> value of 114.4 (67-172) mg/kg and inhibition of 79 ± 5%.

**Conclusions:** Collectively, the present findings suggest that (-)-linalool produces a consistent antinociceptive response mediated through inhibition of TRPA1 receptor, which possibly inhibits the activation of glutamatergic receptors, but not by TRPV1 receptor. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, FAPESC, UFSC.

**07.019**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**07.020**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**07.021**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**07.022**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

### 07.023

Sensory sciatic nerve afferent inputs to the dorsal lateral medulla in the rat. Alioto, O.E.<sup>1</sup>; Lindsey, C. J.<sup>1</sup>; Koepp, J.<sup>2</sup>; Caous, C. A.<sup>3</sup> <sup>1</sup>UNIFESP - Biofísica; <sup>2</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>3</sup>IIEPAE - Neuroimagem

**Introduction:** Investigations show the paratrigeminal nucleus (Pa5) as an input site for sensory information from the sciatic nerve field. Functional or physical disruption of the Pa5 alters behavioral and somatosensory responses to nociceptive hindpaw stimulation or sciatic nerve electrostimulation (SNS), both contralateral to the affected structure. The nucleus, an input site for cranial and spinal nerves, known for orofacial nociceptive sensory processing, has efferent connections to structures associated with nociception and cardiorespiratory functions. **Methods:** This study aimed at determining the afferent sciatic pathway to dorsal lateral medulla by means of a neuronal tract-tracer (biocytin) injected in the iliac segment of the sciatic nerve. **RESULTS:** Spinal cord samples revealed bilateral labeling in the gracile and pyramidal or cuneate tracts from survival day 2 (lumbar L1/L2) to day 8 (cervical C2/C3 segments) following biocytin application. From day 10 to day 20 medulla samples showed labeling of the contralateral Pa5 to the injection site. The ipsilateral paratrigeminal nucleus showed labeling on day 10 only. The lateral reticular nucleus (LRt) showed fluorescent labeled terminal fibers on day 12 and 14, after tracer injection to contralateral sciatic nerve. Neurotracer injection into the LRt of sciatic nerve-biocytin-treated rats produced retrograde labeled neurons soma in the Pa5 in the vicinity of biocytin labeled nerve terminals. **Discussion:** Therefore, Pa5 may be considered one of the first sites in the brain for sensory/nociceptive inputs from the sciatic nerve. Also, the findings include Pa5 and LRt in the neural pathway of the somatosympathetic pressor response to SNS and nocifensive responses to hindpaw stimulation. Apoio Financeiro: FAPESP

#### 07.024

Sulfonamidas em um modelo experimental de inflamação na pata de ratos. Gassani, B. C. A.<sup>1</sup>; Rezende, R. M.<sup>2</sup>; Francischi, J. N.<sup>1</sup> UFMG - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** Vários trabalhos na literatura têm mostrado que compostos contendo um grupo sulfonamida (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) na molécula, como o diurético furosemida (FUR) e alguns coxibes como o celecoxibe (CX) e o SC236, apresentam atividade antinociceptiva (Francischi et al, 2002; Granados-Soto et al, 2005). No caso dos coxibes, essa atividade foi descrita como “hipoalgésica”, isto é, aumento do limiar nociceptivo acima dos níveis basais em patas de ratos inflamadas com carragenina lambda (CG). Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi verificar se a presença do radical sulfonamida na molécula de diferentes substâncias químicas seriam, de fato, importantes para a expressão da atividade hipoalgésica descrita. Para isso, a FUR, o CX e o lumiracoxib (LX; coxibe destituído de grupo sulfonamida) foram administrados por via sistêmica (sc) em ratos injetados com CG na zero hora. **Materiais e Métodos:** A inflamação foi induzida pela injeção de 250 µg/pata de CG na pata posterior direita de ratos machos (140-180g), sendo a pata contralateral injetada com o mesmo volume de salina fisiológica estéril (0,1 ml). C [veículo: salina (CX e LX); DMSO 30%+salina (FUR), CX (12 mg/kg), FUR (10, 20 e 40 mg/kg) e LX (6, 12 e 24 mg/kg) foram administrados subcutaneamente no dorso do animal ½ h antes da CG, e as medidas do limiar nociceptivo (diferença entre as patas, em gramas) para retirada da pata foram realizadas antes da administração de qualquer droga (zero hora) e durante as 6 h subseqüentes à injeção de CG, utilizando o método de Randall & Selitto. **Resultados:** Valores médios dos limiares nociceptivos dos grupos no tempo zero (C= -6,7g ± 3,3; FUR= 3,3g ±3,3)/(C= 7,5± 2,5; LX= -4± 2,5). FUR 40 mg/kg induziu hipoalgesia, com pico na 2ª h (C= -63,3g ± 6,67; FUR= 43,3g ± 3,33), enquanto o LX 12 mg/kg apenas induziu anti-hiperalgesia, com pico na 3ª h (C= -86,7g ± 8,81; LX= 16g ± 3,45). Animais tratados com CX apresentaram a resposta hipoalgésica padrão. **Conclusões:** Os dados sugerem que o grupo sulfonamida na molécula pode ser determinante para o aparecimento do efeito hipoalgésico de drogas, já que animais tratados com o lumiracoxibe, um coxibe não sulfonamídico, não apresentaram hipoalgesia. **Referências:** Granados-Soto, V et al. *Pain*, 114: 231 (2005). Francischi, JN et al. *Br. J. Pharmacol.*, 137: 837 (2002). França, DS et al. *Neuropharmacol.* 51(1): 37 (2006). Apoio Financeiro: CNPq (PIBIC)

**07.025**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**07.026**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 07.027

Interleukin-1 $\beta$  mediates prostaglandin-E<sub>2</sub> release in the dorsal root ganglion to development of inflammatory hyperalgesia in peripheral tissue. Araldi, D.<sup>1</sup>; Ferrari, L. F.<sup>2</sup>; Lotufo, C. M. da C.<sup>2</sup>; Ferreira, S. H.<sup>2</sup>; Parada, C. A.<sup>1</sup> <sup>1</sup>IB-UNICAMP - Farmacologia; <sup>2</sup>FMRP-USP - Farmacologia

**Introduction** - It is now accepted that prostaglandins production is essential to the development of the inflammatory hyperalgesia, and the non-steroidal anti-inflammatory drugs (i.e., indomethacin) that inhibit the synthesis of prostaglandin is usually used to control inflammatory pain in humans. The synthesis of prostaglandins depends on cytokines, especially Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), which is released in site of inflammation. However, the role that the dorsal root ganglion (DRG) cells play in the inflammatory hyperalgesia is not yet elucidated. The aim of this study was to investigate the role of IL-1 $\beta$  released in the DRG plays in the development of the inflammatory hyperalgesia in peripheral tissue. **Methods** - Mechanical hyperalgesia (decrease of nociceptive threshold) was evaluated in rats using an electronic version of the von Frey test. Drugs were locally injected in the DRG or in the plantar paw tissue of rats. The cytokine measurement was evaluated by ELISA. **Results** - Administration of IL-1Ra (IL-1 receptor antagonist, 6  $\mu$ g) in the DRG of rats prevented the mechanical hyperalgesia measured 1.5, 3 and 6 h after intraplantar (i.pl.) administration of Complete Freund's Adjuvant (CFA, 150  $\mu$ L/paw, in 44, 43 and 29%, respectively), 1, 3 and 5 h after carragenan i.pl. (100  $\mu$ g/paw, in 30, 53 and 64%, respectively) or 3 h after IL-1 $\beta$  i.pl. (0.5 pg/paw in 56%), but not by Prostaglandin-E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) i.pl. (100 ng/paw). Locally peripheral intraplantar administration of CFA or carragenan also increased the IL-1 $\beta$  concentrations in the DRG (24% and 56%, respectively). In addition, hyperalgesic priming mediated by i.pl. IL-1 $\beta$  (0.5 pg/paw) significantly increased the hyperalgesia induced by PGE<sub>2</sub> (10 ng/paw), which was completely inhibited by administration of indomethacin (100  $\mu$ g) in the DRG. **Conclusion** - These results suggest that the endogenous release of prostaglandins during the inflammation of the peripheral tissue induces mechanical hyperalgesia that depends on IL-1 $\beta$ -mediated hyperalgesic priming in primary nociceptive neurons and prostaglandins production by releasing of IL-1 $\beta$  in the DRG. Apoio Financeiro: CNPq and FAPESP

## 07.028

Participação dos receptores B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub> para cininas na hipernocicepção orofacial induzida pela constrição do nervo infraorbital no rato. Luiz, A. P.<sup>1</sup>; Chichorro, J. G.<sup>2</sup>; Calixto, J. B.<sup>2</sup>; Zamprônio, A. R.<sup>3</sup>; Rae, G. A.<sup>2</sup> <sup>1</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>2</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>3</sup>UFPR - Farmacologia

**Introdução:** Embora seja pouco prevalente na população, a neuralgia do trigêmeo é a causa da dor mais severa que uma pessoa pode experimentar e é a forma mais comum de dor neuropática craniofacial. Ratos submetidos à constrição do nervo infraorbital desenvolvem hipernocicepção frente a estímulos mecânicos, térmicos e químicos (Vos, B. P., J. Neurosci., 14: 2708, 1994). Lesões teciduais promovem a formação rápida de cininas, que modulam a maioria dos eventos observados durante o processo inflamatório. O presente estudo investiga o envolvimento das cininas nas alterações sensoriais decorrentes da constrição do nervo infraorbital. **Métodos:** Ratos Wistar machos (250-350 g n=6-8/grupo) foram submetidos a constrição do nervo infraorbital segundo o método de Vos (1994). Para avaliar a resposta hipernociceptiva frente ao estímulo térmico (calor), 4 dias após a cirurgia, os animais foram contidos pela mão do experimentador e uma fonte de calor radiante (~50°) foi posicionada ~ 1 cm da área de inserção das vibrissas e foi registrada a latência para que o animal afastasse vigorosamente a cabeça da fonte ou apresentasse movimentos rápidos e consecutivos das vibrissas. A reatividade a um estímulo térmico frio (spray de tetrafluoreto, Aerojet®, aplicado ao focinho lateral) foi avaliada no 4° dia após a cirurgia, pela observação do tempo despendido com movimentos de limpeza (*grooming*) facial bilateral nos 2 min subseqüentes ao estímulo. Para verificar o possível envolvimento dos receptores B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub> para cininas, os animais foram tratados com (Des-Arg<sup>9</sup>,Leu<sup>8</sup>)-Bradicinina (DALBK, antagonista peptídico seletivo de receptores B<sub>1</sub>, 0,1-3 mmol/kg, i.p.) ou HOE 140 (antagonista peptídico seletivo de receptores B<sub>2</sub>, 0,001-0,1 mmol/kg, i.p.) 30 min antes do início dos experimentos comportamentais. **Resultados:** O tratamento com DALBK (1 mmol/kg) e HOE (0,01 e 0,1 mmol/kg) foram eficazes em reduzir a hipernocicepção ao calor por até 2 h (30 min após tratamento: falso operado 10,65 ± 0,24; operado salina 5,77 ± 0,06; operado DALBK 1 mmol/kg 9,87 ± 1,04; operado HOE140 0,01 mmol/kg 10,71 ± 1,02 e 0,1 mmol/kg 9 ± 0,45). Porém, nenhuma das doses utilizadas de DALBK mostrou-se efetiva frente ao estímulo térmico (frio). **Discussão:** Estes resultados sugerem que mecanismos operados por receptores B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub> estejam implicados na hipernocicepção térmica (calor) induzida pela constrição do nervo infraorbital em ratos, mas a hipernocicepção ao frio independe daqueles operados por B<sub>1</sub>. Experimentos adicionais serão realizados para esclarecer melhor os mecanismos deflagrados pelas cininas neste modelo experimental. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, UFSC.

## 07.029

Efeito antinociceptivo do pré-condicionamento isquêmico: ativação da via óxido nítrico / GMPc / canais de potássio dependentes de ATP (KATP). Souza-Filho, M. V. P.<sup>1</sup>; Ribeiro, B. J.<sup>2</sup>; Castro, N. C. M.<sup>3</sup>; Teixeira Loiola, R.<sup>2</sup>; Simão, A. F. L.<sup>4</sup>; Vale, M. L.<sup>4</sup>; Ribeiro, R. A.<sup>4</sup> <sup>1</sup>UFC - Cirurgia; <sup>2</sup>UFC - Farmacologia e Fisiologia; <sup>3</sup>UFC - Cirurgia e Fisiologia e Farmacologia, Medicina

**Introdução:** A lesão de reperfusão (LR) ocorre quando há retardo do restabelecimento do fluxo sanguíneo para órgãos e tecidos. Dentre as estratégias propostas para atenuar a LR está o pré-condicionamento isquêmico (PCI), que consiste na indução de curtos períodos de isquemia seguidos de reperfusão realizados antes de uma isquemia prolongada. O objetivo do presente estudo foi avaliar o potencial antinociceptivo sistêmico do PCI no teste de hipernocicepção plantar mecânica (HPM; Von Frey), bem como avaliar o envolvimento do Óxido Nítrico (NO), guanosina monofosfato cíclico (GMPc) e canais de potássio dependentes de ATP (KATP).

**Métodos:** O PCI foi induzido através de isquemia com aplicação de torniquete na região proximal da pata direita de ratos machos Wistar (180-200 g) por 10 min seguidos de 30 min de reperfusão. Carragenina (Cg – 300µg, intraplantar) ou Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub> – 400 ng, intraplantar) foram utilizadas como estímulo hipernociceptivo na pata esquerda imediatamente após a indução do PCI na pata contralateral. Diferentes grupos foram tratados 30 min antes do PCI com Aminoguanidina (AMG – 100 mg/kg, sc), LNMMA (50 µg, intraplantar), ODQ (8 µg, intraplantar) ou Glibenclamida (GBC - 160µg, intraplantar). Os controles receberam os mesmos tratamentos, porém sem PCI. A quantificação da HPM foi realizada através da subtração da força /pressão (g) necessária para provocar a retirada da pata em contato com o aparelho de von Frey eletrônico mensurada antes do estímulo hipernociceptivo, pela medida obtida 3h após a administração do estímulo. **Resultados:** A hipernocicepção induzida por Cg ou PGE<sub>2</sub> na pata esquerda foram reduzidas significativamente (p<0.01) quando se realizou o PCI na pata direita (inibição de 49,9% e 54,6% respectivamente para Cg e PGE<sub>2</sub>), sendo o efeito antinociceptivo do PCI anulado quando os animais foram tratados com AMG, LNMMA, ODQ ou GBC antes do PCI. O tratamento dos animais com AMG, LNMMA, ODQ ou GBC não alterou significativamente a hipernocicepção induzida pelos estímulos nociceptivos. **Discussão:** O PCI apresentou um potente efeito inibidor na dor inflamatória, parecendo ser o NO um importante mediador envolvido neste efeito protetor, atuando através da via GMPc / KATP. Esta é a primeira demonstração descrita na literatura do efeito antinociceptivo sistêmico do PCI, sendo o esclarecimento dos mecanismos envolvidos neste processo fundamental para manuseio da dor induzida pelos mais diversos estímulos. Apoio Financeiro: CAPES, CNPq

### 07.030

Lack of opioid tolerance in pups rats. Rozisky, J. R.; Dantas G.; Adachi, L. N. S.; Alves, V. S.; Torres, I. L. S. UFRGS - Farmacologia

**Introduction:** The use of opioid analgesia has increased in the neonatal intensive care as a consequence of advances in the identification and treatment of pain in children. However, there is still a lack of knowledge on their specific effects during long-term administration in these patients. The aim of this study was to investigate the effect of repeated 5µg morphine administration (s.c.), for seven days, at P8 until P14 on the analgesic response. To verify the long-term effect, the animals were submitted to second morphine exposure (5 mg/kg i.p.) at P80 until P86. **Methods:** male Wistar rats aged 8 days old were divided into two groups: control (C: n=26) and morphine (M: n = 36). Each animal received saline or morphine (5µg s.c. in the mid-scapular area) once a day for seven days (P8-P14). For the long-term effect experiment, both groups were subdivided at P80 into control saline/saline (n=7), control morphine/saline (n=10), saline/morphine (n=10) and morphine/morphine (n=11) and received saline or morphine (5 mg/kg, i.p.) once a day for seven days (P80-P86). Nociception was assessed with the tail-flick apparatus (TFL) before (basal), immediately 30, 60, 90 and 120 min on first and seventh day of which treatment. **Results:** For the analgesic response at P7: the effect was observed until 30 min and at P14 the effect was longer, observed by 90 min (repeated measures ANOVA,  $P<0.05$  for both). At P80 the analgesic effect was observed until 30 minutes in the saline/morphine group, and in the morphine/morphine group this effect was increased until 60 min (repeated measures ANOVA,  $P<0.05$  for both). At P86 the analgesic effect was not observed in either of the groups (Bonferroni test,  $P>0.05$ ). **Discussion:** Animals at P8 that received morphine for seven days did not develop tolerance. However, at P80 the rats showed greater morphine analgesia. At P86, after seven days of morphine administration, animals showed classical tolerance. We suggested that the opioid analgesia in P14 animals occurs because the opioid system is under the maturation process during the treatment period. These findings suggest a possible explanation for the differences in morphine requirements observed in the youngest patients. Moreover, this study indicates the need for the evaluation of the clinical consequences of long-term opioid administration in early life. Apoio Financeiro: Support: CNPq, FAPERGS and PROPESQ/UFRGS

### 07.031

Analysis of possible mechanism of antinociceptive activity mediated by spleen 6 (Sp6) acupoint in mice. Silva, M. D.<sup>1</sup>; Guginski, G.<sup>2</sup>; Werner, M. F. P.<sup>2</sup>; Santos, A. R. S.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFSC - Ciências Fisiológicas; <sup>2</sup>UFSC - Farmacologia

**Introduction:** In a previous study, we reported that acupuncture in Spleen 6 (SP6) acupoint showed related antinociception in acetic acid (AA), glutamate and formalin models. The present study aims to investigate the possible mechanism that underlies the antinociceptive activity mediated by SP6 acupoint in mice. **Methods:** Male Swiss mice (25-35 g; n=6-8) were treated with acupuncture, in SP6 acupoint in right limb (10min), after this the animals immediately received an AA (0,6%, 450  $\mu$ l,i.p.) injection. The Ethics Comitee approved this project (PP00208). To investigate the possible participation of the opioid system in the antinociceptive effect of SP6, the mice were pretreated with naloxone(N), and after they were treated with SP6 or morphine(M). To inspect the probable participation of the cholinergic system the mice were pretreated with mecamlamine(Mc) or atropine(A) and after they were treated with SP6, nicotine(Ni) or pilocarpine(P). In order to investigate the participation of the  $\alpha$ 2-adrenergic system the mice were pre-treated with yohimbine(Y) and after were treated with SP6 or clonidine(Cl). To investigate the possible participation of the dopaminergic system the mice were pre-treated with sulpiride(S) or vehicle and after mice were treated with SP6 or apomorphine(Ap) before the AA test. To inspect the participation of the serotonin system the mice were pre-treated with pindolol (Pi), WAY100635 (W), ketanserin(K) or ondansetron(O) and after they were treated with SP6, buspirone, DOI or agmatine. In all investigations another group of animals was pre-treated with vehicle and after they received acupuncture or vehicle, before the AA injection. **Results:** The pretreatment of mice with naloxone (Control mice(C):  $58.4 \pm 5.2$ ; N: $60.4 \pm 5.5$ ; M: $7.5 \pm 1.4$ ; M+N: $53.2 \pm 1.1$ ; SP6: $24.33 \pm 2.1$ ; SP6+N: $19.5 \pm 3.2$ ), yohimbine (C: $56.2 \pm 3.7$ ; Y: $52.2 \pm 4.2$ ; Cl: $10.1 \pm 2.2$ ; Y+Cl: $37.8 \pm 4.3$ ; SP6: $18.6 \pm 1.5$ ; SP6+Y: $12.7 \pm 0.6$ ), pindolol, WAY, ketanserin and ondansetron (C: $62.5 \pm 3.8$ ; Pi: $57 \pm 2.1$ ; W: $53.3 \pm 2$ ; K: $54.7 \pm 3.5$ ; O: $57.5 \pm 3.4$ ; SP6: $25.7 \pm 2.6$ ; SP6+Pi: $21.6 \pm 1.5$ ; SP6+W: $24.9 \pm 3.1$ ; SP6+K: $23.3 \pm 2.3$ ; SP6+O: $25.3 \pm 3.3$ ) completely reversed the antinociception caused by their specific agonists, without affecting the antinociception caused by SP6 acupoint. The pretreatment with mecamlamine, atropine (C: $60.8 \pm 3.8$ ; Mc: $58.60 \pm 4$ ; A: $61 \pm 5$ ; Ni: $6.2 \pm 0.97$ ; Mc+Ni: $57.4 \pm 2.25$ ; P: $3 \pm 1$ ; A+P: $62.2 \pm 4.4$ ; SP6: $26.6 \pm 1.5$ ; SP6+MC: $58.8 \pm 1.6$ ; SP6+A: $52.4 \pm 2.6$ ) and sulpiride (C: $52.2 \pm 2.6$ ; S: $47 \pm 2.8$ ; Ap: $11.2 \pm 1.8$ ; S+Ap: $38.4 \pm 4.3$ ; SP6: $17.4 \pm 1.7$ ; SP6+S: $37.4 \pm 2.7$ ) significantly prevented the antinociception caused by their specific agonists and SP6 acupoint against AA-induced pain. **Discussion:** These data suggest that the antinociceptive effect of SP6 acupoint is, at least in part, mediated by cholinergic and dopaminergic pathways, but not by the opioid, serotonergic and  $\alpha$ 2 adrenergic systems. Apoio Financeiro: CAPES, CNPq, UFSC

### 07.032

Involvement of endothelins in sensory changes induced by spinal nerve ligation in rats. Werner, M. F. P.<sup>1</sup>; Zamprônio, A. R.<sup>2</sup>; Cabrini, D. A.<sup>2</sup>; Franco, C. R. C.<sup>3</sup>; Rae, G. A.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>2</sup>UFPR - Farmacologia; <sup>3</sup>UFPR - Biologia Celular

**Introduction:** We have shown that spinal nerve ligation (SNL) induces marked thermal hyperalgesia in the hind paw, in part by up-regulation of peripheral pronociceptive ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptor-operated mechanisms in sensory nerves (Werner et al., 2007, Tenth International Conference on Endothelin). The current study assesses the effects of non-peptidic selective ET<sub>A</sub> (Atrasentan) or ET<sub>B</sub> (A-192621) receptor antagonists on sensory changes induced by SNL, as well as the localization of ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptors in the L4 and L5L6 rat dorsal root ganglia (DRG). **Methods:** SNL was induced in male Wistar rats by placing tight 6-0 silk sutures unilaterally around L5 and L6 spinal nerves (no ties in sham-operated rats). As shown previously (Werner et al., *Neuropharmacology*, 53, 48, 2007), SNL increases nocifensive responses evoked by cooling the ipsilateral paw with a 100 µl spray of acetone, reduces paw-withdrawal latency (PWL) to heat (Hargreaves method) and reduces paw withdrawal threshold (g) to mechanical stimulation (von Frey hairs, up-down method). On day 12 after surgery, L4 (intact) and L5L6 (injured) DRG were removed and processed for immunohistochemistry. **Results:** Cold allodynia seen on Day 6 after SNL was reversed, for up to 180 min, by i.v. injection of Atrasentan (10 mg/kg) or A-192621 (20 mg/kg) (at 120 min: 61 ± 7% and 54 ± 6%, respectively). On Day 12, heat hyperalgesia induced by SNL (PWL: Sham 12 ± 0.5, SNL 7 ± 0.5 s) was equally reduced by Atrasentan or A-192621 (at 90 min: 59 ± 13% and 53 ± 13%, respectively). Mechanical allodynia seen on Day 12 was reduced, for up to 180 min, by Atrasentan and A-192621 (at 90 min: 29 ± 6% and 42 ± 9%, respectively). Confocal fluorescence microscopy revealed immunoreactive ET<sub>A</sub> receptors on non-peptidergic (IB4-positive) C fibers and on myelinated (NF-200-positive) A fibers in the L4 and L5L6 DRG of Sham-rats and on the intact L4 DRG of SNL-rats. In L5L6 injured DRG of SNL-rats, ET<sub>A</sub> receptor expression in IB4-positive C and myelinated A fibers was markedly decreased. ET<sub>B</sub> receptor immunoreactivity was observed in GFAP-positive glial cells from all DRG groups studied, and no ET<sub>B</sub> receptors were expressed in IB4-positive C fibers or in myelinated A fibers of Sham-rats. However, in SNL-rats, ET<sub>B</sub> receptors were expressed in both IB4- and NF-200-immunoreactive fibers. **Discussion:** SNL-induced thermal and mechanical paw hypersensitivity is maintained by signaling mechanisms operated by ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptors. SNL modifies the expression of ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptors in L4 intact and in L5L6 injured DRG neurons. Endothelin receptors might represent promising therapeutic targets for control of neuropathic pain induced by peripheral nerve injury. Apoio Financeiro: CAPES, CNPq and PRONEX.

### 07.033

Carcinossarcoma 256 de Walker diminui o edema de pata e a hipernocicepção induzidos por carragenina (CG). Barbosa, A. L. R.; Oliveira, G. J.; Araújo, C. P.; Ribeiro, R. A.; Souza, M. H. L. P.; Vale, M. L. UFC - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** Dados da literatura indicam que animais portadores de tumor experimental apresentam inibição de parâmetros inflamatórios. O presente trabalho objetiva avaliar o edema de pata e a hipernocicepção mecânica induzidos por carragenina em ratos inoculados com Carcinossarcoma 256 de Walker. **Métodos:** A linhagem do tumor foi mantida nos ratos Wistar na idade de 3 meses (peso 180-200 g) através de inoculações intramusculares sucessivas de 1 milhão de células na coxa direita a cada 7 dias. Os experimentos foram realizados após o 4º, 7º dias (4D, 7D) da inoculação do tumor de Walker ou de salina (controle). A atividade antiedematogênica e hipernociceptiva foram avaliadas em animais com tumor (4º, 7º dias) e animais sem tumor (controle) após a injeção do estímulo Carragenina (CG; 300 µg/pata direita) injetado na região intraplantar. A atividade antiedematogênica foi avaliada 1, 2, 3 e 4 hs por plestimetria e a atividade hipernociceptiva foi avaliada 3 e 4 horas após a injeção de CG através da medida da força em gramas (g) necessária para o animal apresentar comportamento nociceptivo, aplicada por meio de um sensor denominado de analgesímetro digital (Insight). **Resultados:** Os animais com tumor apresentaram uma inibição significativa da resposta edematogênica na pata contra-lateral ao tumor, após 4D ( $0,6280 \pm 0,04150\text{ml}$ ) e 7D ( $0,3820 \pm 0,04155\text{ ml}$ ) quando comparados com o controle ( $0,8999 \pm 0,0715\text{ml}$ ) no pico de edema da CG (3ª hora). Os animais com o tumor de Walker apresentaram um aumento do limiar nociceptivo ( $\square$  da força em gramas) induzida por CG tanto no 4D ( $15,28\text{g} \pm 2,66$ ) quanto no 7D ( $21,46\text{g} \pm 4,71$ ) pós inoculação tumoral quando comparados com os respectivos controles ( $29,10\text{g} \pm 3,01$ ;  $38,69\text{g} \pm 3,82$ ) na 3ª hora pós estímulo doloroso. **Discussão:** A partir dos resultados obtidos podemos inferir que no curso do desenvolvimento tumoral em ratos observa-se uma diminuição da resposta edematogênica induzida pela carragenina, assim como um aumento do limiar nociceptivo sugerindo um possível efeito antiinflamatório e analgésico promovido pela presença do tumor. Investigações futuras necessitam ser realizadas para sugerirmos um possível mecanismo para o fenômeno. Apoio Financeiro: CNPq.

#### 07.034

A selective endothelin  $ET_A$  receptor antagonist, atrasentan, reduces mechanical hypernociception induced by experimental colitis in mice. Claudino, R. F.; Bento, A. F.; Marcon, R.; Calixto, J. B.; Rae, G. A. UFSC - Farmacologia

**Introduction:** Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing idiopathic inflammation of the gastrointestinal tract. The two main forms of IBD – Crohn's disease and ulcerative colitis – lead to long-term impairment of gastrointestinal structure and function. Chronic abdominal pain is a common gastrointestinal symptom that affects large numbers of patients with IBD. Recent evidence suggests that IBD is associated with elevated intestinal concentrations of endothelins and an upregulation in endothelin receptor expression on vascular endothelium in intestine, indicating that endothelins may constitute therapeutic targets in IBD. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate the time course of mechanical hypernociception (in abdomen and hind paw) induced by TNBS-induced colitis in mice, as well as its susceptibility to reversal by treatment with the selective  $ET_A$  receptor antagonist atrasentan. **Methods and Results:** Male Balb/c mice (20-25g) were fasted for 24 h and anesthetized with xylazine and ketamine. Colitis was induced by intracolonic administration of 0.1 mL containing 1.5, 1.0 or 0.5 mg TNBS in 35 % of ethanol via a catheter. Control mice received 0.1 ml of 0.9% saline. Starting 24 h after treatment, the frequency of withdrawal responses to the application of von Frey probes to the hindpaw (0.4 g) and abdomen (0.07 g) was tested. In comparison to saline-treated mice, those given intracolonic TNBS (0.5 mg) exhibited pronounced hypernociception to mechanical stimulation of the hindpaw (withdrawal frequency at 24 h: saline  $12.5 \pm 4.7$ ; TNBS  $47.1 \pm 7.1$ .) and lower abdomen (saline  $11.0 \pm 3.1$ ; TNBS  $48.0 \pm 6.9$ ), which lasted up to 48 and 72 h, respectively. Mice treated with higher doses of TNBS (1.0 or 1.5 mg) did not manifest hypernociception, but displayed marked freezing behavior. Treatment with atrasentan (10 mg/kg, i.v.), 24 h after inducing colitis, fully abolished mechanical hypernociception in both hindpaw and abdomen at 1 and 2 h after injection. **Conclusion:** TNBS-induced colitis causes sustained hypernociception of the abdominal region and hindpaw to application of mechanical stimuli. These sensory alterations are mediated, at least in part, by endogenous endothelins via activation of  $ET_A$  receptors. Experiments aimed at further elucidation of the mechanisms underlying this antinociceptive effect of endothelins in colitis are now in progress. Apoio Financeiro: CAPES, CNPq, PRONEX, FAPESC.

### 07.035

Envolvimento dos receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub> na antinocicepção sistêmica e periférica induzida pela inosina em camundongos. Nascimento, F. P.<sup>1</sup>; Lopez, S. M. F.<sup>2</sup>; Marcon, R.<sup>1</sup>; Martins, D. F.<sup>3</sup>; Lima, D. A. N.<sup>5</sup>; Santos, A. R. S.<sup>2</sup> <sup>1</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>2</sup>UFSC - Ciências Fisiológicas; <sup>3</sup>UFSC - Fisiologia;

**Introdução:** A inosina, um nucleosídeo endógeno, é o primeiro metabólito da adenosina, e é sintetizada através da adenosina pela *adenosina desaminase*. O presente estudo investigou as propriedades antinociceptivas da inosina em modelos de nocicepção química e o envolvimento dos receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub> tanto em nível sistêmico como periférico. **Métodos e Resultados:** Inosina (0,1-100 mg/kg), administrada pela via i.p., 30 min antes, produziu inibição significativa e dependente da dose da nocicepção visceral induzida pelo ácido acético, com valor de DI<sub>50</sub> de 1,96 mg/kg e inibição de 92 ± 12% quando testada em camundongos machos, e DI<sub>50</sub> de 18,40 mg/kg e inibição de 58 ± 9% quando testada em fêmeas. Em virtude dos resultados utilizando machos serem mais significativos e com menores variações, na seqüência do estudo foram utilizados apenas camundongos machos. Quando avaliado a função motora dos animais após administração de altas doses de inosina, o nucleosídeo não provocou nenhum déficit locomotor no teste do Campo Aberto. A antinocicepção da inosina foi revertida pelo pré-tratamento dos animais com toxina Pertussis (inativador da proteína G<sub>i/o</sub>). Sistemicamente, a antinocicepção causada pela inosina (10 mg/kg, i.p.) no teste do ácido acético foi revertida pelo pré-tratamento com 8-PT (antagonista seletivo do receptor A<sub>1</sub>, 1 mg/kg, i.p.) e pelo ZM241385 (antagonista seletivo do receptor A<sub>2A</sub>, 3 mg/kg, i.p.), mas não pelo tratamento com aloxazina (antagonista seletivo do receptor A<sub>2B</sub>, 0,1 mg/kg, i.p.). Periféricamente, a inosina (1 - 100 µg/sítio, i.pl.) também causou antinocicepção quando co-administrada com glutamato (10 µmol/pata) com DI<sub>50</sub> de 44,5 µg/sítio e inibição de 54 ± 4%. Em seguida, o efeito antinociceptivo da inosina foi revertido significativamente pela injeção intraplantar com 8-PT (10 µg/sítio, i.pl.) 5 min antes, mas não foi revertida pelo pré-tratamento com ZM241385 (15 µg/sítio, i.pl.). **Conclusão:** Conjuntamente, estes resultados indicam que a inosina produz antinocicepção de forma dependente da dose em modelos de nocicepção química através de mecanismos que envolvem interações com receptores acoplados à proteína G<sub>i/o</sub>, receptores A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> (sistemicamente) e receptor A<sub>1</sub> (periféricamente). Apoio Financeiro: UFSC, CAPES, CNPq

### 07.036

Characterization of mechanisms involved in acute muscle pain induced by interleukin-6 in mice. Manjavachi, M. N.; Marotta, D. M.; Motta, E. M.; Calixto, J. B. <sup>1</sup>UFSC - Farmacologia

**Introduction:** Muscle pain is a prevalent clinical problem but can be difficult to treat because relatively little is known about nervous system mechanisms that mediate and modulate it (Kehl, L. J. et al. *Exerc Sport Sci Rev.* 31:188, 2003). Recent studies suggest that proinflammatory cytokines have long been associated with muscle pathology, but mostly in recognition of their catabolic action (Schäfers, M. et al. *Pain* 104:579, 2003). Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine that has a wide range of biological activities on various target cells, mainly in the regulation of immune and inflammatory responses (Verri, W.A. Jr. et al. *Pharmacol Ther.* 12:116, 2006). It is also known that IL-6 is produced in muscle exposed to inflammatory stimuli (Loram, L. C. et al. *J Pain.* 8(2):127, 2007). Nevertheless, the possible involvement of this cytokine in acute muscle pain remains to be elucidated. Therefore, the present study aims to investigate whether acute muscle pain hyperalgesia develops following transient inflammation induced by IL-6 in mice. **Methods and Results:** Experiments were carried out with male Swiss mice (30-35 g, N = 6 per group). To investigate the pathophysiology of intramuscular IL-6, exogenous IL-6 (3, 6 or 10 ng/site, i.m.), or vehicle was injected into the belly of gastrocnemius muscle of mice. To quantify muscle hyperalgesia withdrawal thresholds response to increasing pressure applied to the gastrocnemius muscle was measured. Intramuscular injection of IL-6 evokes a time- and dose-dependent (3, 6 or 10 ng/site, i.m.) reduction in nociceptive thresholds response (3<sup>rd</sup> hour; 17 ± 6 %, 61 ± 7, 68 ± 3 %, respectively). The IL-6-evoked reduction in nociceptive threshold was strongly inhibited by the pre-treatment with dexametasone, guanitidine, indomethacin, morphine, and celecoxib (inhibitions of 91 ± 3%, 82 ± 5 %, 77 ± 3 %, 98 ± 3 %, 83 ± 6 %, respectively). On the other hand, the treatment with the selective COX-1 inhibitor (SC560), or thalidomide did not blocked the muscle hyperalgesia induced by IL-6. **Conclusion:** Collectively, the results of the present study have shown that IL-6 injection into gastrocnemius muscle of mice results in a time- and dose-dependent reduction of nociceptive thresholds. Moreover, these results demonstrate the role of different inflammatory mediators in the maintenance of muscle hyperalgesia induced by IL-6, such like prostanoids (cyclooxygenase-2 pathway) or sympathetic amines. Therefore, the strategy to inhibit the action of this cytokine or the mediators release could constitute an interesting therapeutic option for the management of acute muscle pain. Apoio Financeiro: CNPq, FAPESC, CAPES.

### 07.037

Efeito do Y27632, inibidor de RHO-kinase, sobre a resposta nociceptiva e edematogênica no modelo de carragenina em pata de ratos. Paiva-lima, P<sup>1</sup>; Rezende, R. M.<sup>2</sup>; Francisci, J. N.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>UFMG - Farmacologia; <sup>2</sup>UFMG - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** Recentemente, foram demonstradas evidências do envolvimento de Rho-kinases (RhoK) no processo inflamatório local, na plasticidade monoaminérgica, e na liberação de acetilcolina por nervos periféricos (Hiroki et al., 2004; Honing et al., 2004). Além disto, Ramer et al. (2004) e Buyukafsar et al. (2006) relataram efeitos antinociceptivo e antiinflamatório de um inibidor de RhoK (Y27632) em diferentes modelos experimentais em camundongos e ratos. Esses fatos indicam que as Rhoks podem mediar a transmissão neuronal e a liberação de neurotransmissores em neurônios sensitivos, interferindo na resposta nociceptiva. **Objetivos:** Avaliar os efeitos antinociceptivo e antiedematogênico do Y27632 injetado localmente na pata de ratos, sozinho, ou em associação com carragenina (Cg). **Materiais e Métodos:** Ratos Holtzman (140 a 180 g), machos, (CEBIO-ICB/UFMG), separados em grupos de cinco, receberam administração de Y27632 (Y-0.25 a 150 microg em 100 microl, i.pl.), ou salina, 30 minutos antes do estímulo pró-inflamatório (250 microg de Cg, i.pl.) ou de salina. A resposta nociceptiva foi avaliada em algésímetro de pressão e o aumento do volume das patas, em pletismômetro (Ugo-Basile, Itália). As respostas foram observadas nos tempos: 0, 1, 2, 3, 4 e 6 horas após a última injeção. Médias  $\pm$  e.p.m. foram comparadas, em cada tempo, por ANOVA ( $P < 0,05$ ). **Resultados:** No tempo 1 h, os resultados de limiar hiperalgésico dos animais do grupo Y25-Sal ( $-44 \pm 15$ ) foram estatisticamente inferiores aos de Sal-Sal ( $-7 \pm 11$ ) e Y150-Sal ( $-20 \pm 10$ ), equivalentes aos do Sal-Cg ( $-48 \pm 8$ ) e superiores aos do Y25-Cg ( $-77 \pm 15$ ). Da mesma forma, nesse tempo, a medida de volume das patas dos animais do grupo Y25-Sal ( $0,28 \pm 0,1$ ) foi estatisticamente superior a do controle Sal-Sal ( $0,05 \pm 0,06$ ), equivalente a do Sal-Cg ( $0,34 \pm 0,2$ ) e inferior ao Y25-Cg ( $0,64 \pm 0,18$ ). **Conclusões:** O Y induziu hiperalgesia e edema na pata de ratos de forma dose-dependente ao longo do tempo, e potencializou efeito da Cg no tempo 1 h. Doses mais altas mostraram menores efeitos hiperalgésicos. Os resultados deste estudo contrastam com os de Buyukafsar et al. (2006) obtidos com injeções intratecais e intraperitoneais de Y, sugerindo que a inibição de RhoK pode ter, de acordo com a dose utilizada, efeito prejudicial ou benéfico sobre a resposta nociceptiva local, como demonstrou Chan et al. (2005) em modelo de lesão medular. Chan et al. *Exp.Neur.* 196: 352, 2005. Buyukafsar et al. *Eur. J. Pharmac.* 541: 49, 2006. Hiroki et al. *J. Mol. Chem. Cardiol.* 37: 527, 2004. Honning et al. *J. Leukoc. Boil.* 75: 532, 2004. Ramer et al. *J. Neurosci.* 24 (48): 10796, 2004. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES.

**07.038**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

### 07.039

A privação de sono paradoxal altera a resposta nociceptiva induzida pela morfina e a imunomarcção da enzima tirosina hidroxilase na substância cinzenta periaquedutal em ratos. Skinner, G. O.<sup>1</sup>; Damasceno, F.<sup>1</sup>; Araújo, PC<sup>1</sup>; Gomes, A<sup>1</sup>; Almeida, O. M. M. S.<sup>2</sup> <sup>1</sup>UERJ - Farmacologia e Psicobiologia; <sup>2</sup>DFP-UERJ

**Introdução:** A privação de sono paradoxal leva a diversas alterações comportamentais, hormonais e neuroquímicas assim como alterações na sensibilidade à dor. Na substância cinzenta periaquedutal (PAG), neurônios GABAérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos participam no controle da dor e da analgesia induzida por opióides. Este trabalho tem por objetivo avaliar os efeitos da PSP e da recuperação da privação, na resposta nociceptiva a estímulos térmicos, na analgesia induzida pela morfina e na funcionalidade dopaminérgica na PAG através da imunorreatividade da enzima Tirosina Hidroxilase (TH). **Métodos:** Ratos Wistar machos foram privados de sono paradoxal (PSP) por 96h, e recuperados da privação por 24h. Após esse período os animais receberam veículo ou morfina (5,0 e 10,0 mg/kg) intraperitonealmente e foram submetidos ao teste nociceptivo da placa quente (46°C e 52°C) uma hora após. A técnica de imunohistoquímica foi utilizada para TH na região da PAG lateral para avaliação da funcionalidade do sistema dopaminérgico nessa região. **Resultados:** Quando submetidos a estímulos de 52°C os animais PSP apresentaram redução na latência de retirada da pata (-53%,  $p < 0,05$ ) e esse efeito persiste mesmo após 24 horas de recuperação (-45%,  $p < 0,01$ ). A administração de 5 ou 10 mg/kg de morfina não modificou a latência de retirada da pata nos animais controles, não evidenciando assim seu efeito analgésico característico. Com estímulos térmicos mais baixos (46°C) a diferença entre animais PSP e controle ainda é observada (-73%,  $p < 0,05$ ), porém 24 horas de recuperação são suficientes para restabelecer a resposta álgica desses animais. O efeito analgésico da morfina foi observado nos grupos controle (+105%,  $p < 0,05$ ) e recuperado (+140%,  $p < 0,05$ ) na dose de 5 mg/kg, porém não foi capaz de reverter a hiperalgesia induzida pela PSP. A contagem dos corpos celulares marcados para TH mostrou uma redução (-48%,  $p < 0,05$ ) em animais PSP quando comparados aos controles. **Discussão:** De acordo com os resultados observados a PSP aumenta a sensibilidade a estímulos dolorosos e altera a resposta nociceptiva induzida pela morfina e esta alteração pode estar relacionada à redução na atividade dopaminérgica na PAG, evidenciada pela redução na marcação para TH em animais PSP. Apoio Financeiro: UERJ, CAPES, CNPQ

#### 07.040

Investigação preliminar dos mecanismos envolvidos no efeito antinociceptivo da fração hidroalcoólica do extrato etanólico de *Combretum leprosum* Mart.&Eicher (Combretaceae). Lopes, L. S.<sup>1</sup>; Pereira, S. S.<sup>1</sup>; Figueiredo, K. A.<sup>1</sup>; Lopes, L. S.<sup>1</sup>; Marques, R. B.<sup>1</sup>; Mendes, R. M. B.<sup>1</sup>; Ayres, M. C. C.<sup>2</sup>; Chaves, M. H.<sup>2</sup>; Almeida, F. R. C.<sup>3</sup> <sup>1</sup>NPPM-CCS-UFPI; <sup>2</sup>UFPI - Química; <sup>3</sup>UFPI - Bioquímica e Farmacologia

**Objetivo:** O *Combretum leprosum* Mart. & Eicher (Combretaceae) é conhecido como mofumbo ou mufumbo, e tem sido utilizado popularmente na forma de decoctos ou infusos como hemostático, sudorífico, calmante (folhas e entrecasca do caule), antiofídico (casca do caule), antiasmático (folhas e frutos) e antidiarreico. A partir de resultados preliminares mostrando que o extrato etanólico das cascas desta espécie (EE) e suas frações aquosa (FA) e hidroalcoólica (FH) apresentam efeito antinociceptivo nos testes da formalina e contorções abdominais, mas não no teste da capsaicina, e que este parece não envolver os sistemas opióide e serotoninérgico, o presente trabalho objetivou investigar os mecanismos envolvidos no efeito antinociceptivo da fração hidroalcoólica (FH) de *C. leprosum*. **Métodos:** Camundongos Swiss machos (25-35 g; n=6-10) foram utilizados no método das contorções abdominais (CA) induzidas por ácido acético (0,75 % i.p.), sendo quantificado o número de contorções durante 20 min, após 60 min do tratamento com FH (250 mg/kg p.o., menor dose com efeito antinociceptivo) ou veículo, e 30 min do tratamento com Morfina (2,5 mg/kg s.c.) ou Clonidina (0,1 mg/kg s.c). No estudo dos mecanismos envolvidos no efeito antinociceptivo evidenciado neste método, utilizou-se FH (250 mg/kg p.o.) frente aos antagonistas Naloxona (2 mg/kg s.c), Pindolol (1 mg/kg s.c), Cetanserina (0,3 mg/kg s.c), Ondansetrona (0,5 mg/kg s.c) e loimbina (0,15 mg/kg s.c), buscando evidenciar a participação dos sistemas opióide, serotoninérgico e adrenérgico no efeito. **Resultados:** A antinocicepção causada pela FH (FH250=28,37 ± 4,53\*\*\*; C=56,30 ± 3,44, \*\*\*p<0,001) foi revertida totalmente frente a associação com Cetanserina (52,00 ± 10,66) e loimbina (52,20 ± 7,00). Não se verificou reversão do efeito antinociceptivo da FH na presença de Naloxona, Pindolol e Ondansetrona. **Discussão:** A partir dos resultados preliminares, sugere-se que o efeito antinociceptivo da FH envolve o sistema serotoninérgico através da ativação de receptores 5HT2A e o sistema adrenérgico através dos receptores alfa 2, porém não há indícios de participação opióide.

## 07.041

Amitriptyline does not prevent the hyperalgesia induced by paradoxical sleep deprivation. Damasceno, F.<sup>1</sup>; Skinner, G. O.<sup>1</sup>; Araújo, PC<sup>1</sup>; Gomes, A<sup>1</sup>; Almeida, O. M. M. S.<sup>2</sup><sup>1</sup>UERJ - Farmacologia e Psicobiologia; <sup>2</sup>DFP-UERJ

**Introduction:** Sleep deprivation may lead to behavioral alterations and it has been associated with a hyperalgesic state in human beings and animal models. The tricyclic antidepressant amitriptyline can be used as an analgesic drug in patients and in chronic pain animal models that are not improved with classical analgesics, such as spinal nerve injury induced model of peripheral neuropathy. The pain hypersensitivity following both paradoxical sleep deprivation (PSD) and peripheral nerve injury shares common spinal mechanisms. In this way, we evaluated the effects of amitriptyline pretreatment in the thermal hyperalgesia observed in paradoxical sleep deprived rats. **Methods:** Amitriptyline (10 and 30 mg/kg) or saline were administered i.p. during 11 days to male Wistar rats (n = 7/group, 250 – 350 g). In the last 3 or 4 days of treatment the animals were submitted to 72 or 96 hours of PSD, respectively, or remained in home cages, being subsequently evaluated for their thermal sensitivity on a hot plate test (52°C or 46°C), 1 or 24 hours after the last drug administration. In order to verify if the results observed in the highest withdrawal latencies were due to a reduction on the locomotor activity rather than an analgesic effect, the number of squares crossed in an open field arena during 5 minutes, subsequently to the hot plate test was counted. **Results:** The results demonstrated that paw withdrawal latency response to 52°C was significantly lower in paradoxical sleep deprived rats than controls (-37%, p<0.05). This hyperalgesic effect was also detected in animals pre-treated with 10 mg/kg (-41%, p<0.05) or 30 mg/kg (-53%, p<0.05) of amitriptyline. At the highest dose, both groups presented a higher withdrawal threshold when compared to their respective saline groups (+185%, p<0.05 and +47%, p>0.05; control and sleep deprived rats, respectively). However, in the open field test a decrease in the number of squares crossed in control animals was observed (-52%, p<0.05), but not in sleep deprived rats (-3%, p>0.05). When the animals were allowed to recover for 24h from sleep deprivation, the pre-treatment with amitriptyline (10 mg/kg) was not able to prevent the hyperalgesic state (-60%, p<0.05). Even with lower thermal stimulus (46°C) and sleep deprivation period (72h), the difference between control and sleep deprived animals could still be detected (-40%, p<0.05), with no changes after an amitriptyline 10 mg/kg pre-treatment (-43%, p<0.05). **Discussion:** Overall, these findings highlight that thermal pain hypersensitivity induced by PSD was not prevented by amitriptyline pre-treatment, as observed in other models of inductive pain.

## 07.042

Establishing a new method to assess hypernociception in phospholipase A<sub>2</sub>-induced pancreatitis in rats. Silva, C. I.; Camargo, E.; Câmara, P. R. S.; Muscará, M. N.; Costa, S. K. P. ICB-USP - Farmacologia

**Introduction:** Pain is induced by depolarization of C-fibres and other fibre types. This symptom is one of the upmost complaints of patients with acute and chronic pancreatitis and no effective treatment is available to prevent it. Although evidence has been obtained from animals experiments with pancreatitis, the methods used to assess abdominal pain in this condition are scarce and complex. Based on our preliminary results that phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) from snake venoms induces pancreatitis that resembles some features of the disease in humans<sup>1</sup>, we have designed and initiated the first study to examine the presence of hypernociception in PLA<sub>2</sub>-induced acute pancreatitis in rats by using a modified electronic von Frey device. **Methods:** Male Wistar rats (250-300g; *n*=3-5) were anaesthetized with isoflurane in oxygen (2-3%). <sup>125</sup>I-albumin (2.5 mCi MBq/0.1 ml) was injected i.v. and a single dose of PLA<sub>2</sub> from *Crotalus durissus terrificus* venom (Cdt; 300 mg/kg) or saline (300 ml) was injected in the common bile duct. After 4h, rats were killed and oedema was assessed by extravascular accumulation of <sup>125</sup>I-albumin or oedema index (wet/dry weight ratio) in the pancreas. The serum amylase levels and leukocyte influx in the pancreas via myeloperoxidase (MPO) activity were concomitantly determined at 4h. The intensity of mechanical hyperalgesia in the upper abdominal region was determined prior and at 4, 16 and 24h post pancreatitis induction. **Results:** The injection of PLA<sub>2</sub> from Cdt venom evoked a significant increase of (*P*<0.05) plasma extravasation (2.249 ± 378 ml/g wet tissue), oedema index (6.3 ± 0.7) and MPO activity in pancreatic tissue (9.4 ± 1.5 UMPO/mg) as compared with saline group (1.115 ± 191 ml/g; 4.7 ± 0.2; and 2.0 ± 0.4 UMPO/mg, respectively). Likewise, serum amylase activity was augmented (*P*<0.05) in rats with pancreatitis (368 ± 69 U/L) when compared with saline group (222 ± 13, U/L). PLA<sub>2</sub> induced a significant hypernociceptive behaviour that peaked at 4h (32 ± 1.3 g) and then declined from 16h (42 ± 2.3) as compared to basal value (52 ± 10 g) or vehicle group (not shown). **Conclusions:** the Cdt venom PLA<sub>2</sub>-induced acute pancreatitis shares features in common with human pancreatitis including abdominal hypernociception. Our preliminary data show that this study provides a suitable model for screening and testing novel anti-inflammatory and analgesic agents for models of pancreatitis related to surgical procedures. Current experiments are in progress in order to elucidate the nociceptive pathway involved in PLA<sub>2</sub>-induced pancreatitis in rats. **References:** 1. Camargo et al., *Toxicon* 2005; 46; 921-926. Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq e CAPES.

### 07.043

Neonatal morphine exposure alters the nociception response in rats. Medeiros, L.<sup>1</sup>; Rozisky, J. R.<sup>1</sup>; Adachi, L. N. S.<sup>1</sup>; Teixeira, J. E.<sup>1</sup>; Sette, A.<sup>1</sup>; Bonan, C. D.<sup>2</sup>; Torres, I. L. S.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFRGS - Farmacologia; <sup>2</sup>PUC-RS - Ciências Fisiológicas

**Introduction:** Opioid anesthesia and post-operative opioid analgesia have been used in infants and result in clinical benefits. However, morphine exposure can have short- and long-lasting implications on the developmental neural system. The objectives of this study were to verify the effect of repeated 5µg-morphine administration (subcutaneous) in early life upon nociceptive response in the short- and long-term. **Methods:** were utilized male Wistar rats with 8-days-old. The animals received saline (Control group) or morphine (Morphine group), 5 µg subcutaneous, at P8 once a day for seven days. At P16 (C: n=6; M: n=7), P30 (C: n=11; M: n=17) and P60 (C: n=9; M: n=15) the animals were submitted to formalin test. Twenty-four hours before the first test, each animal was placed in the chamber for observation to the test for ten minutes to avoid novelty. The animals was injected s.c. into the plantar surface of the left hindpaw with 0.17 ml/kg of a 2% formalin solution. Each animal was observed in the cage of observation and the nociceptive response was recorded for a period of thirty minutes. The summation of time (seconds) spent in licking, biting and flicking of the formalin-injected hindpaw was recorded in two phases: during the first five minutes (phase I) and fifteen to thirty minutes (phase II) after the formalin injection. The formalin test was performed once in each rat. **Results:** at P16, the animals did not demonstrate differences between the groups for both phases (Student's *t* test,  $P>0.05$ ). At P30 the morphine group showed higher nociceptive response in phase II (Student's *t* test,  $P< 0.05$ ) and at P60 the morphine group showed higher nociceptive response in both phases (Student's *t* test,  $P< 0.05$ ). **Discussion:** Our results suggest that repeated morphine exposure during early life promoted a higher nociceptive response for 60 days. An increase in phase II formalin-induced nociceptive behavior suggests that changes may be in the spinal cord where central sensitization contributes to phase II behaviors. It is probable that this higher threshold nociception is due to neuroplastic changes in nociceptive circuits in spinal level. In conclusion, these findings indicate that early morphine exposure causes higher nociceptive responses to morphine. These changes indicate the need for the evaluation of the clinical consequences of long-term opioid administration. Apoio Financeiro: CNPq, FAPERGS and PROPESQ/UFRGS

#### 07.044

Dual role of hydrogen sulfide in mechanical inflammatory hypernociception. Souza, G. R.<sup>1</sup>; Cunha, T. M.<sup>1</sup>; Dal-Secco, D.<sup>1</sup>; Verri Jr., W. A.<sup>1</sup>; Guerrero, A. T. G.<sup>1</sup>; Vieira, S. M.<sup>2</sup>; Ferreira, S. H.<sup>1</sup>; Cunha, F. de Q.<sup>1</sup> <sup>1</sup>FMRP-USP - Farmacologia; <sup>2</sup>COPE-INPA

**Introduction:** Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) is an endogenous gas involved in several biological functions, including modulation of nociception. However, the mechanisms involved in such modulation are not fully elucidated. In the present study it was investigated the role of H<sub>2</sub>S in modulating inflammatory nociception. **Methods:** Mechanical hypernociception (decrease in nociceptive threshold) was evaluated in rats and mice using an electronic version of the von Frey test. The levels of cytokines and neutrophils in inflamed paw of mice were determined by ELISA and MPO activity assay, respectively. Central antinociceptive effect of H<sub>2</sub>S was analyzed using hot-plate test. **Results:** The pretreatment of mice with PAG (3-10 mg/kg, s.c), a H<sub>2</sub>S synthesis inhibitor, reduced LPS (100 ng/paw)-induced mechanical hypernociception. This inhibition of hypernociception was associated with the prevention of neutrophil recruitment to the plantar tissue. Conversely, PAG had no effect on LPS-induced production of the hypernociceptive cytokines, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and CXCL1/KC and on hypernociception induced by PGE<sub>2</sub>, a directly acting hypernociceptive mediator. In contrast with the pro-nociceptive role of endogenous H<sub>2</sub>S, the systemic administration of NaHS (3-90 mmoles/Kg), a H<sub>2</sub>S donor, reduced LPS-induced mechanical hypernociception in mice. Moreover, this treatment inhibited mechanical hypernociception induced by PGE<sub>2</sub>, suggesting a direct effect of H<sub>2</sub>S on nociceptive neurons. The antinociceptive mechanism of exogenous H<sub>2</sub>S depends on K<sup>+</sup><sub>(ATP)</sub> channels since the inhibition of PGE<sub>2</sub> hypernociception by NaHS was prevented by glibenclamide (K<sup>+</sup><sub>(ATP)</sub> channel blocker). Finally, NaHS did not alter the thermal nociceptive threshold in the hot plate test, confirming that its effect is mainly peripheral. **Discussion:** Taken together, these results suggest that H<sub>2</sub>S has a dual role in inflammatory hypernociception: 1. an endogenous pro-nociceptive effect due to up-regulation of neutrophil migration, and 2. an antinociceptive effect by direct blockade of nociceptor sensitization modulating K<sup>+</sup><sub>(ATP)</sub> channels. Therefore, it is likely that both inhibition of peripheral H<sub>2</sub>S formation and treatment with H<sub>2</sub>S donors could be useful for inflammatory pain control. Apoio Financeiro: This work was supported by grants from FAPESP and CNPq. We thank Ieda Regina dos Santos Schivo and Sergio Roberto Rosa for excellent technical support.

## 07.045

Involvement of both kinin B<sub>2</sub> AND B<sub>1</sub> receptors in the scratching behavior induced by activators of proteinase-activated receptor-2 (PAR-2) in mice. Costa, R.<sup>1</sup>; Manjavachi, M. N.<sup>1</sup>; Marotta, D. M.<sup>1</sup>; Juliano, L.<sup>2</sup>; Motta, E. M.<sup>1</sup>; Calixto, J. B.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>2</sup>UNIFESP - Biofísica

**Introduction:** It has been proposed that PAR-2 activation on neuronal cells can contribute to itching in both humans and animals in a process involving neurogenic inflammation components. Herein, we sought to investigate the involvement of both kinin B<sub>2</sub> and B<sub>1</sub> receptors in the scratching behavior induced by PAR-2 activators in mice. **Methods:** Male adult Swiss mice (~35 g, n = 6-8) received a dorsal intradermal injection of trypsin (200 µg/site) or the selective PAR-2 activating peptide SLIGRL-NH<sub>2</sub> (100 µg/site). After treatment, animals were observed for 40 minutes and their scratching behavior was evaluated. **Results:** The intradermal injection of trypsin (200 µg/site) or SLIGRL-NH<sub>2</sub> (100 µg/site) elicited a marked scratching behavior in mice (p<0.01). Trypsin or SLIGRL-NH<sub>2</sub> responses were greatly reduced by treatment with the selective peptide PAR-2 receptor antagonist FSLLRY-NH<sub>2</sub> (100 µg/site; 91% [p<0.01] and 83% [p<0.01], respectively). Furthermore, trypsin-induced pruritus was prevented by the selective peptide or non-peptide kinin B<sub>2</sub> receptor antagonists HOE 140 (50 nmol/kg, s.c.; 67% [p<0.01]) and FR173657 (30 mg/kg, i.p.; 79% [p<0.01]), respectively. In a similar manner, the treatment with the selective peptide or non-peptide kinin B<sub>1</sub> receptor antagonists des-Arg<sup>9</sup>-[Leu<sup>8</sup>]-BK (DALBK; 150 nmol/kg, i.p.) and SSR240612 (1 mg/kg, i.p.), respectively, inhibited trypsin-induced scratching (57% [p<0.05] and 75% [p<0.01], respectively). In addition, both the non-peptide kinin receptor antagonists FR173657 (B<sub>2</sub> receptor; 30 mg/kg, i.p.) or SSR240612 (B<sub>1</sub> receptor; 1 mg/kg, i.p.) potently diminished SLIGRL-NH<sub>2</sub>-induced scratching behavior in mice (50% [p<0.05] and 71% [p<0.05], respectively). Also, the intradermal treatment with HOE 140 (B<sub>2</sub> receptor antagonist; 10 nmol/site, co-injected) or DALBK (B<sub>1</sub> receptor antagonist; 10 nmol/site, co-injected) potently reduced both trypsin (62% [p<0.05] and 75% [p<0.05], respectively)- and SLIGRL-NH<sub>2</sub> (71% [p<0.01] and 78% [p<0.01], respectively)-induced pruritus in mice. Of great relevance and confirming the above data, kinin B<sub>2</sub> and B<sub>1</sub> receptor-deficient mice showed an expressively diminished frequency of scratching bouts compared with wild-type mice following trypsin (75% [p<0.01] and 42% [p<0.01], respectively) or SLIGRL-NH<sub>2</sub> treatment (72% [p<0.01] and 41% [p<0.05], respectively). **Conclusions:** These findings provide evidence that kinins acting at both B<sub>2</sub> and B<sub>1</sub> receptors exert a critical role in controlling the pruritogenic responses elicited by PAR-2 activators in the mouse skin. Therefore, we might speculate that selective kinin antagonists against both receptors may become potential drugs to treat some prurceptive states mediated by PAR-2 activation. However, additional experimental studies are necessary to better clarify the mechanisms involved in this process. Apoio Financeiro: CAPES/CNPq/ FAPESC/FINEP/PRONEX

## 07.046

Análise do comportamento nociceptivo de camundongos submetidos à avulsão do plexo braquial. Jorge, I.P.<sup>1</sup>; Quintão, N. L. M.<sup>2</sup> <sup>1</sup>UNIVALI – CCS

**Introdução:** A dor enquanto modalidade de percepção constitui um sistema de alarme que tem o papel de proteger o organismo de uma lesão tecidual. A dor crônica, por sua vez é geralmente causada por lesões ou doenças que superam a capacidade do organismo de reverter o quadro, causando as alterações adaptativas (neuroplasticidade) tais como, sensibilização, perda do controle inibitório da dor, reorganização do circuito neuronal do corno dorsal e alterações na facilitação e na inibição descendente da dor. A lesão por avulsão do plexo braquial (APB) é um evento comum em humanos, podendo levar a importantes alterações patológicas responsáveis pela indução e estabelecimento de dor neuropática. Em ratos e camundongos este modelo é capaz de causar intensa hipernocicepção mecânica e térmica em locais distantes da lesão (patas posteriores e cauda) podendo durar meses ou anos. O objetivo deste estudo é investigar as alterações nociceptivas agudas em animais submetidos à APB, com a finalidade de expandir o conhecimento dos mecanismos envolvidos nos quadros de dor persistente e auxiliar na busca de tratamentos mais eficazes. **MÉTODOS:** Foram utilizados camundongos machos (25-35 g, N=6-8, Swiss). Os animais foram submetidos à cirurgia para avulsão do plexo braquial (APB). Passados 6 dias da APB, os animais foram submetidos ao teste de nocicepção induzida pela formalina (0,5 – 2,5 %, 20 ml/pata). Após a injeção i.pl. de formalina, os animais foram observados individualmente durante 30 min, e o tempo que o animal permaneceu lambendo ou mordendo a pata injetada foi tomado como índice de nocicepção. **RESULTADOS:** Os animais operados, após receberam uma injeção i.pl. de formalina 2,5%, tiveram suas respostas nociceptivas reduzidas em  $45 \pm 2$  % na primeira fase e  $40 \pm 8$  % na segunda fase, quando comparados aos animais *naive*. Uma redução mais discreta foi observada nos animais falso-operados ( $16 \pm 4$  %). Entretanto, quando os animais submetidos à APB receberam uma injeção i.pl. de formalina 1,5 % ocorreu um aumento da resposta nociceptiva apenas na segunda fase do teste ( $117 \pm 26$  %). Por fim, quando aplicou-se formalina 0,5 % na pata traseira dos animais operados, ocorreu um aumento significativo da nocicepção apenas na primeira fase ( $45 \pm 16$  %), quando comparado aos animais *naive*. **CONCLUSÃO:** Estes resultados demonstram que a APB é capaz de alterar a resposta nociceptiva aguda de camundongos já nos primeiros 6 dias após a cirurgia. Acredita-se que a redução da nocicepção observada após a injeção de formalina 2,5 % representa um estado de *freezing* decorrente de uma estimulação nociceptiva exacerbada. Estudos adicionais estão sendo realizados para melhor entender estas modulações decorrentes de lesão nervosa periférica. Apoio Financeiro: CNPq; FAPESC/SC; ProPPEC/UNIVALI

#### 07.047

Additional evidence on the behavioral effects of *Trichilia catigua* hydroalcoholic extract. Viana, A. F.<sup>1</sup>; Maciel, I. S.<sup>2</sup>; Motta, E. M.<sup>1</sup>; Leal, P. C.<sup>1</sup>; Pianowski, L. F.<sup>3</sup>; Campos, M. M.<sup>4</sup>; Calixto, J. B.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>2</sup>PUCRS - Farmacologia; <sup>3</sup>Pianowski & Pianowski S/C Ltda. - Pesquisa e Desenvolvimento; <sup>4</sup>PUCRS - Cirurgia-Odontologia

**Introduction:** Earlier studies from our group provided pharmacological and biochemical evidence on the potential antidepressant effects of *T. catigua* hydroalcoholic extract in rodents, by mechanisms involving dopaminergic pathways (Campos et al., Psychopharmacol., 182: 45, 2005). Herein, we have evaluated the effects of the hydroalcoholic extract obtained from *T. catigua* barks in nociceptive models in mice. **Methods:** Male Swiss mice (25 – 30 g) were pre-treated with *T. catigua* extract (TCE; 200 mg/kg, p.o., 4 h prior) and then tested in the hot-plate, writhing, formalin or von Frey tests. The hot-plate test was used to assess the time-course (1 - 6 h) of TCE, and the antinociceptive effects of isolated cinchonines. The mechanisms of action were evaluated in the hot-plate test, by pre-treating mice with naloxone (opioid receptor antagonist, 2 mg/kg s.c.); SCH 23390 (15 µg/ml i.p.) and sulpiride (50 mg/kg i.p.), dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor antagonists, respectively; prazosin (α<sub>1</sub>-adrenergic receptor antagonist, 1 mg/kg i.p.), bicuculine (GABA<sub>A</sub> receptor antagonist, 1 mg/kg i.p.) and *p*-chlorophenylalanine (serotonin synthesis inhibitor, 100 mg/kg i.p., 4 days). **Results:** The time-course analysis revealed that antinociceptive effects of TCE starts at 3 h, lasting for up to 6 h after p.o. treatment, reaching the maximal effect at 4 h (44 %). TCE antinociceptive effect was completely prevented by SCH 23390, whereas naloxone had only a partial action. All other tested drugs failed to significantly alter TCE-induced antinociception. The isolated cinchonines were not active in the hot-plate test. TCE also displayed antinociceptive actions in writhing (33.3%) and von Frey tests (no hyperalgesia until 24 h after carrageenan injection), whereas it did not significantly affect the nociception in the formalin model. **Discussion:** These results confirm and extend previous evidence on the mechanisms underlying TCE behavioral effects. TCE antinociceptive properties appear to be related to the presence of active metabolites and seem to be associated to an analgesic, rather than an anti-inflammatory profile, mainly by involving the activation of central dopaminergic D<sub>1</sub>, and to a lesser extent the opioid receptors. Apoio Financeiro: CNPq, FAPESC, FINEP, Laboratórios Catarinense S.A.

## 07.048

Atividade antinociceptiva e toxicológicos da lectina isolada de sementes de *Canavalia boliviana*. Figueiredo, J. G.<sup>1</sup>; Bitencourt, F. S.<sup>1</sup>; Silvestre, P. P.<sup>2</sup>; Aguiar, C. N.<sup>2</sup>; Carmo, J.R.F.<sup>2</sup>; Bezerra, E. H. S.<sup>4</sup>; Teixeira, C. S.<sup>1</sup>; Vale, M. R.<sup>2</sup>; Cavada, B. S.<sup>1</sup>; Alencar, N. M. N. de<sup>1</sup><sup>1</sup>UFC - Bioquímica e Biologia Molecular; <sup>2</sup>UFC - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** A busca de substâncias naturais com propriedades terapêuticas tem crescido e possibilitado a identificação de compostos com diferentes aplicabilidades preventivas e/ou curativas. Lectinas são (glico) proteínas que atuam como mediadores do processo de reconhecimento celular em uma grande variedade de sistemas biológicos, como no processo de adesão de vírus, bactérias e protozoários às células do hospedeiro e de leucócitos ao endotélio vascular, importante na resposta de defesa do organismo. O presente estudo avaliou os efeitos antinociceptivos e toxicológicos da lectina de sementes de *Canavalia boliviana* (CboL). **Métodos:** Camundongos *swiss* machos (25-35g) em jejum de 12h (n=8) foram utilizados nos seguintes modelos experimentais: a) Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético (AC; 0,6%; 10 mg/kg; i.p.), sendo as contorções contadas durante 20 min após 10 min. da administração do ácido; b) Teste da formalina (2%; 20 µL/s.c.), no qual foi quantificado o tempo (s) que o animal lambia a pata que recebeu o estímulo durante 0-5 (1ª fase-neurogênica) e 20-30 min. (2ª fase-inflamatória) após estímulo e c) Teste da placa quente: onde avaliou-se o tempo de reação dos animais à temperatura de 51°C por 0, 30, 60, 90, 120 min. As doses utilizadas foram comparadas, ANOVA (teste de Bonferroni; p<0,05), entre os grupos que receberam CboL (0,5, 1 e 5 mg/kg; e.v.), salina e.v. (controle), 60 min antes do estímulo, e morfina (5 mg/kg i.p.) 30 minutos antes. Para o estudo toxicológico os animais foram tratados com CboL (1 mg/kg, e.v.) durante 14 dias consecutivos, sendo avaliados os seguintes parâmetros: leucograma, função renal (dosagem de creatinina e uréia) e hepática (dosagem de AST e ALT), peso úmido (fígado, rim, coração, estômago) e variação de massa corporal. **Resultados e Discussão:** CboL nas doses de 1 e 5 mg/kg reduziu as contorções abdominais induzidas por AC  $7,8 \pm 2,8$  (65%) e  $8,0 \pm 2,9$  (64%), respectivamente; No teste da formalina a lectina (1 e 5 mg/kg) foi capaz de inibir a 1ª fase  $40,6 \pm 5,8$  (33%) e  $35,17 \pm 4,9$  (42%), e a 2ª fase,  $8,1 \pm 3,0$  (79%) e  $15,5 \pm 2,6$  (61%), respectivamente. No modelo da placa quente a lectina (1 mg/kg) aumentou o tempo de reação em todos os intervalos avaliados. O tratamento dos animais durante 14 dias com a CboL não alterou nenhum dos parâmetros avaliados. Os resultados demonstraram efeito antinociceptivo para a CboL, provavelmente a nível central e periférico, além da ausência de efeitos toxicológico. Entretanto, novas abordagens precisam ser realizadas no sentido de melhor caracterizar a resposta da lectina. Apoio Financeiro: CAPES, Funcap e CNPq

#### 07.049

Prostaglandin E<sub>2</sub> and peripheral nerve injury increase the antinociceptive effect of crotalphine, a peptide obtained from the venom of *Crotalus durissus terrificus* snake. Zambelli, V. O.<sup>1</sup>; Gutierrez, V. P.<sup>1</sup>; Parada, C. A.<sup>2</sup>; Cury, Y.<sup>1</sup> <sup>1</sup>Instituto Butantan - Fisiopatologia; <sup>2</sup>UNICAMP - Farmacologia

**Introduction:** Crotalphine (CRP), administrated *p.o.* to rats, induces a long-lasting antinociceptive effect mediated by activation of opioid receptors. The long-lasting activity and the type of opioid receptor involved in the oral effect of the peptide depend on the presence and type of injury. Studies have indicated that the peripheral efficacy of drugs endowed with opioid activity is enhanced in the presence of tissue injury. The aim of this study is to characterize the local antinociceptive effect of CRP and the contribution of tissue injury to this activity. For this purpose, the effect of CRP, administrated by intraplantar (i.pl.) route was evaluated on the PGE<sub>2</sub>-induced hyperalgesia and neuropathic pain induced by chronic constriction injury (CCI) of sciatic nerve. **Methods:** Hyperalgesia and allodynia were determined in Wistar rats using the paw pressure test and von Frey hairs, respectively. The pressure test was applied to both paws before and 3 h after PGE<sub>2</sub> (100 ng/paw) injection. In addition, the paw pressure test and von Frey hairs were applied to one paw, before and 14 days after CCI. DAMGO, U-50488 and DPDPE,  $\mu$ -,  $\kappa$ - and  $\delta$ -opioid receptor agonists, respectively, used as controls, were injected into one paw, 1h prior to nociceptive assessment. CRP was injected into one paw concomitantly with PGE<sub>2</sub> or 1h before neuropathic pain evaluation. **Results:** CRP (0.6 ng), DAMGO (5  $\mu$ g), U-50488 (10  $\mu$ g) and DPDPE (20  $\mu$ g) did not modify the pain threshold of naive rats. On the other hand, these substances, in the same doses, blocked PGE<sub>2</sub>-induced hyperalgesia and also increased the pain threshold of the rats, as compared to baseline values (54, 29, 26, and 21 % , respectively). These effects were observed only in the paw injected with the drugs, indicating a local effect of these drugs. DAMGO (5 and 15 $\mu$ g), DPDPE (60  $\mu$ g) and CRP (0.6 ng) blocked CCI- induced nociception, but only CRP increased the pain threshold when compared to baseline (64%). Nor-BNI (50  $\mu$ g,  $\kappa$ -opioid receptor antagonist) abolished CRP effect in PGE<sub>2</sub>-induced hyperalgesia, but partially antagonized its activity in CCI rats. ICI 174,864 (10 $\mu$ g,  $\delta$ -opioid receptor antagonist) abolished CRP-induced analgesia only in the CCI model. CTOP ( $\mu$ -opioid receptor antagonist) did not modify CRP effect. **Discussion:** Acute hyperalgesia increased the local antinociceptive efficacy of CRP and three selective opioid receptor agonists. Only the  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid agonists and CRP presented local efficacy under neuropathic pain conditions. The type of opioid receptor ( $\kappa$  or  $\kappa$  and  $\delta$ ) involved in the antinociceptive effect of CRP was injury-related. Apoio Financeiro: Support: FAPESP (07/03404-4, 07/00135-2)

## 07.050

Participação do sistema opióide no efeito antinociceptivo da lectina de *Canavalia brasiliensis*. Assreuy, A. M. S.<sup>1</sup>; Pires, A. F.<sup>1</sup>; Rodrigues, N. V. F. C.<sup>1</sup>; Sousa, P. L.<sup>1</sup>; Benevides, R. G.<sup>2</sup>; Cavada, B. S.<sup>2</sup>; Coelho-de-Souza, A. N.<sup>1</sup>; Santos, C. F.<sup>3</sup> <sup>1</sup>UECE - Ciências Biomédicas; <sup>2</sup>UFC - Bioquímica e Biologia Molecular; <sup>3</sup>UECE - Medicina

**Introdução:** As ações antinociceptivas de lectinas de algas foram revertidas por naloxona nos testes da placa quente e da formalina (Viana, Braz. J Med Biol Res. 35, 713, 2002; Neves, Braz J Med Biol Res. 40, 127, 2007). Visto a lectina de sementes de *Canavalia brasiliensis* (ConBr) apresentar efeito antinociceptivo por via oral nas duas fase do teste da formalina, avaliou-se a participação da via opióide nesta atividade. **Métodos:** A ConBr foi isolada e purificada por cromatografia de afinidade. Camundongos Swiss machos (25-30g) foram manipulados de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética da UECE. Foram administrados 20µl de formalina (2,5% v/v) na pata direita traseira de camundongos e registrado o tempo (em segundos), no qual os animais lambem a pata durante as fases neurogênica (F1: 0-5 min.) e inflamatória (F2: 15-30 min.) do teste. Para avaliar a participação da via opióide no efeito antinociceptivo da lectina, os animais foram pré-tratados com os seguintes antagonistas: naloxona (não-seletivo; 13,7µmol/Kg, i.p), ciprodimina (seletivo de receptores µ; 2,3 µmol/Kg, i.p), naltrindol (seletivo de receptores δ; 2,2 µmol/Kg, i.p) e nor-binaltorfimina (de receptores κ; 1,4 µmol/Kg, i.p) 15 min antes da administração da lectina (100 mg/kg; v.o.) ou da morfina (agonista não seletivo, 13,3 µmol/Kg; s.c). Decorridos 60 min. da administração da lectina e 30 min. da morfina, os animais receberam a formalina. **Resultados:** O pré-tratamento com naloxona reverteu totalmente o efeito antinociceptivo da ConBr (F1: 49,4 ± 2,37; F2: 63,2 ± 8,97) na primeira fase (72,4 ± 3,69) e parcialmente na segunda fase (99 ± 6,84) do teste, comparado ao controle de formalina. O pré-tratamento com naltrindol (F1: 54,28 ± 8,47; F2: 159,83 ± 35,63) e com nor-binaltorfimina (F1: 62 ± 8,30; F2: 152,11 ± 22,89), mas não com ciprodimina, reverteu a ação da ConBr (F1: 37,55 ± 7,84; F2: 35,5 ± 11,60) em ambas as fases. O efeito da morfina, usada como controle positivo, foi parcialmente revertido pelos antagonistas de receptores opióides. **Discussão:** O efeito da ConBr envolve receptores opióides δ e κ. Por via central, a lectina deve agir, preferencialmente, em receptores do tipo δ, que modula atividades mais relacionadas ao SNC. Além disso, a ConBr pode atuar de maneira indireta, estimulando células inflamatórias a liberar endorfinas e/ou diretamente sobre os receptores opióides, diminuindo a nocicepção de cunho inflamatório a nível central e periférico. A ação periférica pode estar relacionada à ligação da lectina a receptores do tipo κ, pois são mais abundantes periféricamente do que os do tipo δ. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES e FUNCAP

**07.051**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 07.052

Avaliação da atividade antinociceptiva e antiinflamatória de diterpenos isolados de *Xylopi langsdorffiana* (Annonaceae). Muniz, G.<sup>1</sup>; Cupertino-Silva, Y. K.<sup>1</sup>; Silva, D. J. C.<sup>1</sup>; Souza, E. T.<sup>1</sup>; Tavares, J. F.<sup>2</sup>; Matta, C. B. B.<sup>1</sup>; Silva, M. S.<sup>2</sup>; Alexandre-Moreira, M. S.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFAL - Farmacologia e Imunidade; <sup>2</sup>UFPB-LTF

**Introdução:** O gênero *Xylopi* é constituído de cerca de 150 espécies. Várias de suas espécies são utilizadas na medicina popular como vermífugos e antimicrobianos. Dois diterpenos foram isolados do caule de *Xylopi langsdorffiana* (Annonaceae), popularmente conhecida como pimenteira-da-terra, ácido 8(17),12E-14-labdatrien-18-óico (XL) e ácido *ent*-7a-acetoxitrachilobano-18-oico (XLC). **Métodos:** Foram utilizados camundongos Suíço (20 a 35 g). As substâncias foram administradas por via i.p. A indometacina, dipirona e morfina foram utilizados como padrões de referência. Para avaliação antinociceptiva foram realizados os ensaios de contorção abdominal induzida por ácido acético (COLLIER *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.* 32: 285, 1968), hiperalgesia induzida por formalina (HUNSKAAR *et al.*, *Pain*, 30: 103, 1987) e modelo de placa quente (Hot plate) (KURAIISHI *et al.*, *Brain Research*, 273: 245 1983). A ação antiinflamatória foi investigada pelo método de edema de orelha induzido por capsaicina (SANCHEZ *et al.*, *Prostagl. Other Lip. Med.* 57(2-3):119, 1999) e peritonite induzida por Zymosan A (DOHERTY *et al.*, *Prostagl.* 30: 769-789, 1985). **Resultados:** A substância XL (300, 100, 30, 10, 1 μmol/Kg) produziu uma significativa inibição no número de contorções abdominais (DI<sub>50</sub> = 42,8 μmol/Kg, intervalo de confiança 95%: -25.42 - 38.65), bem como a substância inédita XLC (300, 100, 30, 10, 1 μmol/Kg) (DI<sub>50</sub> = 17,41 μmol/Kg, intervalo de confiança 95%: -42.73 to 45.73). Como padrão de referência para comparação de potência, utilizou-se a dipirona (DI<sub>50</sub> = 14,68 μmol/Kg). As substâncias (XL e XLC, 100 μmol/Kg) não se mostraram ativas no ensaio da placa quente (Hot Plate). As substâncias XL e XLC produziram significantes inibições no ensaio de formalina tanto na fase neurogênica (45,4 e 35% de inibição, respectivamente), quanto na fase inflamatória (51,6 e 43,75% de inibição, respectivamente). No ensaio de edema de orelha induzido por capsaicina XL e XLC (300, 100, 30, 1, 0,3 μmol/Kg) inibiram significativamente o edema (exceto XLC 0,3 μmol/Kg). Tanto XL quanto XLC reduziram a migração celular induzida por Zymosan A de forma significativa na dose de 100 μmol/Kg (40,4% e 53,6% de inibição, respectivamente). **Discussão:** Nossos resultados permitem-nos inferir que as substâncias XL e XLC, possuem atividade antinociceptiva periférica bem como atividade antiinflamatória, sendo estas atividades descritas pela primeira na literatura. Apoio Financeiro: CAPES, FAPEAL e Instituto do Milênio

### 07.053

Antinociceptive activity of *Verbena littoralis* HBK. Trevizani, R.<sup>1</sup>; Santos, P. L. C.<sup>1</sup>; Peixoto, P. H. P.<sup>2</sup>; Barbosa, N.R.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFJF - Farmácia e Bioquímica; <sup>2</sup>UFJF - Ciências Biológicas

**Introduction:** *Verbena littoralis* HBK (Verbenaceae) is used in traditional folk medicine to treat diarrhea, typhoid fever, tonsillitis, gastrointestinal disorders and some sexually transmitted diseases (Li, J. Nat. Prod., 66, 696, 2003; Castro-Gamboa, Phytochem., 65, 2369, 2004). The aim of this exploratory study was to investigate the effectiveness of the antinociceptive properties of the hexanic fraction (HF) of the *V. littoralis* extract. **Methods:** Dried powdered leaves (50g) of *V. littoralis* were macerated at room temperature and Soxhlet partitioned with hexane, yielded 0.7g. For the *in vivo* antinociceptive tests (writhing test and hot plate), HF was solved in saline with 10% DMSO: Tween 80 (1:2, v/v) mixture and ten male Swiss mice (25–30g) were included in each group: reference, vehicle and HF. Mice were pre-treated orally with HF (100, 300 and 500 mg/kg) 1 h before acetic acid injection (10mL/Kg, i.p.). After this (10–30 min), the number of writhes/mouse was quantified. Indomethacin (5 mg/kg) was used as reference drug (Koster, Fed. Proc., 18, 412, 1959). For the hot plate test, mice were placed on a hot plate set ( $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) 30, 60, 90 and 120 min after HF was orally administered in order to evaluate response to induced pain. Morphine 5 mg/kg was used as reference drug (Franzotti, J. of Ethnopharm., 72, 273, 2000). ANOVA followed by Bonferroni's test was used to compare means ( $p < 0.05$ ). **Results and discussion:** The percentages of inhibition of writhes were 52.6%, 52.6%, 56.9% and 76.0% for the treated groups with 100, 300 and 500 mg/kg of HF and indomethacin, respectively. No significant results were found in the hot-plate test compared with saline, which suggests the mechanisms of action of HF are not related to spinal nociception, but to the possible inhibition of inflammatory agents.

**07.054**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 07.055

Estudo do efeito antinociceptivo de *Sida santaremnensis* (Malvaceae). Mendes, R. M. B.<sup>1</sup>; Figueiredo, K. A.<sup>1</sup>; Lopes, L. S.<sup>1</sup>; Pereira, S. S.<sup>1</sup>; Oliveira, A. P.<sup>1</sup>; Costa, D. A.<sup>2</sup>; Chaves, M. H.<sup>2</sup>; Almeida, F. R. C.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFPI-NPPM-CCS; <sup>2</sup>UFPI - Química

**Introdução:** Plantas do gênero *Sida* são usadas na medicina popular para o tratamento de estomatites, asma, congestão nasal, hemorróidas, febrífugos, dentre outros. Espécies do gênero *Sida* apresentaram atividades farmacológicas de grande importância como analgésica, antiinflamatória, depressora do Sistema Nervoso Central, antimalárica e hipotensora. Assim, o objetivo deste trabalho foi estudar a atividade antinociceptiva do extrato hidroalcoólico das cascas (EEtOHSSa) de *Sida santaremnensis*, tendo em vista a ausência de estudos dessa espécie. **Métodos:** Camundongos Swiss machos (25-35 g; n=6-10 animais/grupo), foram utilizados nos testes de nocicepção. No teste da formalina (2 %; 20 mL/i.pl.; n=7-10), foi quantificado o tempo que o animal lambia a pata que recebeu o estímulo durante 0-5 min (fase A) e 15-30 min (fase B), sendo este tempo (s) comparado entre os grupos que receberam o EEtOHSSa (50 mg/kg), veículo-C (salina) via oral, e morfina-MOR (5 mg/kg i.p.) 60 ou 30 min antes da formalina, respectivamente. Numa das abordagens foi quantificado o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,75 % i.p. (n=6-10) durante 20 min, e comparou-se os grupos que receberam EEtOHSSa (25, 50, 100 e 200 mg/kg) ou C via oral, e MOR (2,5 mg/kg i.p.), 60 ou 30 min antes do estímulo. Num outro método quantificou-se o número de vezes que o animal levantou a pata que recebeu glutamato (10 μmol/pata, i.pl., n=6-10) durante 5 min. Os animais receberam EEtOHSSa (25 e 50 mg/kg) ou C via oral e MK801 (0,03 mg/kg i.p.), 60 ou 30 min antes do glutamato. Na avaliação da participação opióide no mecanismo de ação do EEtOHSSa, utilizou-se Naloxona-NAL (2 mg/kg s.c) durante a avaliação nociceptiva induzida por ácido acético. O Projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI, sob parecer No. 013/007. **Resultados:** O EEtOHSSa não apresentou efeito significativo na dose utilizada na fase A (EEtOHSSa50= 37,78 ± 6,81, MOR=14,31 ± 3,30\*\*\*; C=50,30 ± 4,0), mas apresentou na fase B (EEtOHSSa50=43,19 ± 9,70\*, MOR=6,77 ± 4,82\*\*\*; C=73,08 ± 8,57) do teste da formalina. O EEtOHSSa reduziu o número de contorções abdominais nas doses utilizadas (EEtOHSSa: 50= 23,71 ± 4,19\*\*\*; 100=31,0 ± 3,53\*\*\*, 200=30,0 ± 30,0\*\*\* e C= 51,63 ± 51,63); assim como demonstrou efeito significativo durante o teste do glutamato (EEtOHSSa: 25= 28,0 ± 5,26; 50=16,57 ± 3,2\*\*\*, MK801=10,5 ± 2,55\*\*\* e C=34,9 ± 2,67). Na análise do mecanismo de ação do EEtOHSSa, sua atividade antinociceptiva foi revertida pela NAL (EEtOHSSa: 50=23,71 ± 4,20\*\*\*, MOR=8,28 ± 0,94\*\*\*, NAL=54,57 ± 7,28, EEtOHSSa50+NAL=42,66 ± 3,11\*, MOR+NAL=44,85 ± 6,0\*\*\* e C=56,11 ± 4,78)(\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001). **Conclusão:** EEtOHSSa apresentou efeito antinociceptivo significativo, com evidências de participação opióide e provável inibição glutamatérgica.

## 07.056

Avaliação do efeito antinociceptivo do extrato etanólico da casca de *Sterculia striata*. Lopes, L. S.<sup>1</sup>; Figueiredo, K. A.<sup>1</sup>; Pereira, S. S.<sup>1</sup>; Mendes, R. M. B.<sup>1</sup>; Marques, R. B.<sup>1</sup>; Santos, W. C.<sup>2</sup>; Chaves, M. H.<sup>2</sup>; Costa, D. A.<sup>2</sup>; Almeida, F. R. C.<sup>3</sup> <sup>1</sup>UFPI-NPPM; <sup>2</sup>UFPI - Química; <sup>3</sup>UFPI - Bioquímica e Farmacologia

**Introdução:** *Sterculia striata* é conhecida popularmente por Chichá, Pau-rei, Mendubi-guaçu, Arachachá, Chechá-do-norte e Castanheiro-do-mato. É uma árvore de grande porte, distribuída do Amazonas até o Piauí, Mato Grosso, Minas Gerais e Rio Grande do Sul e suas sementes são utilizadas na alimentação humana. Espécies do gênero *Sterculia* têm demonstrado algumas atividades biológicas, tais como: antifúngica, antiinflamatória e depressora do SNC. O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito antinociceptivo do extrato etanólico das cascas do caule de *Sterculia striata* (SsEtOH). **Métodos:** Camundongos Swiss machos (25-35 g; n=6-12/grupo) e ratos Wistar (180-220 g, n=7-10) machos foram utilizados nos testes de nocicepção. No teste das contorções abdominais, quantificou-se, durante 20 min, o número de contorções do abdômen do animal que recebeu ácido acético (0,75 % i.p.). Os animais receberam salina ou SsEtOH (6,25, 12,5, 25 e 50 mg/kg) por via oral, e morfina-MOR (2,5 mg/kg i.p.), 60 ou 30 min antes do estímulo. No teste do glutamato, foi quantificado, durante 5 min, o número de vezes que o animal levantou a pata que recebeu glutamato (10 µmol/pata; i.p.). Os animais receberam SsEtOH (6,25 e 12,5 mg/kg) ou salina por via oral, e MK801 (0,03 mg/kg; i.p.), 60 ou 30 min antes do glutamato. No teste da capsaicina, foi quantificado o tempo de lambida da pata estimulada com capsaicina (20 µL, 2 µg/pata), sendo comparados os grupos que receberam SsEtOH (12,5 mg/kg) ou salina por via oral, e MOR (2,5 mg/kg i.p.), 60 ou 30 min antes do estímulo. Na avaliação da participação opióide no mecanismo de ação do SsEtOH, utilizou-se Naloxona-NAL (2 mg/kg s.c). **Resultados:** O SsEtOH apresentou efeito antinociceptivo significativo nas contorções abdominais (C=55,85 ± 3,56; SsEtOH: 6,25=46,22 ± 8,2; 12,5=21,85 ± 5,14\*\*\*; 25=29,71 ± 2,48\*\*\*; 50=23,14 ± 3,6\*\*\*; MOR=5,22 ± 1,22\*\*\*); no teste do glutamato (C=34,9 ± 2,67; SsEtOH: 6,25=22,12 ± 2,3\*\*\*; 12,5=16,71 ± 1,61\*\*\*; MK801=10,5 ± 2,55\*\*\*), e frente à capsaicina (C=22,04 ± 1,18; SsEtOH: 6,25=30,3 ± 5,05; 12,5=13,3 ± 1,63\*\*\*; MOR=2,44 ± 0,66\*\*\*). Na avaliação do mecanismo de ação no teste das contorções, a atividade antinociceptiva foi revertida totalmente pela NAL (C=56,3 ± 3,44; SsEtOH 12,5=19,12 ± 5,22\*\*\*; MOR=8,25 ± 2,83\*\*\*; MOR+NAL=44,85 ± 6,03\*\*\*; SsEtOH+NAL=42,28 ± 5,05\*\*\*; NAL=46,0 ± 3,91) (\*\*p<0,001). **Discussão:** O SsEtOH apresentou efeito antinociceptivo significativo, com participação opióide, envolvendo fibras C aferentes e inibição da mediação glutamatérgica. Outros estudos são necessários para a elucidação de tais mecanismos. Apoio Financeiro: PROCAD-CAPES/CNPq/UFPI.

## 07.057

Avaliação da atividade antinociceptiva e antiinflamatória de novos derivados n-acilidrazônicos (NAH) pirazínicos. Cupertino-Silva, Y. K.<sup>1</sup>; Lima, L. M.<sup>2</sup>; Augusto, C. V.<sup>2</sup>; Muniz, G.<sup>1</sup>; Aquino, A. B.<sup>1</sup>; Nascimento, J. R. G.<sup>1</sup>; Barreiro, E. J.<sup>4</sup>; Alexandre-Moreira, M. S.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFAL - Farmacologia e Imunidade; <sup>2</sup>UFRJ - Farmácia - LASSBio

**Introdução:** Uma nova série de derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) pirazínicos foi racionalmente planejada aplicando-se a estratégia de simplificação molecular sobre a unidade quinoxalínica do protótipo LASSBio 1018, identificado como potente antiinflamatório e analgésico no LASSBio® desenhado por aplicação do bioisosterismo de anéis sobre o protótipo LASSBio319. **Métodos:** Foram utilizados animais da linhagem Suíço, de ambos os sexos (20 a 35 g). As substâncias foram administradas por via oral na dose de 100 µmol/kg. A indometacina, celecoxib e morfina foram utilizadas como padrões de referência. Para avaliação antinociceptiva foram realizados os ensaios de contorção abdominal induzida por ácido acético (COLLIER *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.* 32: 285, 1968), hiperalgesia induzida por formalina (HUNSKAAR *et al.*, *Pain*, 30: 103, 1987) e modelo de placa quente (Hot plate) (KURAISHI *et al.*, *Brain Research*, 273: 245 1983): A ação antiinflamatória foi investigada pelo método de edema de orelha induzido por capsaicina (SANCHEZ *et al.*, *Prostagl. Other Lip. Med.* 57(2-3):119, 1999). **Resultados:** No ensaio de contorção abdominal, todos inibiram as contorções de forma significativa, destacando-se os protótipos LASSBio 1181 e LASSBio 1188 com inibição de 97% e 86% ( $p < 0,01$ ), respectivamente. No ensaio de formalina o LASSBio 1186 foi capaz de modular significativamente a resposta antinociceptiva na fase neurogênica (tempo de latência médio de 12 s). Na fase inflamatória treze protótipos inibiram a resposta sendo o LASSBio 1181 e LASSBio 1256 os mais ativos (tempo de latência médio de 27s e 26 s, respectivamente). No ensaio de edema de orelha seis protótipos apresentaram inibição estatisticamente significativa, destacando-se o LASSBio 1181 (69%) e LASSBio 1182 (63%) entre os mais ativos. No ensaio de placa quente nenhum dos protótipos foi ativo. **Discussão:** Os protótipos foram capazes de modular a resposta antinociceptiva nos dois modelos de nocicepção (contorção e formalina), sugerindo uma possível ação antinociceptiva. O modelo de formalina permitiu identificar vários protótipos com ação antiinflamatória que pode ser confirmada pelo ensaio de edema de orelha. O resultado no ensaio de placa quente sugere que estes protótipos não exercem ação central. Nossos resultados nos permitem propor que os protótipos são capazes de modular a resposta antinociceptiva periférica e antiinflamatória. Apoio Financeiro: CAPES, FAPEAL e Instituto do Milênio

## 07.058

Establishing a new method to assess hypernociception in phospholipase A<sub>2</sub>-induced pancreatitis in rats. Silva, C. I.; Camargo, E.; Câmara, P. R. S.; Muscará, M. N.; Costa, S. K. P. ICB/USP - Farmacologia

**Introduction:** Pain is induced by depolarization of C-fibres and other fibre types. This symptom is one of the upmost complaints of patients with acute and chronic pancreatitis and no effective treatment is available to prevent it. Although evidence has been obtained from animals experiments with pancreatitis, the methods used to assess abdominal pain in this condition are scarce and complex. Based on our preliminary results that phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) induces pancreatitis that resembles some features of the disease in humans<sup>1</sup>, we have designed and initiated the first study to examine the presence of hypernociception in PLA<sub>2</sub>-induced acute pancreatitis in rats by using a modified electronic von Frey device. **Methods:** Male Wistar rats (250-300g; *n*=3-5) were anaesthetized with isoflurane in oxygen (2-3%). <sup>125</sup>I-albumin (MBq/0.1 ml) was injected i.v. and a single dose of PLA<sub>2</sub> from *Crotalus durissus terrificus* venom (Cdt; 300 mg/kg) or saline (300 ml) was injected in the common bile duct. After 4h, rats were killed and oedema was assessed by extravascular accumulation of <sup>125</sup>I-albumin or oedema index (wet/dry weight ratio) in the pancreas and lung. The serum amylase levels and leukocyte influx in the pancreas via myeloperoxidase (MPO) activity were concomitantly determined at 4h. The intensity of mechanical hyperalgesia in the upper abdominal region was determined prior and at 4, 16 and 24h post pancreatitis induction. **Results:** The injection of PLA<sub>2</sub> from Cdt venom evoked a significant increase of (*P*<0.05) plasma extravasation, oedema index and MPO activity in pancreatic tissue (2.249 ± 378); 6.3 ± 0.7 (wet/dry); 9.4 ± 1.5 (UMPO/mg), respectively) as compared with saline group (1.115 ± 191; 4.7 ± 0.2 (wet/dry); 1.9 ± 0.4 (UMPO/mg). Likewise, serum amylase activity was augmented (*P*<0.05) in rats with pancreatitis as compared with saline group (368 ± 69; 222 ± 13, U/L, respectively). PLA<sub>2</sub> induced a significant hypernociceptive behaviour (4h; 31.82 ± 1.3 g), which peaked at 16h (41.6 ± 2.3 g) when compared to basal value (52 ± 10.2 g) or saline group (41 ± 1.8 g and 54 ± 4g for 4 and 16h, respectively). **Conclusions:** Cdt venom PLA<sub>2</sub>-induced acute pancreatitis shares features in common with human pancreatitis including abdominal hypernociception. These preliminary data show that our technique provides a suitable model for screening and testing novel antiinflammatory and analgesic agents for pancreatitis related to surgical procedures. Current experiments are in progress in order to elucidate the nociceptive pathway involved in PLA<sub>2</sub>-induced pancreatitis. **References:** 1. Camargo et al., *Toxicon* 2005; 46; 921-926. Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq e CAPES

## 07.059

Análise dos mecanismos de ação antinociceptivos do Acuponto Kunlun (B60) em camundongos. Lima, D. A. N.<sup>1</sup>; Nascimento, F. P.<sup>2</sup>; Emmel, V. G.<sup>3</sup>; Silva, M. D.<sup>1</sup>; Santos, A. R. S.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFSC - Ciências Fisiológicas; <sup>2</sup>UFSC - Farmacologia; <sup>3</sup>UFSC - CFS

**Introdução:** A acupuntura é uma técnica milenar que consiste na inserção de agulhas em regiões específicas do corpo, conhecidos como acupontos, que são regiões da pele em que há uma grande concentração de terminações nervosas sensoriais. A estimulação no acuponto Kunlun (B60) tem ação antinociceptiva, dado esse observado na clínica, e evidenciado por dados anteriores obtidos pelo nosso grupo de pesquisa. O presente estudo busca analisar os possíveis mecanismos de ação envolvidos neste processo. **Métodos e Resultados:** Utilizaram-se camundongos Swiss fêmeas (25-35g; N = 6-8). A acupuntura foi realizada através do agulhamento no membro posterior esquerdo, entre o maléolo lateral e o tendão do calcâneo (acuponto Kunlun). Em todos os modelos envolvidos, a resposta nociceptiva foi avaliada no modelo de nocicepção visceral induzida por ácido acético (AA). A estimulação no acuponto kunlun durante 10 minutos, 30 min antes, produziu inibição significativa de  $63 \pm 9\%$ ; o mesmo não aconteceu quando o agulhamento foi realizado no ponto sham (não acuponto), onde não foi observado efeito nociceptivo. O pré-tratamento dos animais, tanto com naloxona (antagonista opióide não seletivo, 1 mg/kg, s.c.) quanto com naloxona metiodida (antagonista opióide não seletivo que não atravessa a barreira hematoencefálica, 1 mg/kg, i.p.) foi capaz de reverter o efeito antinociceptivo induzido pela acupuntura em  $88 \pm 4\%$  e  $67 \pm 3\%$  respectivamente. Conjuntamente, a antinocicepção causada pela estimulação no acuponto B60 também foi revertida pela pré-administração com p-clorofenilalanina (PCPA, inibidor da síntese de serotonina, 100 mg/kg, i.p.) em  $58 \pm 9\%$  e com Way (antagonista seletivo do receptor 5HT<sub>1A</sub> 1 mg/kg, i.p.) em 100%, entretanto não houve reversão no pré-tratamento com cetancerina (antagonista seletivo do receptor 5HT<sub>2</sub>, 0,3 mg/kg, i.p.) e ondansetrona (antagonista seletivo do receptor 5HT<sub>3</sub>, 0,5 mg/kg, i.p.). O efeito antinociceptivo do acuponto B60 também não foi revertido pelo pré-tratamento com prazosina (antagonista seletivo do receptor  $\alpha_1$  adrenérgico, 0,15 mg/kg, i.p.) e iombina (antagonista seletivo do receptor  $\alpha_2$  adrenérgico, 0,15 mg/kg, i.p.). **Conclusão:** Estes resultados sugerem que a atividade antinociceptiva causada pela estimulação do acuponto B60 no modelo de nocicepção visceral induzida pelo AA, parece depender pelo menos em parte da ativação dos receptores opióides e receptores serotoninérgicos do tipo 5HT<sub>1A</sub>. Apoio Financeiro: UFSC, CAPES e CNPq

## 07.060

Atividade antinociceptiva de novos compostos *N*-acilidrazônicos indólicos. Santos, E. A. P.; Alves, F. R. S.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P. UFRJ-LASSBio - Farmácia

**Introdução:** A dor é uma sensação incômoda ou insuportável que é provocada pela redução do limiar dos nociceptores sensibilizados pelas prostaglandinas (PGs); e funciona como um mecanismo de proteção enviando sinais para o SNC identificar uma injúria e evitar danos aos tecidos (MORROW E ROBERTS, 2001). No processo inflamatório há participação de células e liberação de inúmeros mediadores, entre estes as PGs, que encontram-se associados a nocicepção. Esses dois eventos fisiológicos estão envolvidos em patologias com alta incidência mundial como a artrite reumatóide, a psoríase e a asma. A função *N*-acilidrazona apresenta caráter farmacofórico para as atividades antiinflamatória e analgésica (FRAGA & BARREIRO, Curr Med Chem, 13(2), p: 167, 2006) e o objetivo deste trabalho é a avaliação de uma série de derivados *N*-acilidrazônicos indólicos, modificados quimicamente visando a otimização dessas atividades já demonstradas para uma série homóloga. **Metodologia:** Realizou-se a triagem de 16 derivados através do modelo experimental de contorção abdominal induzida por ácido acético a 0,1N em camundongo suíço pesando entre 18-25 gramas. Os derivados foram administrados por via oral na dose de 100 µmol/kg, suspensos em goma arábica 5%, uma hora antes do estímulo algésico. O potencial antinociceptivo é averiguado através do registro do número de contorções e comparado ao grupo controle-veículo (\*p<0,05; n=8-10). **Resultados:** A maioria dos derivados testados apresentou atividade antinociceptiva. Podemos destacar os efeitos apresentados por LASSBio 1245, LASSBio 1246 e LASSBio 1249 que inibiram as contorções em 44%\*, 40%\* e 40%\*, respectivamente, com atividade antinociceptiva 2 vezes superior aos seus análogos de origem (Silva B. et al, XXXIV Congresso Bras Farmacol, 2002). **Discussão:** As modificações químicas introduzidas na série protótipo (série C1) demonstraram uma perda do efeito antinociceptivo para os derivados da série C2, enquanto que a inserção de duas metilas entre os grupamentos indol e acilidrazona aumentou ou manteve a atividade antinociceptiva (série homóloga C3). Estes resultados indicam uma otimização dos derivados *N*-Acilidrazônicos Indólicos protótipos e corroboram para o caráter farmacofórico da função *N*-acilidrazona. Estudos do perfil antiinflamatório, da potência e possível mecanismo de ação envolvido nestas atividades constituem perspectivas deste trabalho.

**07.061**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 07.062

Estudo do efeito antinociceptivo e toxicológico do óleo de *Carapa guianensis* (Andiroba) em camundongos. Luz P. L.<sup>1</sup>; Figueiredo, J. G.<sup>2</sup>; Bitencourt, F. S.<sup>1</sup>; Barroso Jr., J. E. A.<sup>3</sup>; Cavalcante, I. J. M.<sup>1</sup>; Mota, M. R. L.<sup>1</sup>; Mattioto R. A.<sup>5</sup>; Oliveira, P. S.<sup>6</sup>; Gonçalves, A. C. S.<sup>6</sup>; Vasconcelos M. A. M.<sup>7</sup>; Alencar, N. M. N. de<sup>7</sup> <sup>1</sup>UFC - Fisiologia e Farmacologia; <sup>2</sup>UFC - Bioquímica e Biologia Molecular; <sup>3</sup>UNIFOR - Fisiologia e Farmacologia; <sup>5</sup>Embrapa Amazônia Oriental - Agroenergia; <sup>6</sup>UFPA – Química

**Introdução:** *Carapa guianensis* é uma planta largamente encontrada na região Amazônica e conhecida popularmente como Andiroba. O óleo extraído das sementes de Andiroba apresenta largo emprego na medicina popular com alguns trabalhos citados na literatura, os quais destacam sua ação antiinflamatória, analgésica, cicatrizante e antitumoral. O presente estudo avaliou o efeito do óleo de Andiroba em modelos de nocicepção e seus efeitos toxicológicos

**Métodos:** Duas frações do óleo foram extraídas de sementes de *C. guianensis*: OCGP, extraída por prensagem das sementes e a OCGA por fermentação de 45 dias e secagem solar. Camundongos *swiss* machos (25-35g) em jejum de 12h (n=8) foram utilizados nos modelos experimentais: a) Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético (AC; 0,6%; 10 mg/kg; i.p.). As contorções foram contadas durante 20 min após 10 min. da administração do AC.; b) Teste da formalina (2%; 20  $\mu$ L/s.c.), no qual foi quantificado o tempo (s) que o animal lambia a pata que recebeu o estímulo durante 0-5 (1ª fase-neurogênica) e 20-30 min. (2ª fase-inflamatória) após estímulo e c) Teste da placa quente: avaliação do tempo de reação dos animais à temperatura de 51°C por 0, 30, 60, 90, 120 min. As doses utilizadas foram comparadas, ANOVA (teste de Bonferroni;  $p < 0,05$ ) entre os grupos que receberam OCGP e OCGA (100, 200 e 400 mg/kg), veículo (controle) por via oral, 60 min antes do estímulo, e morfina (5 mg/kg i.p.) 30 min antes. No estudo toxicológico os animais receberam as duas frações (400 mg/kg, via oral) durante 14 dias consecutivos, sendo avaliado: leucograma, função renal (dosagem de creatinina e uréia) e hepática (dosagem de AST e ALT), peso úmido (fígado, rim, coração, estômago) e variação de massa corporal. **Resultados e Discussão:** Contorções abdominais induzidas por AC foram reduzidas pela OCGP: 36, 66 e 58% e pela OCGA: 68, 67 e 59% (nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg respectivamente). No modelo de formalina nenhuma das frações inibiu a 1ª fase da nocicepção, entretanto OCGP e OCGA na dose de 400 mg/kg inibiram 46 e 50%, respectivamente a 2ª fase do modelo. No teste da placa quente OCGP e OCGA não apresentaram efeito nas doses utilizadas. No tratamento subcrônico OCGP e OCGA não causaram alterações nos parâmetros avaliados. OCGP e OCGA apresentam efeito antinociceptivo, provavelmente a nível periférico sem alterar funções fisiológicas dos animais. Entretanto, futuras abordagens serão feitas no sentido de caracterizar os mecanismos envolvidos neste efeito.

### 07.063

Estudo da atividade antinociceptiva e antiinflamatória do extratos e de uma catequina isolada da *Ximenia americana* L. (Oleaceae). Dias, T. L. M. F.<sup>1</sup>; Uchoa, V. T.<sup>2</sup>; Queiroz, A. C.<sup>1</sup>; Santos, M. S.<sup>1</sup>; Souza, E. T.<sup>1</sup>; Júnior, W. B.<sup>1</sup>; Sant'ana, A. E. G.<sup>2</sup>; Alexandre-Moreira, M. S.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>UFAL - Farmacologia e Imunidade; <sup>2</sup>UFAL - Recursos Naturais - Química e Biotecnologia

**Introdução:** Muitas aplicações terapêuticas são atribuídas à espécie *Ximenia americana* tanto no que se refere à medicina popular quanto a estudos científicos, sendo esta uma planta oriunda do Nordeste brasileiro e pertencente a família Olacaceae. Os componentes químicos foram extraídos das suas folhas e caule no Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais – IQ- UFAL. Foi obtido o extrato etanólico e deste as frações aquosa, em hexano, em clorofórmio e em acetato de etila e uma epi-catequina (XM-Catequina) isolada da fração em acetato de etila. Estas frações e a substância pura foram submetidas a estudos farmacológicos visando avaliar a atividade antinociceptiva e antiinflamatória. Modelos de nocicepção e inflamação in vivo foram utilizados como o ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético, o ensaio da formalina, ensaio do edema de orelha induzido por capsaicina e o ensaio de placa quente. **Resultados:** Estudos preliminares evidenciaram que a XM-Catequina não possui ação por via oral. De posse destes resultados, todos estes materiais foram ensaiados por via intraperitoneal. No modelo de nocicepção periférica, o efeito inibitório observado foi: fração aquosa 95,50%, extrato etanólico 98,20%, fração em hexano 92,34%, fração em clorofórmio 99,55%, fração em acetato de etila 95,05% e a XM-Catequina 98,50% (na dose ensaiada de 100 mg/kg para o extrato e frações e de 100 µmol/Kg para a XM-Catequina) com um índice de significância de ( $p < 0.001$ ). Os resultados mostraram ainda que a XM-Catequina (1-300 µmol/Kg) apresentou uma  $DI_{50}$  de 32,03 µmol/Kg (limite de confiança 95%: 9,6 - 106,6) enquanto a dipirona apresentou uma  $DI_{50}$  de 29,27 (limite de confiança 95%: 6.6 - 125.6). No ensaio de formalina o extrato etanólico (90,26%), e a fração aquosa (74,28%) foram ativos ao inibir a segunda fase da resposta inflamatória, a XM-Catequina inibiu tanto a primeira (61,16%) quanto à segunda fase (87,10%) da resposta inflamatória com significância de ( $p < 0,001$ ). No ensaio de placa quente a XM-Catequina e a fração acetato não apresentaram inibição significativa do tempo de permanência da pata do animal quando sujeitada ao estímulo térmico nociceptivo. A média de percentagem de inibição do edema foi de 63,89%, 83,70% e 7,327% para indometacina, extrato etanólico, e XM-Catequina respectivamente, no ensaio de edema de orelha induzido por capsaicina. **Discussão:** Os dados apontam para uma alta potência e eficácia da XM-Catequina, como antinociceptivo, quando comparada a dipirona, não apresentando, no entanto atividade analgésica central. Estudos posteriores serão necessários para a completa elucidação do possível mecanismo antinociceptivo e/ou antiinflamatório dessas substâncias. Apoio Financeiro: PIBIC/CNPq, CAPES, FAPEAL

#### 07.064

Avaliação da atividade antinociceptiva e antiinflamatória da espécie *Aspidosperma tomentosum* (Apocynaceae). Aquino, A. B.<sup>1</sup>; Queiroz, A. C.<sup>2</sup>; Oliveira, M. P.<sup>1</sup>; Epifânio, W. A. N.<sup>3</sup>; Júnior, W. B.<sup>1</sup>; Araújo-Júnior, J. X.<sup>4</sup>; Sant'ana, A. E. G.<sup>5</sup>; Alexandre-Moreira, M. S.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFAL - Farmacologia e Imunidade; <sup>2</sup>UFAL - Farmácia; <sup>3</sup>UFAL - Química e Biotecnologia; <sup>4</sup>UFAL - Recursos Naturais; <sup>5</sup>UFAL - Química

**Introdução:** Muitos compostos biologicamente ativos têm sido isolados do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae) aumentando o interesse de se estudar outras espécies deste gênero. O objetivo deste trabalho é avaliar a atividade antiinflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico bruto (EEB), suas frações (Fase solúvel do EEB, Hexano 100%, Hex:CHCl<sub>3</sub> 50%, CHCl<sub>3</sub> 100%, CHCl<sub>3</sub>:AcOEt 50%, AcOEt 100%, CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%, CHCl<sub>3</sub>:MeOH 10%) e substância isolada (isorramnetina) da espécie *Aspidosperma tomentosum* (todos na dose de 1000 mg/kg, vo). **Métodos:** Foram realizados modelos funcionais de hiperalgesia e inflamação, *in vivo*, utilizando camundongos Suíços (20-35g), tais como: contorção abdominal induzido por ácido acético, hot plate, hiperalgesia induzida por formalina, edema de orelha induzido por capsaicina e peritonite induzida com tioglicolato a 3%. **Resultados:** As substâncias-teste apresentaram uma taxa de inibição de contorção entre 57,1% a 65,1%, comparados com a dipirona (68,66%). No hot plate, as frações Hex:CHCl<sub>3</sub> 50%, CHCl<sub>3</sub> 100% e CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%, apresentaram aumento significativo no tempo de latência (7,3s, 7,8s e 7,7s, respectivamente), comparado com o controle que teve tempo de latência médio de 3s, resultado que foi abolido na presença de naloxona (2 mg/kg, i.p.). No ensaio de hiperalgesia induzida por formalina, o extrato etanólico bruto e suas frações apresentaram resultados significativos nas duas fases do ensaio, sendo o CHCl<sub>3</sub> 100% com melhor desempenho nas duas fases (tempo de latência médio de 61s e 75s na primeira e segunda fase, respectivamente), quando comparados ao controle (37,36 e 72,85s, respectivamente). No teste de edema de orelha induzida por capsaicina a fração CHCl<sub>3</sub>:AcOEt 50% foi a mais ativa (64,19% de inibição do edema). A indometacina inibiu 79% do edema. No ensaio de peritonite o extrato etanólico bruto, a isorramnetina e as frações utilizadas inibiram a migração celular, exceto a fração AcOEt 100%. **Discussão:** Em conjunto, os dados sugerem que extratos e frações, bem como a isorramnetina apresentam ação antinociceptiva e antiinflamatória e que as frações Hex:CHCl<sub>3</sub> 50%, CHCl<sub>3</sub> 100% e CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%, parecem exercer ação antinociceptiva via mecanismo de ação dependente de receptor opióide, uma vez que na presença do antagonista opióide (naloxona), o efeito antinociceptivo, no ensaio de hot plate, foi abolido. Além disso, este trabalho contribui para o estudo etnofarmacológico da espécie *A. tomentosum*.

**07.065**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**07.066**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**07.067**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**07.068**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**