

## ARTIGO ORIGINAL

## Nociceção térmica em ratos tratados com propiltiouracil

*Thermal nociception in rats treated with propylthiouracil*Vinícius Gabriel Costa Lopes<sup>1</sup>, Bruno Nunes do Vale<sup>2</sup>, Wataro Nelson Ogawa<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões, portanto reserva-se o conceito de dor para indivíduos humanos adquirindo hoje *status* como o quinto sinal vital e o termo nociceção para os animais. Os processos de transdução, transmissão e modulação da sinalização gerada por estímulos externos nocivos, são de responsabilidade dos nociceptores que geram comportamentos de reflexos ou de reações com o intuito de atenuar os estímulos. Há escassez de pesquisas envolvendo aspectos do hipotireoidismo e mecanismos nociceptivos, com a hipótese de uma suposta relação entre distúrbios da tireoide e analgesia. **Objetivo:** Examinar a associação entre hipotireoidismo e nociceção térmica. **Material e Método:** Empregando-se a técnica de ensaio-de-placa quente, ratos tratados com propiltiouracil (PTU) foram

avaliados quanto ao período de latência de resposta em comparação com os valores obtidos em ratos controle (não tratados com PTU). Ingestão hídrica, alimentar e peso corporal dos dois grupos foram monitorados para finalidades de comparação. Para análise de dados utilizou-se teste t de *Student* com nível de significância de 5%. **Resultados:** Evidenciou-se uma analgesia térmica significativa nos animais tratados com PTU, uma vez que se observou um tempo médio de latência de resposta significativamente maior no grupo experimental ( $P = 0,005$ ) em relação ao grupo controle. **Conclusão:** O PTU induziu hipotireoidismo pelos sinais apresentados (tireoide avolumada, baixa ingestão hídrica e alimentar) e promoveu um significativo efeito antinociceptivo térmico.

**Descritores:** Bioensaio. Hipotireoidismo. Nociceção

## ABSTRACT

**Introduction:** Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential injuries or described in terms of such injuries. Therefore, the concept of pain is reserved for human individuals now acquiring status as the fifth vital sign and the term nociception for animals. The processes of transduction, transmission and modulation of the signaling generated by harmful external stimulus are the responsibility of the nociceptors that generate reflex behavior or reactions in order to attenuate the stimulus. There is a shortage of research involving aspects of hypothyroidism and nociceptive mechanisms, with the hypothesis of a supposed relationship between thyroid disorders and analgesia. **Objective:** To examine the association between hypothyroidism and thermal nociception. **Material and Method:** : Using the technique of essay-of-hot plate,

rat treated with Propylthiouracil (PTU) were assessed by response latency period compared with values obtained in control rats (not treated with PTU). Water, food intake and body weight of the two groups were monitored for purposes of comparison. For data analysis using *Student's t*-test with significance level of 5%. **Results:** Significant thermal analgesia was observed in PTU-treated animals, since a significantly longer mean response latency time was observed in the experimental group ( $P = 0.005$ ) than in the control group. **Conclusion:** PTU induced hypothyroidism by Presented signs (elevated thyroid, low water and food intake) and promoted a significant antinociceptive thermal effect.

**Descriptors:** Biological assay. Hypothyroidism. Nociception.

<sup>1</sup>Graduando em medicina. Centro Universitário UnirG. E-mail: viniciusmgpi1@hotmail.com

<sup>2</sup>Bacharel em Farmácia – Bioquímica, Universidade Estadual de Goiás. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP-Ribeirão Preto. Professor Associado 1 – Centro Universitário UnirG. E-mail: brunofarmaburiti@hotmail.com

<sup>3</sup>Bacharel em Ciências Biológicas, Modalidade Médica, FMRP-USP. Doutor em Ciências Biomédicas, FMRP-USP. Professor Titular III do Centro Universitário UnirG, Gurupi (TO), Brasil. E-mail: wspin7@gmail.com

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Vinícius Gabriel Costa Lopes. Endereço: Rua 43, nº 422, Qd 100, Lt 21-B, Bairro Nova Fronteira, CEP 77415-200, Gurupi-TO.  
E-mail: viniciusmgpi1@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

Os mamíferos contam com um sistema sensorial eficiente capaz de detectar um espectro amplo de modalidade de estímulos, bem como uma variedade substancial de intensidade destes. Com o objetivo de facilitar a compreensão desse complexo sistema de nervos e receptores sensoriais, a superfície corporal é dividida didaticamente em dermatômos, que são áreas cutâneas sensoriais, sendo que cada subárea é innervada por ramos que compõem uma raiz dorsal específica da medula espinhal.<sup>1</sup>

O estímulo físico-químico de qualquer natureza pode apresentar um potencial lesivo, desde que seja intenso ou prolongado em demasia, ou ainda, que as células a serem estimuladas não interajam de modo adequado com o estímulo.<sup>2</sup> Com o intuito de proteger a integridade dos tecidos, os receptores foram se adaptando na escala evolutiva e se tornando mais eficazes e a forma encontrada pelos organismos de experimentar as lesões nos tecidos foi através da sensação dolorosa. Uma abordagem fisiológica revela que a dor resulta da atuação de nociceptores periféricos, sejam por estímulos térmicos, mecânicos ou químicos potencialmente lesivos.<sup>3</sup>

A designação nociceção está relacionada à função do SNC de reconhecer sinais dolorosos e formular informações referentes à lesão. Divide-se a percepção dolorosa em dois tipos: fisiológica (nociceção) e patológica. Os processos de transdução, transmissão e modulação da sinalização gerada por estímulos externos nocivos, são de responsabilidade dos nociceptores. A dor nociceptiva é o único tipo que gera comportamentos como reflexos de retirada ou reação de fuga, com o intuito de cessar os estímulos nocivos. A dor patológica, por sua vez, possui natureza diferente da dor fisiológica, e pode ter origem em processos inflamatórios e injúria nervosa significativa, não tendo função de alerta do organismo quanto ao perigo eminente de lesões teciduais advindas do meio externo.<sup>2,4</sup>

Os nociceptores térmicos são terminações nervosas livres de neurônios de primeira ordem que conectam os receptores periféricos ao corno posterior da medula espinhal com a função de preservação do estado de homeostasia tecidual.<sup>4</sup> Comprova-se que quando a temperatura da pele atinge 45 °C, o sistema nervoso inicia a alerta para o dano tecidual em potencial ali causado deflagrando a sensação dolorosa, pois este nível térmico é suficiente para causar injúrias teciduais. Ao atingir 45 °C, as fibras nervosas

para a sinalização de dor-calor começam a ser ativadas, porém também ocorre ativação de algumas fibras específicas para a sensação paradoxal de frio com o excesso de calor.<sup>3</sup> O estímulo nocivo, uma vez a nível medular, é conduzido pelo trato de Lissauer, podendo ter trajeto ascendente ou descendente, com terminações nas lâminas I, II e III dos cornos dorsais e, em seguida, trafega em longas fibras ascendentes térmicas, os quais cruzam para o trato sensorial anterolateral oposto terminando em áreas reticulares do tronco cerebral e no complexo ventrobasal do tálamo.<sup>5</sup>

O tecido nervoso como um todo, central e periférico, apresenta características peculiares em relação a outros tecidos, isso porque suas necessidades e capacidade de adaptação a estímulos lesivos são reduzidos. Em relação a sua interação com os HT não é diferente, as funções cerebrais estão intimamente ligadas aos níveis de T3 e T4. Um exemplo claro dessa relação são as anormalidades comportamentais e cognitivas desenvolvidas em indivíduos que começaram a apresentar distúrbios na produção de HT no decorrer da vida adulta.<sup>6</sup>

Define-se como hipotireoidismo, o estado clínico evoluído a partir de quantidades insuficientes de HT, sendo classificado como primária aquela originária de distúrbios inerente a própria tireóide, com maior prevalência em relação ao hipotireoidismo de natureza central (hipotalâmica) ou hipofisária<sup>2</sup> e contingência expressiva na população feminina com cerca de 2 % comparado a 0,2 % na masculina.<sup>7</sup> Sendo assim, não somente devido à elevada ocorrência de desordem tireoidiana na população, porém, sobretudo nas controvérsias decorrentes da associação entre SNC e eixo neuroendócrino HHT, os quais permanecem obscuros com lacunas não esclarecidas e mecanismos não inteiramente conhecidos<sup>8,9</sup>, é imprescindível o estudo deste distúrbio e suas conseqüências, sobretudo avaliando os aspectos associados ao SNC, visto haver uma relação ubíqua de dependência do SNC dos HT.

Estudos realizados em ratos induzidos ao hipotireoidismo sugerem que há alterações no processo sensitivo, notadamente a nociceção, tanto em vida intra-uterina quanto na fase adulta e, o efeito antinociceptivo interpretado como sendo resultado de três principais possíveis fatores: envolvimento de mecanismos de estruturação das sinapses, alteração do metabolismo de compostos específicos no cérebro e a liberação de substâncias e/ou neurotransmissores capazes de modificar os potenciais de membrana das células.<sup>1,10-11</sup>

Desde a demonstração de uma afinidade significativa entre o T3 e sítios de ligação em

cérebro de ratos, têm sido descritos as distribuições espaciais e regionais dos receptores de hormônios tireoidianos (RHT) e respectivos mRNA's.<sup>12</sup> As descobertas não se limitam a distribuição dos sítios de ligação, porém foi além, descrevendo também algumas das funções dos RHT e já foram comprovados os mecanismos de ação dos RHT em outros componentes da neuroglia, além de neurônios, como os astrócitos. Os efeitos observados dos HT sobre os astrócitos incluem, desde os sistemas transportadores de glicose e expressão de proteínas estruturais específicas, até uma correlação positiva entre os níveis de HT e a expressão de  $\beta$ -nociceptores.<sup>12</sup>

Experimentos realizados com ratos demonstram a delicada relação entre o hipotireoidismo e a composição lipídica das membranas. As membranas são responsáveis por diversas funções, entre elas a de modular várias estruturas celulares tais como, enzimas, transportadores e receptores todos acoplados à membrana.<sup>13</sup> A alteração da concentração de lipídeos do tecido cerebral modifica a atividade de variadas enzimas responsável pela síntese e degradação de neurotransmissores.<sup>14</sup> Em se tratando de alterações lipídicas causadas pelo estado hipotireóide em indivíduos adultos, as principais são observadas na mielina, mas, sobretudo na estrutura das sinapses.<sup>13</sup>

Resultados histológicos obtidos em ratos induzidos ao quadro hipotireóide, apontam variações amplas ao nível de SNC envolvendo as estruturas e a organização das sinapses (plasticidade sináptica), decorrentes da redução dos níveis de lipídeos.<sup>15</sup> Experimentos mostram que concentração baixa de HT, é responsável por reduzir a atividade enzimática no tecido cerebral, sobremaneira a enzima responsável pela degradação da adenosina no cérebro, resultando em níveis elevados de adenosina, composto que possui atividade antinociceptiva.<sup>16</sup>

A adenosina parece atuar na medula espinhal inibindo propriedades nociceptivas. Assim, em quantidades maiores que os padrões normais, têm efeito antinociceptivo sobre o SNC. Existem evidências que corroboram este achado de que o estado hipotireóide congênito promove aumento na atividade da 5'-nucleotidase, enzima responsável pela hidrólise do AMP formando adenosina.<sup>17</sup> As consequências da ausência ou redução acentuada dos HT são diversificadas, abrangendo desde a redução nas taxas de mielinização dos neurônios, até mesmo em nível de neurotransmissores, interferindo diretamente sobre os mecanismos de excitabilidade neuronal.<sup>14,18</sup> Uma elevação da quantidade de adenosina tem efeito direto sobre a excitabilidade celular através dos receptores de

adenosina A<sub>1</sub>, reduzindo-a, o que provoca certo grau de hipoalgesia.<sup>19</sup>

A substância P é um peptídeo gerado nos nociceptores ao serem excitados com um estímulo nocivo induzindo um processo inflamatório e, a liberação de glutamato na transmissão excitatória sináptica, ocasiona aumento do potencial pós-sináptico dependente de glutamato através de seus receptores específicos, levando assim a uma sensibilização central o que gera uma hiperalgesia.<sup>20-21</sup> A perda de sensibilidade, por sua vez, parece ocorrer através da hiperpolarização dos neurônios, ocasionada possivelmente pela ativação de canais de potássio-ATP-dependente pós-sinápticos e decréscimo na liberação de substância P e de aminoácidos excitatórios (glutamato, provavelmente) na medula espinhal<sup>22-23</sup>, sendo este um possível mecanismo que poderia explicar a hipoalgesia observada nos animais hipotireóides.

De acordo com o exposto acima, o objetivo principal deste trabalho foi o de averiguar uma associação entre o hipotireoidismo e a nocicepção térmica em ratos empregando-se a técnica de ensaio-de-placa quente e, secundariamente, avaliar as consequências do tratamento com PTU no metabolismo energético, sob o enfoque da observação do peso corpóreo dos animais junto à ingestão hídrica e alimentar.

## MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi inteiramente desenvolvido no laboratório de Fisiologia e Biofísica, Campus 2 do Centro Universitário UnirG. A pesquisa contou com o fornecimento de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, 18 fêmeas, dois meses e meio de idade com peso corporal 200-220 g) pelo biotério central do Centro Universitário UnirG. Após a permanência de sete dias no novo ambiente (biotério do laboratório de Fisiologia e Biofísica), com o objetivo de ambientação em condições controladas e higienizadas, deu-se início ao período experimental. Os animais foram acomodados em caixas de polipropileno com dimensões de 41 x 34 x 16 cm, forradas com palha de arroz seca e mantidos sob temperatura de 25-27 °C. O fotoperíodo foi de 12/12 horas, tendo o início do período claro às 7 h. A alimentação foi feita exclusivamente com ração Nuvilab CR-1® e água *ad libitum* a temperatura ambiente. Os ratos foram divididos aleatoriamente em dois grupos: controle (nove ratos, cinco em uma caixa e quatro em outra) e PTU (nove ratos, cinco em uma caixa e quatro

em outra). Protocolo aprovado pelo CEUA-UNIRG sob o número 004.

Durante o decorrer do procedimento, foi monitorada a ingestão hídrica e alimentar, a fim de constatar possíveis alterações nos padrões alimentares. O controle da ingestão alimentar foi realizado pesando-se a ração a ser ofertada e 24 h após, sendo a diferença dividida pelo número de animais na caixa. O mesmo procedimento aplicou-se ao controle do volume hídrico ingerido. Administrou-se um volume fixo de 100 mL/rato na caixa e, na efetuação da troca da água no dia seguinte, uma vez verificado o volume ingerido, este foi dividido por número de animais na caixa obtendo-se um valor de ingestão hídrica média por animal. Com o propósito de correlacionar o consumo de ração com as variações no peso corporal, foi realizado pesagens periódicas a cada oito dias, utilizando-se de uma balança eletrônica com capacidade máxima de 10 kg, a mesma ferramenta destinada à pesagem de ração.

A administração de propiltiouracil (PTU) nos animais experimentais ocorreu de acordo com metodologia validada experimentalmente neste laboratório. O PTU foi diluído na água de fornecimento na concentração de 1 mg/mL e para contornar o comportamento aversivo à medicação, foi acrescentado aspartame na concentração de 10 gotas/100 mL de água que reduz tal comportamento.<sup>15</sup> Para os animais do grupo controle, forneceu-se água contendo aspartame na mesma concentração que o utilizado no grupo PTU, com finalidade de reduzir viés pela administração do adoçante em apenas um dos grupos.

Ao final de trinta dias, os animais foram submetidos à realização dos ensaios de placa quente, no qual foi avaliada a percepção térmica nociva ao serem posicionados no interior de um recipiente de vidro sobre uma placa de alumínio aquecida à temperatura constante de 55 °C com termostato em banho-maria (Quimis). A latência de resposta foi registrada com cronômetro (Vollo Stopwatch VL 1809 Digital) até manifestarem comportamentos de lambar ou de retirar as patas traseiras da placa ou então emissão de ruídos.<sup>24</sup> Com o intuito de evitar lesões teciduais, foi estabelecido um limite de 50 segundos.<sup>15</sup> Foram realizados três ensaios por animal intercalados de períodos de 5 minutos entre cada ensaio e a média das latências denominada TBM (Tempo Basal Médio).

A familiarização/ambientação dos animais no teste de placa quente foi realizada 60 minutos antes do teste definitivo no interior do recipiente de vidro, porém com a placa mantida fria, visto que estudos demonstram que a exposição prévia a este procedimento, altera a resposta

nociceptiva ocasionada pelo estresse, um fator notadamente considerado antinociceptivo.<sup>25</sup>

Todos os dados obtidos (peso corpóreo, ingestão hídrica, consumo alimentar e latência em placa quente) foram submetidos ao teste de normalidade e de homocedasticidade (Assistat 7.7 beta). Uma vez satisfeitas as condições, foi usado o teste t de *Student* para comparação entre as médias e o critério estipulado em 5 %, ou seja, todas as probabilidades menores que 0,05 foram consideradas significativas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Propiltiouracil (PTU) é um fármaco utilizado para tratamento de pacientes hipertireóideos e atua inibindo a tireoperoxidase, enzima que faz a conversão de uma forma hormonal de HT em outra mais potente e eficaz. Com base nisso, o quadro hipotireóideo foi induzido, fornecendo sinais clínicos como hipertrofia da glândula tireóide, as quais foram fotografadas após os animais serem sacrificados (Figura 1).

Vale ressaltar que o PTU é um indutor ao quadro clínico de hipotireoidismo em animais de laboratório, porém o diagnóstico derradeiro somente é realizado após análise utilizando procedimentos de radioimunoensaio de hormônios T3, T4, TSH ou TRH, técnicas fora do alcance do Centro Universitário UnirG.

Em se tratando do peso corpóreo de animais do grupo PTU, obteve-se redução da massa corporal (Tabela 1 e Figura 2), uma vez que, no estado hipotireóideo há aumento no catabolismo protéico com conseqüente perda de massa muscular, redução nos fatores de crescimento e de vitaminas e diminuição na absorção no trato gastrointestinal de carboidratos.<sup>15</sup>

**Tabela 1** Valor médio ± Erro Padrão da Média de: ingestão hídrica, alimentar e variação média de massa corporal relativo dos animais do grupo controle (C) e do grupo experimental (tratados com PTU).

	C	PTU
Ingestão hídrica (mL)	59,8 ± 4,8	19,2 ± 3,9*
Ingestão alimentar (g)	21,1 ± 2,4	13,9 ± 2,4**
Peso relativo médio (%)	12,6 ± 1,1	-7,1 ± 0,9***

\* P < 0,001; \*\* P < 0,01; \*\*\* P < 0,05.

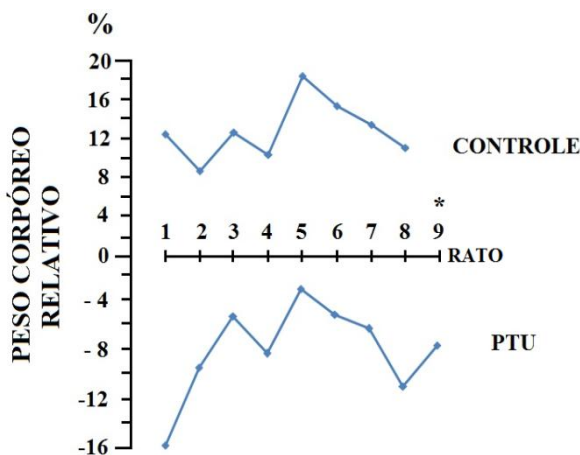
Parece haver também uma relação inversa, ou seja, uma correlação negativa entre níveis séricos de HT e da leptina secretada por células adiposas, um hormônio indutor da sensação de saciedade. No hipotireoidismo, portanto postula-se um nível sérico aumentado de leptina, diminuição na ingestão alimentar e



**Figura 1.** Tireóides expostas de animal controle (A) e animal tratado com PTU (B).

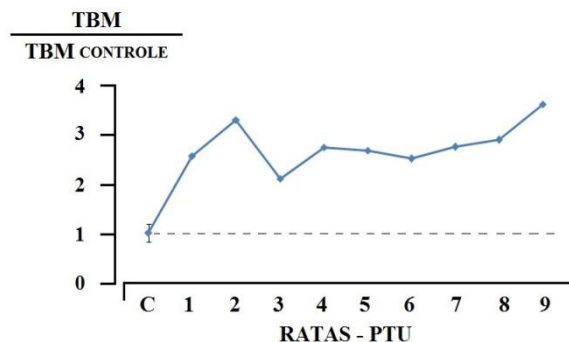
hídrica, e, em conjunto com o catabolismo protéico aumentado, uma perda de massa corporal resultados corroborados conforme descritos na Tabela 1. Os resultados obtidos de ingestão alimentar no grupo PTU, portanto, têm como provável mecanismo a redução do nível sérico de glicocorticóides e de hormônios tireoidianos nos animais tratados com PTU, o que pode estimular a produção de leptina pelas células adiposas e resultar na supressão da regulação na saciedade alimentar a nível hipotalâmico.

A Figura 2 mostra em detalhes o perfil individual da diminuição percentual no peso corpóreo de animais tratados com PTU, comparado ao observado nos animais controle.



**Figura 2.** Perfil da variação no peso corpóreo relativo (%) dos animais ao final de 30 dias nos grupos controle e tratados com PTU. \* óbito (causa desconhecida).

A perda de peso significativo ( $P < 0,05$ ) observada nos animais do grupo PTU pode estar associada à alteração de apetite, somado aos efeitos de alterações hormonais induzidas pelo desequilíbrio do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal e suas repercussões por sobre os demais eixos hormonais. Há evidências de que ratos induzidos ao hipotireoidismo por PTU mostram disfunção da glândula adrenal na porção cortical com baixa produção de corticosterona e adrenais atrofiadas<sup>9,16,26</sup>, apesar dos níveis séricos do hormônio adrenocorticotrófico estar aumentado. Na Figura 3, encontram-se *plotados* valores do parâmetro definido como “TBM/TBM controle”, onde “TBM” se refere ao Tempo Basal Médio (ver método) individual de ratos tratados com PTU e “TBM controle” refere-se à média do Tempo Basal Médio de todos os ratos do grupo controle com respectivo desvio padrão (barras).



**Figura 3** Respostas nociceptivas térmicas de ratas tratadas com PTU. Efeito antinociceptivo térmico significativo observado no grupo PTU ( $P = 0,005$ ). TBM/TBM controle é razão entre Tempo Basal Médio individual de ratos tratados com PTU e TBM médio ( $8,5 \pm 1,5$  s) obtido nos ratos controle (dados da Tabela 2).

Há evidência significativa de uma analgesia térmica nos animais tratados com PTU com período de latência de  $23,7 \pm 3,7$  s comparado ao obtido nos animais do grupo controle ( $8,5 \pm 1,5$  s) (Tabela 2,  $P = 2.10^{-8}$ ) e mostrado também na Figura 3 onde se observa que a razão "TBM/TBM controle" de todos os animais que foram tratados com PTU estão acima de 1 (linha pontilhada), sendo que em alguns a magnitude deste parâmetro tem valor de triplo ou mais (ver Figura 3).

**Tabela 2** Valores individuais de Tempo Basal Médio (TBM) (em segundos) de animais controle (C) e experimental (PTU).

C		PTU	
Rato	TBM	Rato	TBM
1	10,8	1	21,8
2	10,2	2	28,0
3	8,1	3	17,9
4	6,8	4	23,3
5	8,7	5	22,8
6	9,0	6	21,3
7	6,3	7	23,4
8	8,3	8	24,6
9	--	9	30,7
Média	8,5		23,7**
DP	1,5		3,7

-- Houve um óbito no grupo controle. DP = Desvio-Padrão. \*\*  $P = 2.10^{-8}$  (teste t).

A perda sensorial nociceptiva pode ser explicada, uma vez que a excitabilidade das vias sensoriais é uma das funções prejudicadas em decorrência de baixos teores de HT no organismo, sobretudo no tecido nervoso, os quais podem culminar em um estado de hipoalgesia. A perda de sensibilidade pode ocorrer através da hiperpolarização dos neurônios, ocasionada possivelmente pela ativação de canais de potássio-ATP dependente pós-sináptica. Em consequência disso, um decréscimo na liberação de substância P e de aminoácidos excitatórios, como o neurotransmissor excitatório glutamato, na medula espinhal, são os possíveis mecanismos que poderiam explicar a hipoalgesia observada nos animais tratados com PTU.

## CONCLUSÃO

A droga (PTU) administrada nos ratos induziu nestes, mediante os sinais clínicos manifestados e observados (tireóide avolumada, ingestão hídrica e alimentar), uma disfunção

hipotireóidea, o qual promoveu um efeito antinociceptivo térmico significativo, corroborando em parte uma relação estreita postulada entre hipotireoidismo e analgesia.

## REFERÊNCIAS

1. Faleiros ATS, Resende LAL, Zanini MA, Castro HAL, Gabarra RC. C5 and C6 humana dermatomes: A clinical, electromyographical, imaging and surgical findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67: 262-264.
2. Scheff NN, Gold MS. Trafficking of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Exchanger to the Site of Persistent Inflammation in Nociceptive Afferents. *The Journal of Neuroscience*, 2015, 35(22): 8423-8432.
3. Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160: 1067-1071.
4. Klaumann PR, Wouk AFPF, Sillas T. Pathophysiology of pain. *Archives of Veterinary Science*, 2008 13, n.1, p.1-12, 2008.
5. Sousa FAEF. Dor: o quinto sinal vital. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, 2002, 10: 446-447.
6. Kundu S, Ray AK. Thyroid Hormone Homeostasis in Adult Mammalian Brain: A Novel Mechanism for Functional Preservation of Cerebral T3 Content During Initial Peripheral Hypothyroidism. *Al Ameen J Med Sci.*, 2010, 3.
7. Hapon MB, Luques CG, Janh GA. Short term hypothyroidism affects ovarian function in the cycling rat. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2010, 8.
8. Tohei A, Imai A, Watanabe G, Taya K. Influence of thiouracil-induced hypothyroidism on adrenal and gonadal functions in adult female rats. *J. Vet. Med. Sci.* 1998, 60: 439-446.
9. Tohei A, Akai M, Tomabechi T, et al. Adrenal and gonadal function in hypothyroid adult male rats. *J. endocrinol.*, 1997, 152: 147-154.
10. Alves, IGN, et al. Experimental hypothyroidism during pregnancy affects nociception and locomotor performance of offspring in rats. *European Journal of Pain*, 2013, 17: 1291-1298.

11. El-backry AM, El-gareib AW, Ahmed, RG. Comparative study of the effects of experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism in some brain regions in albino rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2010, 28: 371-389.
12. Smith JW, Evans AT, Costall BJ, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2002, 26: 45-60.
13. Salvari S, Capemggi LM, Sorcini M, Oliveri A, Blase A. Effect of Propylthiouracil. Induced Hypothyroidism on Membranes of Adult Rat Brain. *LIPIDS*, 1993, 28: 12.
14. Dussault JH, Ruel J. Thyroid hormones and brain development. *Ann. Rev. Physiol.*, 1987, 49: 321-334.
15. Ferreira E, Silva AE, Serakides R, Gomes AES, Cassali GD. Model of induction of thyroid dysfunctions in adult female mice. *Arquivos Brasileiros de Veterinária e Zootecnia*, 2007, 59: 1245-1249.
16. Hasebe M, Matsumoto I, Imagawa T, Uehara M. Effects of an anti-thyroid drug, methimazole, administration to rat dams on the cerebellar cortex development in their pups. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2008, 26: 409-414, 2008.
17. Sawynok, J. Adenosine receptor activation and nociception. *Europeun Journal of Pharmacology*, 1998, 317: 1-11.
18. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone dependent brain development. *Endocr. Rev.*, 1997, 18: 462-475.
19. Brundage JM, Dunwiddie TV. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv. Pharmacol.*, 1997, 39: 353-391.
20. Ikeda H, Heinke B, Ruschewyh R, Sandankuhler J. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science.*, 2003, 299: 1237-1240.
21. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.*, 2003, 26: 696-705.
22. Corradetti R, Lo Conte G, Moroni F, Passani MB, Pepeu G. Adenosine decreases aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 1986, 104: 19-26.
23. Salter MW, Koninck Y, Henry JL. Physiological roles for adenosine and ATP in synaptic transmission in the spinal dorsal horn. *Prog. Neurobiol.*, 1993, 41: 125-156.
24. Tita B, Abdel-haq H, Vitalone A, Mazzanti G, Saso L. Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. *Il Farmaco*, 2001, 56: 341-343.
25. Erdivanli B, Altun M, Sezen OK, Colakoglu SA. Efeitos Antinociceptivos, Analgésicos e Histopatológicos de Dexmedetomidina e Bupivacaína Intratecal em Rato. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2013, 63: 183-187.
26. Netto CA, Siegfried B, Izquierdo I. Analgesia induced by exposure to a novel environment in rats: effect of concurrent and post-training stressful stimulation. *Behav. Neurol. Biol.*, 1987, 48: 304-309.