

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS (ICBIM)
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

JULIANA MILAN ALVES

**HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL E SUAS REPERCUSSÕES SOBRE AS
RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, MODULAÇÃO AUTONÔMICA TÔNICA E
REFLEXA NA PROLE ADULTA**

**UBERLÂNDIA
DEZEMBRO – 2017**

JULIANA MILAN ALVES

**HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL E SUAS REPERCUSSÕES SOBRE AS
RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, MODULAÇÃO AUTONÔMICA TÔNICA E
REFLEXA NA PROLE ADULTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Luiz Ferreira-Neto

**UBERLÂNDIA
DEZEMBRO – 2017**

JULIANA MILAN ALVES

**HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL E SUAS REPERCUSSÕES SOBRE AS
RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, MODULAÇÃO AUTONÔMICA TÔNICA E
REFLEXA NA PROLE ADULTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

BANCA DE AVALIAÇÃO

Prof. Dr. Marcos Luiz Ferreira-Neto – DEFIS/ICBIM/UFU
Orientador

Prof. Dr. Alexandre Antonio Vieira – DEFIS/ICBIM/UFU
Membro Titular

Prof. Sidiney Ruocco Junior – DEFIS/ICBIM/UFU
Membro Titular

Uberlândia (MG), 14 de dezembro de 2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a minha família. Sem minha mãe, Silveli, eu com certeza não teria conseguido superar com sabedoria, paciência e crescimento pessoal, os tão diversos desafios que me foram apresentados. Sem meu pai, Marcos, eu não estaria onde estou, de nenhuma forma. Sem seus ensinamentos, não seria quem sou hoje. Sem minha irmã, Jaqueline, não teria em quem me espelhar e admirar mais a cada dia, o que me fez ir cada vez mais longe. Sem meus avós, Maria, Clarinda e Antônio, não saberia o que é amor e carinho incondicional, o que me fez ser uma pessoa melhor em muitos aspectos da vida. Para todos os meus tios, Fábio, Henrique, Luciene, Luciana, Luís, Cleusa e Lucia (e suas respectivas famílias), digo que sem vocês esse sonho não teria se realizado também, portanto, muito obrigada por se fazerem presentes em minha vida.

Agradeço ao meu namorado, Felipe, principalmente por ser, antes de tudo, meu melhor amigo. Sem ele, não teria suportado as pressões da universidade, dos estudos e das mais insanas responsabilidades. Só você sabe o que foi passar cada dia dessa jornada comigo (e todos sabemos que não foi fácil). Obrigada por cada palavra de amor, respeito e compreensão. E por cada comida boa que já comemos juntos.

Agradeço aos meus amigos mais intensos, Arthur e Amanda, por serem quem são e por estarem sempre aqui comigo. Me ensinaram e me guiaram em muitos passos durante a graduação e acredito fortemente que me guiarão em muito que há de vir ainda.

Aos meus diversos amigos que se fizeram presentes em muitos momentos, Rayssa, Fernanda, Yann, Igor, Eduardo, Vinicius, Matheus, Danillo, Filipe, Katryn, Lucas, Hannah e Cintia, obrigada por me receberem tão bem nessa universidade que não passava de um local desconhecido e passou a ser minha casa durante esses 4 anos. A cada um, meu muito obrigada por me lembrarem que “home is wherever you are”.

Ingrid, você é sensacional. Você foi uma das pessoas essenciais para que este trabalho fosse concluído. Você se fez presente sempre, fosse em momentos laboratoriais ou pessoais, mas você estava lá para me dar a mão (e até o braço, se eu solicitasse). Meu eterno (e um dos principais) agradecimentos neste trabalho vai para você!

Victor, você será sempre lembrado por mim como meu parceiro de projeto e de 2A. Sua ajuda, compreensão, companhia e inteligência me trouxeram até aqui. Sem você não teriam ratas grávidas, ratas grávidas hipotireoideas ou filhotes de ratas grávidas hipotireoideas. Agradeço imensamente sua dedicação para com este trabalho, foi essencial. E obrigada por ter se tornado um dos meus mais queridos amigos e que levarei recordações para a vida toda.

Aos meus amigos de turma: vocês me fizeram crescer como ninguém nunca fará. Os anos que passamos juntos sempre serão lembrados por mim como o momento definitivo de meu amadurecimento. Sem todas as nossas conversas, discussões, trabalhos, provas, risadas e choros, não seria a pessoa que sou hoje. Por isso, devo um grande agradecimento a vocês. Eu não posso esquecer do nosso eterno “bonde”, Lucas, Karla, Giulia, Amanda e Nágela, pois mesmo que nos afastamos, terão sempre um lugar especial na minha vida. Obrigada por me acolherem tão bem.

Por fim, mas não menos importantes, agradeço ao meu orientador, Marcos e a minha co-orientadora, Ana Paula, que antes de professores, foram meus amigos. Posso dizer que a vida me presenteou com vocês, pois eu mesma não poderia ter escolhido pessoas melhores para guiar meus passos na UFU e na graduação. Marcos, obrigada pela paciência eterna e dedicação extrema ao me ensinar teorias e práticas, por me explicar cada detalhe do que estávamos fazendo, pela liberdade que sempre me deu de conversar com você sobre o que quer que fosse, enfim, por ser O orientador e a peça mais importante deste trabalho. Ana, obrigada por ser mais um exemplo de mulher maravilhosa que tive o imenso prazer de conhecer e poder conviver, por conversar sobre as coisas mais banais e sobre assuntos importantes e, claro, por ter me aceitado primeiramente em seu laboratório. Quando crescer, quero ser igual você.

E, a todos os quais não citei o nome aqui, mas que tiveram alguma influência e importância durante esta trajetória: obrigada! Essa conquista é de todos nós.

“Differences of habit and language are nothing at all if our aims are identical and our hearts are open.”

Albus Dumbledore

RESUMO

O hipotireoidismo gestacional é um dos distúrbios endócrinos que podem afetar a prole negativamente, devido às mudanças causadas no ambiente intrauterino. Para a gestante, pode causar quadros patológicos secundários, como anemia, pré-eclâmpsia, parto prematuro e até abortos espontâneos. Para a prole, os níveis baixos dos hormônios tireoidianos podem gerar repercussões importantes na vida adulta. Recentemente, estudos demonstraram alterações na contratilidade cardíaca e na estrutura endotelial dos vasos sanguíneos. Portanto, os objetivos do nosso estudo foram avaliar as respostas hemodinâmicas, modulação autonômica e reflexa em prole adulta de ratas submetidas ao hipotireoidismo na fase gestacional. Para tanto, induzimos o quadro hipotireoideo em ratas gestantes com metimazol 0,02% durante toda a gestação e lactação e aos 20 dias de gestação, realizamos coleta de sangue de todas as mães. Os filhotes machos destas mães foram divididos em um grupo controle (CONT) e em um grupo experimental (HIPO) e, ao completarem 90 dias, foram submetidos ao procedimento experimental. Os animais foram anestesiados com tiopental sódico (40 mg/kg i.v.) após indução com halotano (2%) em O₂ 100% e a artéria e veia femorais foram canuladas para o registro dos parâmetros hemodinâmicos e infusão de drogas respectivamente. A avaliação da sensibilidade barorreflexa foi avaliada por meio da infusão de fenilefrina (2 µg/kg) e do índice simpato-vagal (ISV) avaliado após o duplo-bloqueio com metilatropina (4 mg/kg) e atenolol (8 mg/kg). Os resultados obtidos para as dosagens sanguíneas das ratas grávidas de T₃ (2,88±0,09 pg/ml, n=4 vs 0,84±0,11 pg/ml, n=8) e T₄ (1,57±0,044 ng/ml, n=4 vs 0,13±0,035 ng/ml, n=8) apresentaram reduções nos níveis hormonais destes animais. Os valores de peso corporal (363,4±19,2 g, n=7 vs 300,0±6,0 g, n=10), PAM (108,7±7,6 mmHg, n=7 vs 86,5±4,6 mmHg, n=10), PAD (90,50±6,2 mmHg, n=7 vs 73,90±4,1 mmHg, n=10), ISV (1,21±0,04 bpm, n=4 vs 0,98±0,06 bpm, n=5) e sensibilidade barorreflexa (1,04±0,23 ms/mmHg, n=6 vs 0,48±0,06 ms/mmHg, n=7) foram reduzidos. Já os valores de PAS (131,2±8,5 mmHg, n=7 vs 111,6±4,7 mmHg, n=10), FC (370,7±12,4 bpm, n=7 vs 379,9±15,4 bpm, n=10) e FCIM (305,3±9,1 bpm, n=6 vs 323,4±24,2 bpm, n=6) não apresentaram diferenças. Em conjunto, nossos resultados são compatíveis com a literatura, onde trabalhos recentes evidenciaram alterações hemodinâmicas como a redução de PAM e PAD, assim como o comprometimento inotrópico do coração. Em conclusão, encontramos reduções de pressão arterial associadas a redução no balanço simpato-vagal destes animais, inotropismo cardíaco comprometido, assim como alterações regulatórias da pressão arterial quando ativado o barorreflexo.

Palavras-chave: hipotireoidismo gestacional, alterações hemodinâmicas, pressão arterial.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Hemodinâmica e Controle da Pressão Arterial (PA)	01
1.2 Hormônios Tireoidianos (HT)	04
1.3 Sistema Cardiovascular, Hormônios Tireoidianos e Hipotireoidismo	08
1.4 Hipotireoidismo gestacional	10
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo Geral	16
3.2 Objetivos Específicos	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1 Animais	17
4.2 Indução do Hipotireoidismo	17
4.3 Estudo das variáveis cardiovasculares	17
4.3.1 Procedimento cirúrgico	18
4.3.2 Registro da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC).....	18
4.4 Protocolo experimental	20
4.5 Avaliação tônica do sistema nervoso autônomo	20
4.6 Avaliação da sensibilidade do controle barorreflexo.....	21
4.7 Análise estatística	22
5.RESULTADOS	23
5.1 Valores das dosagens de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) das fêmeas grávidas	23
5.2 Peso corporal	24
5.3 Respostas hemodinâmicas	25
5.4 Frequência cardíaca intrínseca (FCI) e Índice Simpato-Vagal (ISV).....	26
5.5 Sensibilidade do barorreflexo	24
6. DISCUSSÃO	29
7. CONCLUSÕES	33
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	41

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hemodinâmica e Controle da Pressão Arterial (PA)

A pressão arterial (PA) é definida como a força que o sangue exerce nas paredes dos vasos a cada ciclo cardíaco. Dessa forma, existe um sincronismo extremamente elegante com as fases do ciclo (sístole e diástole). A necessidade de uma manutenção dos níveis basais da PA é essencial para uma manutenção dos níveis de perfusão dos tecidos, garantindo assim uma entrega de oxigênio compatíveis com os níveis metabólicos. Esse equilíbrio constante é conhecido como homeostase cardíaca, esta, pode ser ameaçada por diversos fatores externos, como por exemplo, mudanças posturais que alteram o retorno venoso ou atividades físicas intensas que induzem vasodilatação. Essas alterações ao induzirem hipotensão, geram baixa perfusão tecidual, e por isso, necessitam de compensação imediata (DAMPNEY et al., 2002). Sendo dependente de fatores físicos, é resultante do débito cardíaco ($DC = \text{ml/min}$) e da resistência vascular periférica (RVP) (IRIGOYEN et al., 2005).

A PA e o volume sanguíneo possuem mecanismos de regulação para que a perfusão tecidual seja a ideal para a homeostase. A natureza da PA é pulsátil e, portanto, possui sempre um nível máximo e um nível mínimo presentes em sua oscilação, de acordo com o ciclo cardíaco. O nível máximo, denominado de pressão sistólica (PAS) ocorre na sístole cardíaca, que tem seu início quando as valvas atrioventriculares se fecham e seu final quando as valvas aórtica e pulmonar se fecham. Esta fase, chamada de contração isovolumétrica, caracteriza-se principalmente por se dar a contração ventricular para ejeção de sangue do coração. Já o nível mínimo, chamado de depressão arterial diastólica (PAD), ocorre no período de diástole cardíaca, iniciada no fechamento das valvas semilunares (mitral e tricúspide) e finalizada com a contração atrial (BERNE et al., 2008).

A PAS depende de 4 fatores: 1) contratilidade intrínseca do músculo cardíaco; 2) grau de estiramento das fibras miocárdicas (princípio de Frank-Starling) e volume de sangue presente no ventrículo esquerdo; 3) resistência para ejeção do sangue; e 4) frequência de batimentos (AYRES, 2013). A PAD depende diretamente da resistência periférica e elasticidade dos vasos. Além destes fatores, ainda depende do volume de sangue presente no ventrículo no fim da diástole (volume diastólico final), para determinação da pré-carga (estiramento das fibras musculares cardíacas) (AYRES, 2013).

O controle da PA se deve à diversos mecanismos a curto e longo prazo, que podem tanto exercer funções diretamente sob a PA quanto funções que regulam os fatores que a influenciam, como o débito cardíaco(DOLLERY, 1977). Dessa forma, substâncias como hormônios e neurotransmissores influenciam diretamente a PA e mecanismos barorreflexo e quimiorreflexo que regulam o tônus vascular, a volemia e o débito cardíaco, influenciam indiretamente(IRIGOYEN et al., 2005). O barorreflexo, reflexo cardiopulmonar e o quimiorreflexo são os responsáveis pelas correções na PA, volume sanguíneo ou composições químicas e níveis de oxigênio e pH(VASQUEZ et al., 1997).

O barorreflexo consiste em um mecanismo de feedback negativo que é ativo a partir de flutuações na pressão sanguínea. Nos mamíferos, as áreas do barorreflexo arterial sistêmico derivam do arco aórtico, tendo receptores presentes nas seguintes regiões: nas origens da artéria braquiocefálica e na artéria subclávia esquerda, no arco aórtico; na bifurcação da artéria braquiocefálica com as artéria carótida direita e subclávia direita; no seio carotídeo; ao longo das artérias carótidas (direita e esquerda); nas duas artérias carótidas na origem da artéria tireóidea superior(KIRCHHEIM, 1976).

Os barorreceptores, na verdade, são mecanorreceptores que captam distensões vasculares e não a pressão sanguínea propriamente dita. A regulação realizada por esse mecanismo é de extrema necessidade para garantir a perfusão tecidual e oxigenação ótima (TAYLOR et al., 2014). A sensibilidade barorreflexa reduzida é associada ao aumento da mortalidade pós infarto do miocárdio(LA ROVERE et al., 2009) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica(LA ROVERE, M. T. et al., 2001). Ademais, evidências sugerem há elevação dos riscos de acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos (AVEh) e isquêmicos (AVEi) quando a função barorreflexa está deprimida (TAYLOR et al., 2014). Alguns estudos sobre a função barorreceptora podem ser conflitantes entre ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e ratos jovens normotensos. Segundo Morrison e cols (1982), não há diferenças significativas na função barorreceptora entre SHR e ratos normotensos, contudo, de acordo com Lundin e cols, 1983, animais espontaneamente hipertensos demonstraram uma função barorreflexa reduzida, em relação a animais normotensos de mesma idade.

As fibras aferentes barorreceptoras terminam e sinalizam ao Trato do Núcleo Solitário (NTS) alterações da PA, excitando os neurônios ali presentes via sinapses glutamatérgicas. Os neurônios do NTS, por sua vez, captam as informações sinalizadas pelos barorreceptores e as projetam (também via sinapse glutamatérgica) para as partes caudal (CVLM) e rostral (RVLM) da medula oblonga do tronco encefálico. Do CVLM partem neurônios inibitórios

e da variabilidade da frequência cardíaca na mortalidade cardíaca pós infarto do miocárdio, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares (LA ROVERE et al., 1998).

Dessa forma, diagnósticos e intervenções no sentido de melhorar a sensibilidade do barorreflexo e/ou a participação do parassimpático cardíaco no controle da pressão arterial e da frequência cardíaca tem sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares. Exemplos desses tipos, podem ser a avaliação do componente autonômico cardíaco (índice simpato-vagal) e exercício físico respectivamente.

1.2 Hormônios Tireoidianos (HT)

De acordo com a literatura clássica (AYRES, 2013), a primeira glândula endócrina a ser formada no embrião é a Tireoide, na terceira semana de vida intra-uterina. Próximo a 10ª semana de gestação, há diferenciação de tecido para uma estrutura de aspecto folicular e este tecido começa a captar e organificar o Iodo. A glândula tireoide, nos vertebrados, possui uma estrutura folicular onde as células epiteliais formam um lumem, o qual é preenchido por coloide (HULBERT, 2000).

A principal iodotironina produzida é a 3,5,3',5'-tetraiodotironina (tiroxina ou T4), também chamado de pró-hormônio por ser uma forma “inativa” de hormônio tireoidiano. A forma ativa é chamada de 3,5,3'-triiodotironina (T3) e ainda há uma forma inativa de mesma, chamada de 3,3',5'-triiodotironina (T3 reverso ou rT3). Grandes quantidades de T4 é liberado pelo eixo para ser convertido periféricamente em T3, por ação de enzimas específicas, as desidases (Figura 2) (BERNE et al., 2008).

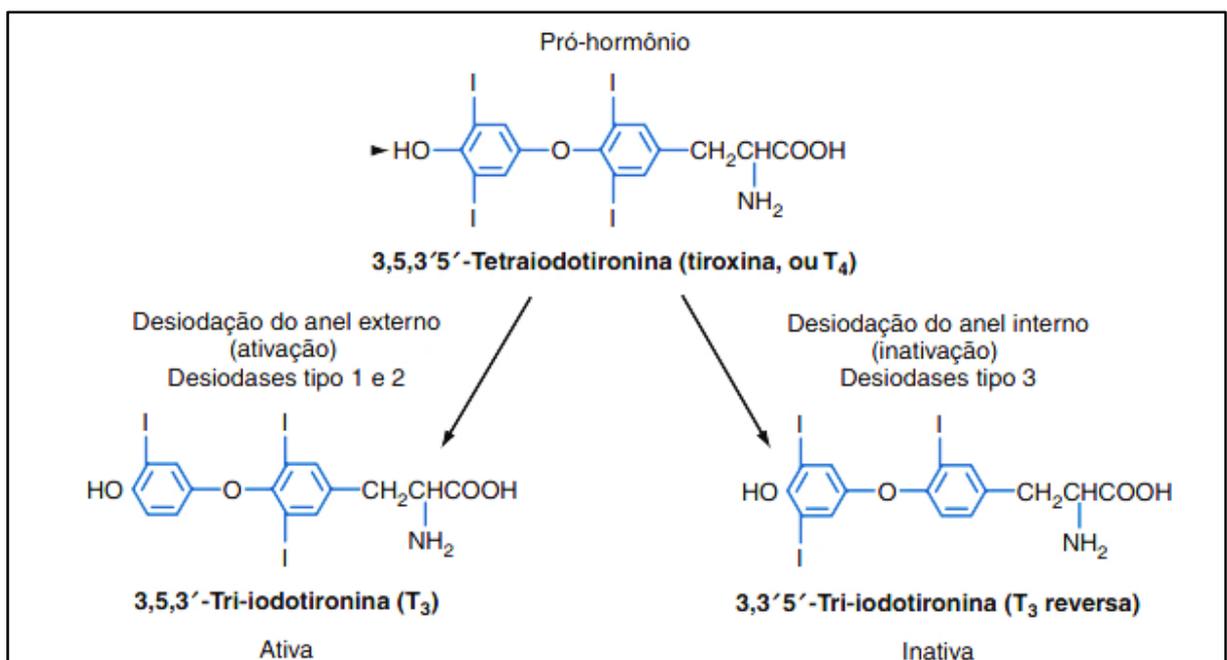


Figura 2. Estrutura das iodotironinas – T4, T3 e rT3 (BERNE et al., 2008).

O coloide é preenchido por tireoglobulinas (TG) que são iodadas pelas células epiteliais tireóideas. Já os produtos secretados pela glândula tireoide são as iodotironinas, que são hormônios formados pela junção de 2 moléculas de tirosinas iodadas (HULBERT, 2000). Para serem sintetizados, os HTs necessitam de precursores: iodeto (I) e tireoglobulina (TG). No retículo endoplasmático, a TG é produzida e armazenada na célula em forma de vesículas, ao mesmo passo em que o I é sequestrado da corrente sanguínea. Após sua entrada na célula, o I é transportado para o lumen (canal cloreto-iodeto não dependente de sódio - pendrina) e é imediatamente oxidado por ação de tireoperoxidasas (TPO) para iodo e ligado às moléculas de tirosina (Figura 3) (BERNE et al., 2008).

As moléculas de tirosina iodadas ainda estão acopladas às TGs. Quando iodadas, formam as moléculas de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). Quando MIT+DIT são ligados, é formado o hormônio T3 e quando DIT+DIT ocorre, é formado o hormônio T4 (Figura 4). O armazenamento dessa molécula no lumen é o que forma o coloide. Para serem excretados, dependem de um receptor chamado megalina, levando o composto a ser endocitado e sofrer degradação lisossomal. Após esse processo, T3 e T4 são secretados diretamente na corrente sanguínea e o iodeto proveniente de MIT e DIT é reciclado pela ação de uma enzima desiodase intratireóidea (Figura 3) (BERNE et al., 2008).

Apesar de T4 ser chamado de hormônio “inativo”, ele possui funções que independem de T3, por exemplo, estudos em pássaros demonstraram que o T4 se faz mais necessário do que T3 nos períodos reprodutivos. Porém, a maior gama de estudos publicados neste aspecto sobre os HTs baseiam-se em efeitos causados por T3 (HULBERT, 2000).

Os efeitos dos HTs no metabolismo e termogênese já estão bem elucidados na literatura e, antes dos ensaios hormonais atuais, a medição da Taxa Metabólica Basal (TMB) era o diagnóstico confiável para o funcionamento correto da tireoide. Em humanos, por exemplo, a TMB cai em 40% nos casos de tireoidectomia (DUBOIS, 1936). A atividade metabólica é extremamente sensível às concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos. Pequenas mudanças nas doses de reposição de T4 em pacientes crônicos, alteraram significativamente o gasto de energia de mesmos (AL-ADSANI et al., 1997).

Em ratos, diferentes amostras de tecidos de animais com diversos estados da glândula tireoide, demonstrou-se que estes tecidos possuíam variações na respiração celular *in vitro*, o que prova a influência destes hormônios no metabolismo (BARKER; KLITGAARD, 1952). Segundo estudos realizados por Harper e Brand, 1993, hepatócitos isolados de ratos hipotireóides possuíam um consumo reduzido de oxigênio em comparação aos controles eutireóides. Outros estudos demonstraram que, em hepatócitos de ratos, os potenciais de

membrana das mitocôndrias são elevados nos casos de ratos hipotireoideos e, em contrapartida, a taxa respiratória se comportava de forma inversa, sendo reduzida em ratos com hipotireoidismo (BOBYLEVA et al., 1998).

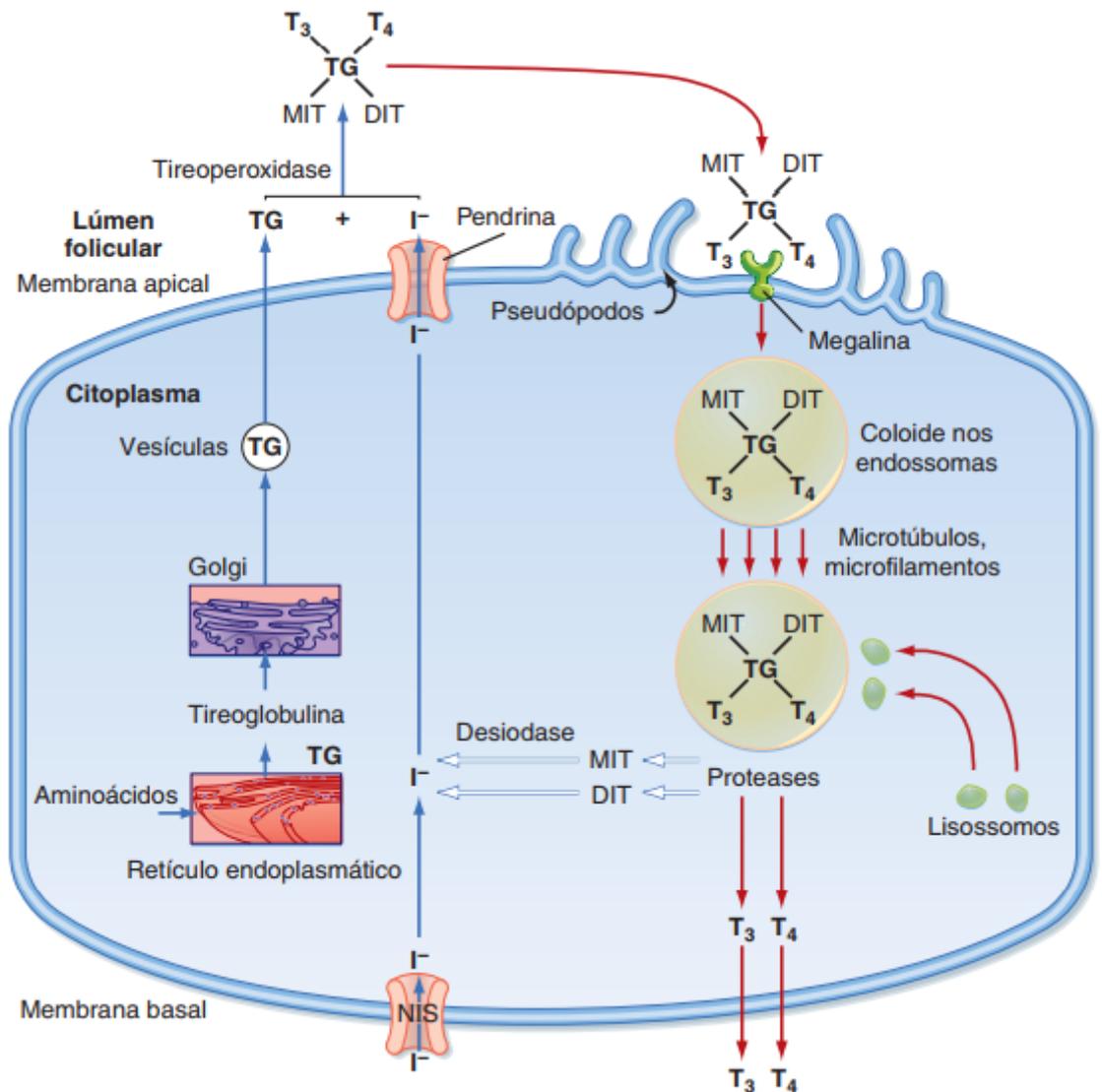


Figura 3. Síntese e secreção de hormônios tireoidianos. Esquematização da síntese dos hormônios tireoidianos, representada por setas azuis; da liberação destes hormônios, representada por setas vermelhas; e, da reciclagem do iodo proveniente das moléculas de MIT e DIT, representada por setas brancas (BERNE et al., 2008).

Os HTs ainda influenciam outros aspectos da fisiologia dos vertebrados: crescimento, através do aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH), por estimularem receptores nucleares; reprodução, apesar destes efeitos estarem poucos elucidados, entende-se que sejam por interações celulares; e defesa contra radicais livres, associado a efeitos diretos na fluidez da membrana celular (Figura 5) (HULBERT, 2000).

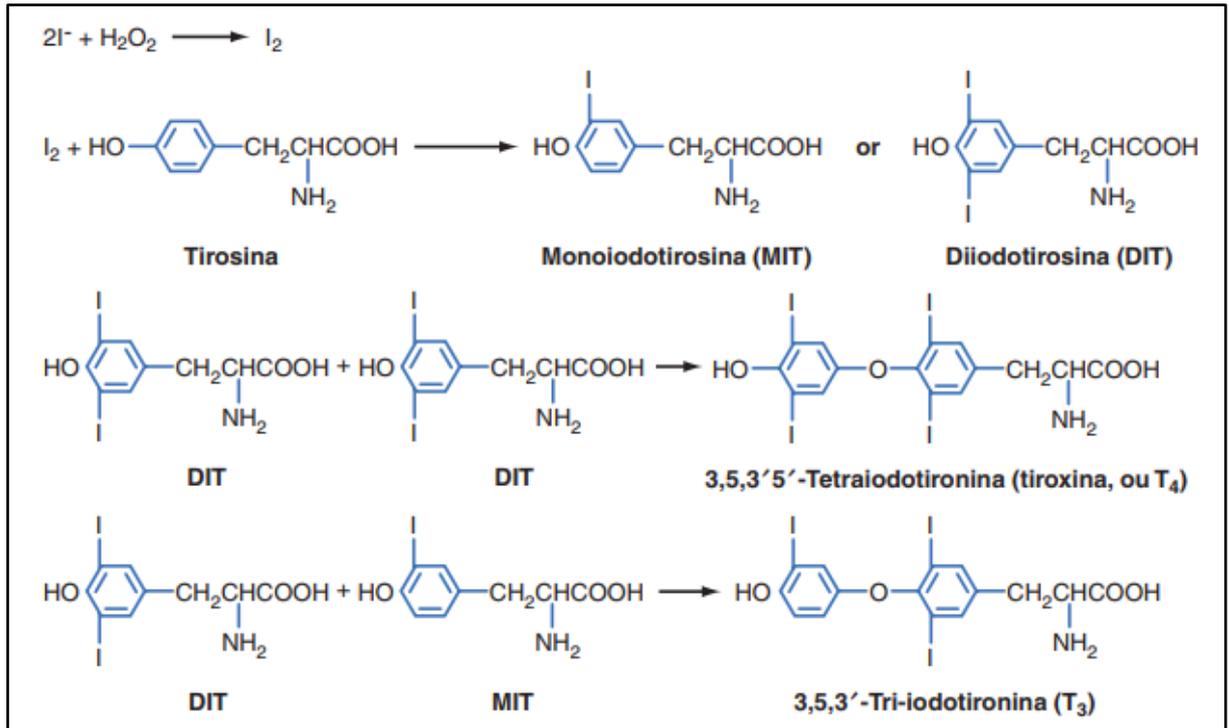


Figura 4. Formação de MIT, DIT, T₃ e T₄ (BERNE et al., 2008).

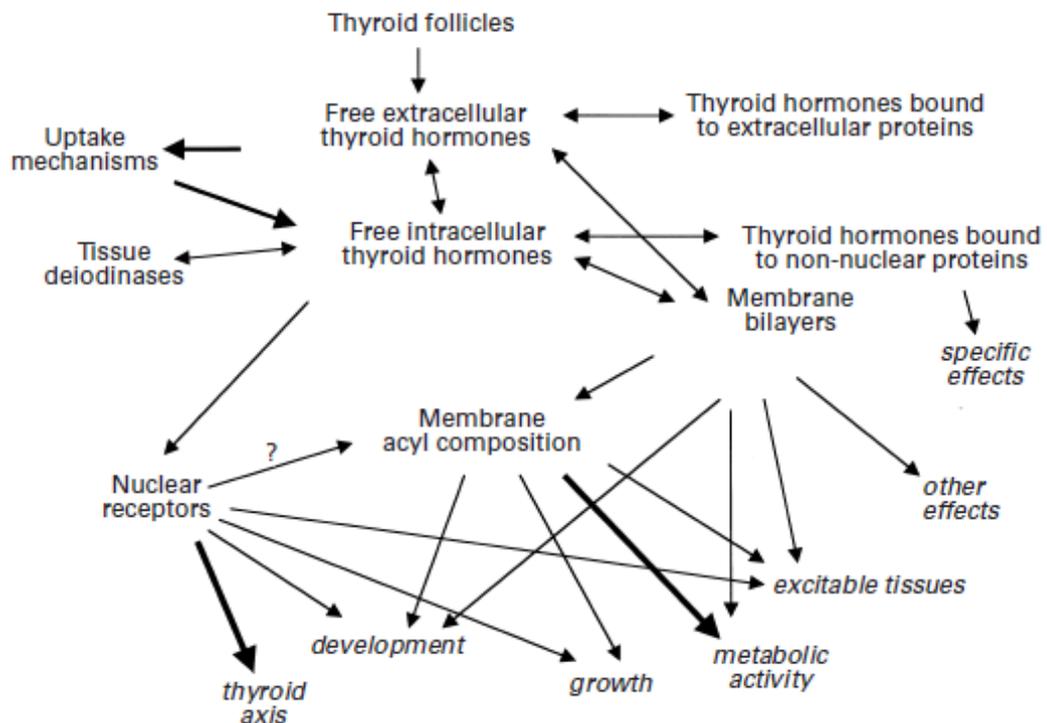


Figura 5. Esquematização dos caminhos que os hormônios tireoideanos podem percorrer até exercerem seus efeitos em vertebrados. As setas mais grossas indicam efeitos mais relevantes. Os efeitos promovidos estão em itálico e as setas mais grossas indicam efeitos mais relevantes (HULBERT, 2000).

1.3 Sistema Cardiovascular, Hormônios Tireoidianos e Hipotireoidismo

A correlação entre os hormônios da tireoide com o sistema cardiovascular foi elucidada a partir de estudos feitos sobre o hipertireoidismo, como por exemplo, a insuficiência cardíaca presente juntamente ao inchaço na área da glândula (PARRY, 1825). Receptores específicos para HTs (TR) estão localizados nos cardiomiócitos, principalmente a isoforma TR α , e pequenas alterações nos estados da tireoide, causam alterações cardíacas como, por exemplo, hipertrofia miocárdica fisiológica, assim como também podem causar condições patológicas (GRAIS; SOWERS, 2014).

O hormônio T3, “forma ativa” dos HTs e principal isoforma a exercer função no coração, produz seus efeitos ao se ligar a receptores nucleares e estimular a expressão gênica, influencia a sensibilidade do sistema simpático e leva a alterações hemodinâmicas na periferia, que resultam no aumento do enchimento das câmaras cardíacas e em mudanças na contração cardíaca (KAHALY; DILLMANN, 2005), aumenta a força e a velocidade da contração sistólica, aumenta a velocidade do relaxamento diastólico, reduz a resistência vascular periférica (através de mecanismos endotélio-dependentes e endotélio-independentes) e aumenta a angiogênese das arteríolas (PARK et al., 1997; GRAIS; SOWERS, 2014). Apesar das dosagens de TSH serem o padrão-ouro para diagnósticos de doenças da tireoide, quando T3 é dosado, é possível estabelecer uma relação entre as concentrações do hormônio com as concentrações plasmáticas do Peptídeo Natriurético Atrial (PNA) e disfunções cardíacas, como insuficiência cardíaca (DANZI; KLEIN, 2014).

A partir destes efeitos diretos e indiretos, algumas consequências patofisiológicas podem ser encontradas, como contratilidade ou relaxamento miocárdica alterada, alterações na pressão de pulso, redução do débito cardíaco, fração de ejeção diminuída, bradicardia e redução do volume diastólico final (KLEIN; OJAMAA, 2001). Enquanto o hipertireoidismo não traz efeitos significantes na pressão arterial média (PAM), o hipotireoidismo é associado ao aparecimento da hipertensão diastólica. O aumento da pressão diastólica é acompanhado de uma diminuição da pressão sistólica, possivelmente devido ao aumento da resistência vascular periférica. Assim, podemos acreditar que o hipotireoidismo promove uma hiperatividade do sistema nervoso simpático.

O hipotireoidismo é caracterizado por um estado clínico resultante de quantidades insuficientes de HT circulantes e necessários para uma função normal de todo o organismo e por níveis elevados do hormônio estimulante da tireoide (TSH). Pode se manifestar de uma forma primária, a qual é mais prevalente na população ou de uma forma central, decorrente

de doença hipotalâmica ou hipofisária(WOEBER, 2000). As manifestações cardíacas do hipotireoidismo são mais sutis, quando comparadas as do hipertireoidismo. As alterações clínicas são: fadiga, resistência baixa, colesterol plasmático alto, contratilidade cardíaca e relaxamento diastólico comprometidos e bradicardia. Já as alterações hemodinâmicas são o contrário das encontradas no hipertireoidismo, onde T3 afeta a termogênese tecidual, resistência vascular periférica, volume sanguíneo, contratilidade cardíaca, frequência cardíaca e débito cardíaco (Tabela 1) (DANZI; KLEIN, 2014).

O hipotireoidismo congênito é uma das principais causas de deficiência mental em humanos e os seus efeitos variam com a intensidade da deficiência de HT(GOODMAN; GILBERT, 2007). O cretinismo, sendo o quadro mais severo relacionado ao hipotireoidismo congênito, compreende sintomas como espasticidade, retardo mental severo, surdez, coordenação motora comprometida, hipotonia muscular, ataxias e distúrbios de aprendizado(DE ESCOBAR et al., 1987; BÜYÜKGEBİZ, 2013).

Physical examination	Hemodynamic changes	ECG/x-ray/ultrasound
Hypothyroidism		
Bradycardia	↓ Cardiac output	↑ QT interval
Weak pulse	↓ Stroke volume	↑ Conduction abnormalities
Hypertension	↓ Myocardial contractility	T-wave inversion
Faint heart sounds	↓ Blood volume	Atrioventricular block
Quiet precordial findings	↑ Diastolic blood pressure	Pericardial/pleural effusions
↓ Exercise tolerance	↑ Peripheral vascular resistance	Cardiac tamponade (rare)
Dyspnea on exertion	↑ Circulation time	Ascites
Congestive heart failure	Signs of peripheral vasoconstriction	
Ankle swelling		

Tabela 1. Efeitos cardiovasculares dos HTs (Adaptado deKAHALY, 2005).

As manifestações cardiovasculares mais comuns no hipotireoidismo são hipertensão diastólica e bradicardia sinusal (proveniente da disfunção do nodo sinusal) (Figura 6). Outros casos podem incluir bloqueio cardíaco, pericardite e tamponamento cardíaco (PATIL et al., 2011). No caso de hipotireoidismo crônico, há aumento do risco de aterosclerose associada a hipercolesterolemia e hipertensão. As manifestações mais raras são cardiomiopatias, fibrose endocárdica e alterações nas valvas cardíacas (GRAIS; SOWERS, 2014).

Alterações hemodinâmicas associadas ao hipotireoidismo são diferentes em humanos e ratos. Por exemplo, o hipotireoidismo não causa alterações significativas na pressão arterial média (PAM) de humanos, apesar de serem relatados alguns casos de hipertensão diastólica (LIU; MARTIN, 1990).Em pacientes com morte cerebral, a administração de T3 foi um dos primeiros modos de utilizar os HTs na terapêutica e foi descrito que a droga aprimorava a performance hemodinâmica e a recuperação dos órgãos (NOVITZKY et al., 1990).

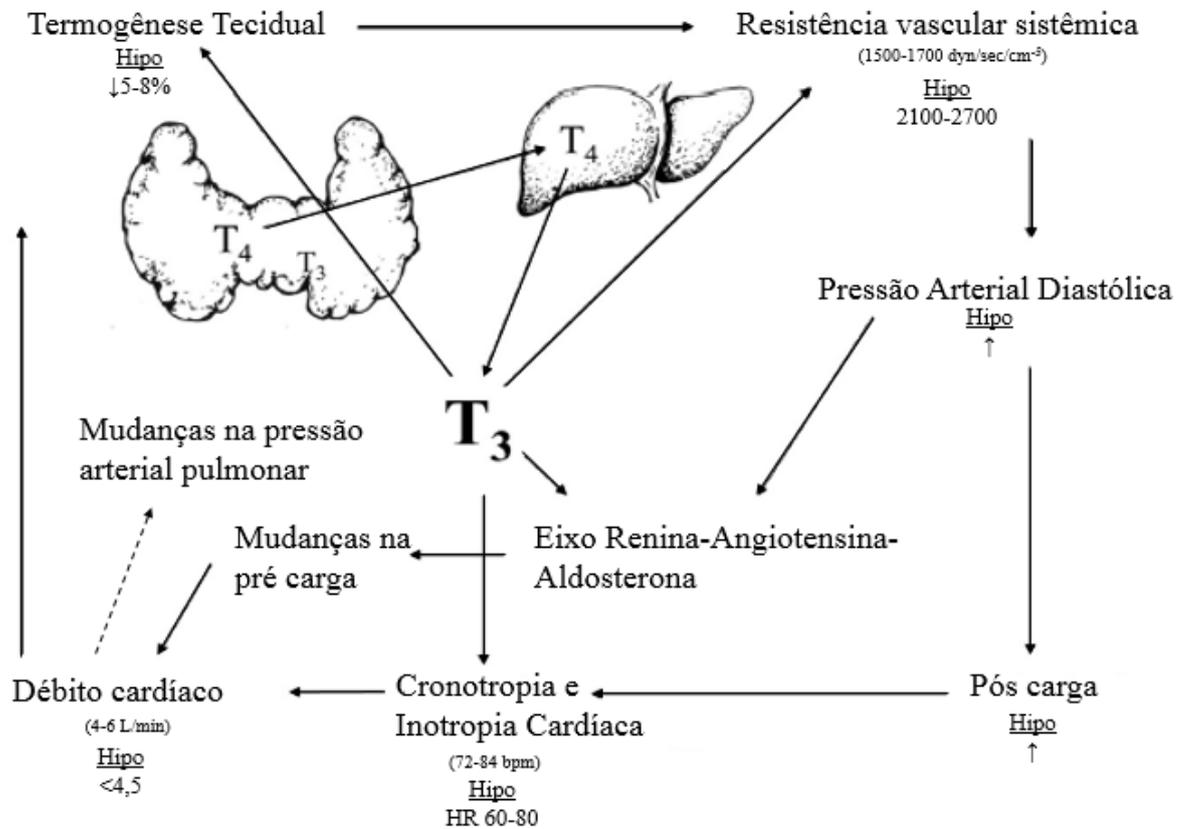


Figura 6. Efeitos dos HTs na hemodinâmica cardiovascular (Adaptado de DANZI; KLEIN, 2014).

1.4 Hipotireoidismo gestacional

A elevada incidência de doenças cardiovasculares é atribuída a diversos fatores, entretanto, fatores relacionados com o estilo de vida em associação com fatores genéticos hereditários são predominantes na determinação de futura instalação dessas doenças. Alterações metabólicas como o colesterol sérico elevado e a hipertensão arterial estão comprovadamente associadas ao desenvolvimento, por exemplo, das doenças coronárias. Contudo, mesmo combinando estes parâmetros biológicos com fatores inerentes ao estilo de vida, a capacidade preditiva de ocorrência de doença coronária é limitada. Para indivíduo considerado de baixo risco (não fumante, sem hipercolesterolemia, normotenso, sem sintomas prévios de doença coronária), a causa de morte mais frequente continua a ser a doença coronária (MCMILLEN, 2005).

Estudos sugeriram pela primeira vez que eventos intrauterinos poderiam ser também uma variável no aumento da incidência dessas doenças. Durante o período de rápido

crescimento, o desenvolvimento do embrião ou do feto está extremamente susceptível a influências de

alterações no ambiente materno. Estímulos ambientais adversos podem perturbar os processos de proliferação e diferenciação celulares levando a mudanças no curso normal da maturação de órgãos e tecidos. Como exemplos destes estímulos adversos estão: fatores nutricionais(MCMILLEN, 2005), agentes estressores psicológicos e fisiológicos(LAZINSKI, et al., 2008) e desequilíbrios na sinalização endócrina entre mãe e feto(SECKL, 2004; WEAVER et al., 2004)além de exposição materna a substâncias químicas tóxicas, estilo de vida e intervenções médicas durante a gravidez(PADMANABHAN, et al., 2016).

O desenvolvimento envolve uma formação bem ordenada de estruturas-chave, portanto, as respostas adaptativas geralmente resultam em alterações irreversíveis na estrutura e função de tecidos (como tipos celulares, número de células e unidades funcionais alteradas), o que pode ser comprovado na vida adulta, resultando em maior susceptibilidade a doenças(GLUCKMAN; HANSON, 2004; LANGLEY-EVANS, 2006; NIJLAND, et al., 2008).Este conceito foi chamado de *programming fetal* e ganhou força na década de 90(BARKER, 1993).

Segundo LAU e cols (2011), modelos animais têm confirmado achados epidemiológicos humanos e proporcionado uma visão sobre prováveis mecanismos de programação incluindo desenvolvimento alterado de órgãos, alterações na cascata de sinalização celular e modificações epigenéticas (isto é, controle da expressão de genes sem modificação da sequência de DNA).

Estudos analisando o estado da hiperglicemia durante a fase gestacional, demonstrou que a longo prazo, consequências importantes são observadas para a prole, como o aumento da incidência de doenças cardiovasculares como hipertensão, disfunções de barorreflexo e hiper-ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)(WICHI et al., 2005). Como hipóteses, acredita-se que essas alterações poderão repercutir em outros sistemas, como o renal, visto que o SRAA se faz necessário durante o desenvolvimento renal, devido ao fato de que seus componentes estão expressos na vida embrionária(GOMEZ et al., 1989, 1993). Portanto, interferências nas atividades regulares deste sistema, como a administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) durante a gestação e/ou amamentação, podem resultar em alterações nas expressões de receptores dos tipos AT1 e AT2 e anormalidades nas estrutura e função renais (FRIBERG et al., 1994;MCCAUSLAND, J., 1994; BALBI, et al., 2004;COIMBRA et al., 2012).

Ainda no contexto de doenças programadas na vida intrauterina, a obesidade durante a gravidez está implicada em um papel patogênico no fenótipo obeso da prole. Estudos apontam que crianças nascidas de mães obesas tem 2 vezes mais chances de apresentarem o

mesmo fenótipo até os 2 anos de idade(WHITAKER, 2004) e adolescentes nascidos de mães obesas e diabéticas são 2 vezes mais propensos a desenvolverem síndrome metabólica(BONEY et al., 2005). Uma forte correlação existe entre o índice de massa corporal (IMC) das mães e o IMC da prole na vida adulta(PARSONS et al., 2001; VILLAMOR; CNATTINGIUS, 2006). O estresse oxidativo tem um papel importante nas alterações induzidas por lipotoxicidade na função cardiovascular. A obesidade está associada a estresse oxidativo e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO)(REN; KELLEY, 2009; REN et al., 2010), que podem resultar de um acúmulo intracelular de triglicerídeos. De fato, a análise proteômica de placenta revela expressão diferencial de proteínas responsáveis por estresse oxidativo, inflamação, coagulação e apoptose em mulheres grávidas obesas(OLIVA et al., 2012).

Em 1912, a primeira demonstração de como os hormônios tireoidianos influenciam o desenvolvimento dos vertebrados, foi realizada por Gudernatsch em um experimento que girinos eram alimentados com tecido tireoideo dissecado de cavalos e, no fim, estes girinos setornavam sapos precocemente. O hipotireoidismo é caracterizado por um estado clínico resultante de quantidades insuficientes de HT circulantes e necessários para uma função normal de todo o organismo. Pode se manifestar de uma forma primária, a qual é mais prevalente na população ou de uma forma central, decorrente de doença hipotalâmica ou hipofisária (WOEBER, 2000).

Durante o período gestacional, pode-se dizer que as alterações da tireoide ocorrem em 3 sequências de eventos diferentes: 1) inicia-se na primeira metade da gestação e se prolonga até o término: há elevação dos níveis de T3 e T4 devido à produção elevada de estrógenos e consequente aumento de uma das proteínas transportadoras dos HTs (globulina transportadora de tiroxina – TBG); 2) ocorre durante o primeiro trimestre: os níveis elevados da gonadotrofina coriônica (hCG) estimulam diretamente a tireoide materna elevando-se os níveis de T3 e T4 e, por feedback negativo, os níveis de TSH (hormônio estimulante da tireoide) caem; 3) inicia-se na segunda metade da gestação e é relacionada às alterações do metabolismo periférico dos HTs maternos: a deiodinase tipo I não sofre alterações na gravidez, a deiodinase tipo II é expressa na placenta e sua atividade é um mecanismo homeostático para a produção de T3 localmente quando os níveis de T4 se encontram baixos. E a deiodinase III (que também é expressa na placenta e possui alta atividade durante a vida fetal), pode ser a responsável por baixas concentrações de T3 e altas concentrações de T3 reverso(GLINOER, 1999).

O controle da deficiência de iodo é a principal prevenção de danos neurológicos ao feto, no mundo todo. Crianças cuja mãe apresentou deficiência severa dos HTs durante a gestação, podem desenvolver cretinismo, comprometimento intelectual, surdez e rigidez motora (ALEXANDER et al., 2017). Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (2014), as quantidades a serem ingeridas de iodo variam de acordo com a idade e a necessidade do indivíduo. Gestantes e lactantes necessitam de uma ingestão diária de 200-300ug, enquanto que um adulto necessita de 150ug/dia e este aumento pode ser consequência do aumento da produção dos hormônios e transferência de iodo para o feto, até a 20ª semana de gestação.

O hipotireoidismo materno descompensado pode trazer consequências graves para a gestante, como hipertensão, pré-eclampsia, anemia, hemorragia pós-parto, disfunção cardíaca ventricular, aborto espontâneo, morte fetal ou ao nascimento, baixo peso ao nascer e, possivelmente desenvolvimento cerebral anormal da criança (HADDOW et al., 1999; ALMEIDA et al., 2007), tendo em vista que os hormônios tireoidianos da mãe são essenciais para o feto, até que sua própria glândula seja totalmente funcional (SANTISTEBAN; BERNAL, 2005). Alguns estudos trazem que transportadores e receptores dos hormônios tireoidianos são expressos em células trofoblásticas e suas concentrações ideais são necessárias para assegurar uma placentação adequada, tendo em vista que a placenta garante nutrição fetal, troca de gases e excreção de subprodutos (BARBER et al., 2005; AGHAJANOVA et al., 2011; CARTER, 2012; GUTTMACHER; MADDOX; SPONG, 2014)

O aparecimento da tireóide em ratos acontece por volta do nono dia embrionário (DE-9), quando a glândula já concentra tireoglobulina e é capaz de realizar a captação de iodeto. A detecção hormonal tireoidiana no embrião de rato acontece já em DE-9, com níveis diferentes de Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4), sendo T3 o mais abundante, e, até esse momento, a fonte hormonal do embrião é materna. Estudos demonstraram que mesmo pequenas deficiências de iodo materno são capazes de diminuir os níveis de T4 do feto (KLEIN; OJAMAA, 2001), evidenciando que os níveis sorológicos normais maternos de T4 são fundamentais para a manutenção dos níveis adequados deste hormônio no embrião e uma adequada conversão local em T3. Os níveis totais de T3 e T4 aumentam significativamente de DE-18 até o nascimento, pela maturação da glândula tireóide. Após o nascimento, os níveis plasmáticos de T4 sobem de forma acentuada até atingirem um pico no décimo sétimo dia pós-natal (DPN-17), seguidos por uma elevação, em paralelo, dos níveis de T3, que irão atingir seu pico em DPN-28. Os níveis totais de T3, que serão padrão

em ratos adultos, são alcançados em DPN-40(FISHER et al., 1977; WALKER et al., 1980; FISHER e KLEIN, 1981;)

A deficiência experimental dos HT pode ser obtida pela tireoidectomia materna seguida por um tratamento com drogas antitiroideanas, ou também mantendo-se as ratas grávidas sob a ação de agentes antitiroideos, como 2mercapto-1-metimazol ou 6-propil-2-tiouracil (PTU), durante o período de alta na concentração de receptores nucleares, que nos fetos de ratos corresponde ao último quarto da gestação, e depois do nascimento, durante a amamentação(SALA-ROCA et al., 2002; ZAMONER; PESSOA-PUREUR, 2011; ARGUMEDO et al., 2012).

As drogas antitiroideanas disponíveis (PTU e metimazol) pertencem à classe das tionamidas e têm sido utilizadas no tratamento do hipertireoidismo decorrente da doença de Graves há muitos anos. Ambos possuem mecanismos que inibem a produção de T3 e T4 pelas células foliculares. O metimazol inibe a tireoperoxidase, que atua impedindo a oxidação central do iodeto e, desta forma, a incorporação do iodo à tireoglobulina (ABUID; LARSEN, 1974),inibindo diretamente a síntese de T4 e, conseqüentemente a de T3 (Mookadamet al., 2004). O PTU, por sua vez, além de inibir a produção direta destes hormônios, possui um segundo mecanismo que, se administrado em doses mais altas, inibe a conversão de T4 para T3 nos tecidos periféricos (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2001).

2. JUSTIFICATIVA

O hipotireoidismo gestacional apresenta considerável prevalência e já está devidamente documentado que a redução de hormônios tireoidianos durante a gestação gera repercussões importantes, principalmente na maturação dos sistemas fisiológicos durante a vida pós-natal. Inúmeros estudos têm investigado a influência do hipotireoidismo experimental sobre o comportamento materno e suas repercussões na prole. Repercussões estas, focadas sobre o comportamento ingestivo, perfil metabólico e até mesmo sobre a regulação sensorial nociceptiva.

Sabendo da importância do hormônio tireoidiano sobre o funcionamento do sistema cardiovascular, principalmente durante a fase gestacional, esse estudo se justifica devido à ausência de evidências que demonstram alterações hemodinâmicas em proles de ratas com hipotireoidismo durante a fase gestacional.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar as respostas cardiovasculares /hemodinâmicas em prole adulta de ratas submetidas ao hipotireoidismo na fase gestacional.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar os efeitos do hipotireoidismo materno sobre:

- a. O peso corpóreo na prole adulta;
- b. Parâmetros basais da frequência cardíaca na prole adulta;
- c. Parâmetros hemodinâmicos basais (pressão arterial média, sistólica e diastólica) na prole adulta;
- d. Atividade intrínseca e extrínseca do controle autonômico cardíaco tônico:
 - a. Frequência cardíaca intrínseca;
 - b. Balanço autonômico simpático / parassimpático;
- e. Atividade do controle reflexo cardíaco:
 - a. Sensibilidade da bradicardia reflexa à administração endovenosa de fenilefrina.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Foram utilizados para acasalamento 20 ratas *Wistar* de aproximadamente 180g e 10 ratos *Wistar* de 300g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Esses animais foram alocados no Depositário de Animais da Área de Ciências Fisiológicas (ARFIS) em caixas e separados por sexo, temperatura controlada e ciclo claro/escuro normais. As fêmeas foram colocadas nas caixas dos machos, no final de cada tarde, numa proporção de 2 a 3 fêmeas para cada macho. No dia seguinte pela manhã, as fêmeas foram recolocadas em suas caixas originais e submetidas ao esfregaço vaginal para a constatação de uma possível gravidez, pela presença de espermatozoides. As ratas grávidas foram separadas em caixas individuais e seus filhotes machos divididos nos seguintes grupos:

- a. Grupo Controle (CONT) – Filhotes machos de 90 dias (n=8) de mães que a partir do 8º dia da fase gestacional, foi ofertado ração e água *ad libitum* até o período de desmame, cerca de 21 dias após a gestação.
- b. Grupo Experimental (HIPO) – Filhotes machos de 90 dias (n=10) de mães que a partir do 8º dia da fase gestacional foi ofertado metimazol 0,02% na água de beber até o período de desmame, cerca de 21 dias após a gestação.

Todos os procedimentos metodológicos foram aprovados pela comissão de ética e utilização de animais (CEUA) da Universidade Federal de Uberlândia e está protocolado com o número 108/16.

4.2 Indução do Hipotireoidismo

Para indução do hipotireoidismo materno foi utilizada uma solução de metimazol 0,02% (diluído na água de beber). Aos 20 dias de gestação foram coletadas amostras de sangue das ratas de todos os grupos para dosagem de hormônios T3 e T4 para confirmação dos quadros eutireoideo das ratas (mães) do grupo controle e das ratas do grupo experimental. Foram por radioimunoensaio.

4.3 Estudo das variáveis cardiovasculares

4.3.1 Procedimento Cirúrgico

Os animais eram anestesiados com tiopental sódico (40mg/kg, i.v.) após indução com halotano (2%) em O₂ 100%. A artéria femoral e a veia femoral eram canulados para registro de pressão arterial, frequência cardíaca e infusão de drogas, respectivamente. Em seguida, era realizada uma traqueostomia a fim de reduzir a resistência das vias aéreas e para suporte de oxigênio quando necessário.

Para a confecção das cânulas eram utilizados tubos de polietileno PE-50 (diâmetro interno de 0,05mm) soldados ao tubo de polietileno PE-10 (diâmetro interno de 0,01mm). Antes do implante, o interior das cânulas era lavado e preenchido com heparina sódica 50UI/ml e solução fisiológica e inseridas na artéria e veia femorais para registro da pressão arterial, frequência cardíaca (cânula arterial) e administração de drogas (cânula venosa), respectivamente. As cânulas eram introduzidas através de uma pequena incisão inguinal (esquerda ou direita) em direção ao feixe vaso-nervoso. Já as extremidades de menor calibre das cânulas (PE-10) eram introduzidas na luz da artéria e veia femorais (Figuras 7 e 8).

Ao final destes procedimentos os animais eram deixados em decúbito dorsal sob uma mesa térmica e a temperatura retal era mantida entre 36 e 37 °C.

4.3.2 Registro da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Antes de iniciar o registro de pressão arterial, era administrada salina heparinizada (50UI/ml) na cânula implantada na artéria femoral com intuito de impedir a formação de coágulos durante o experimento. Em seguida, a cânula arterial foi conectada a um transdutor de pressão (mecano-elétrico), o qual estava acoplado ao amplificador BP100 (*Ad Instruments*) e ao sistema de digitalização computadorizado de registro Power Lab / 8 canais (*Ad Instruments*). A aquisição dos dados foi obtida por meio de software correspondente ao sistema de registro (Lab Chart v 8.0).

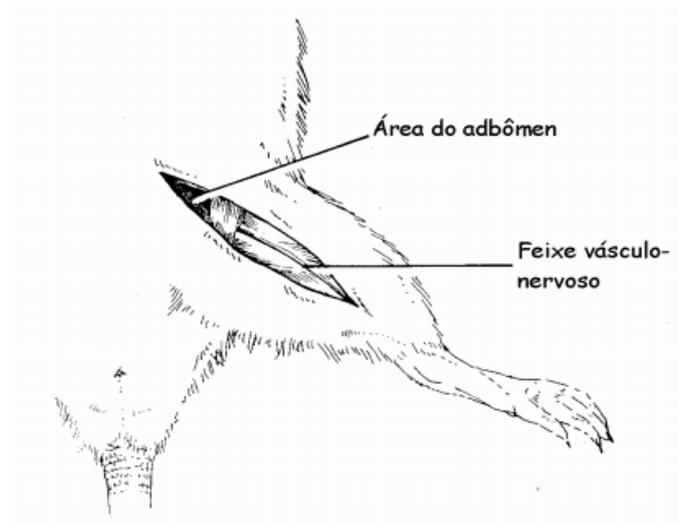


Figura 7. Sítio de dissecção para a cateterização da artéria e veia femorais (Desenho de S. Lacchini).

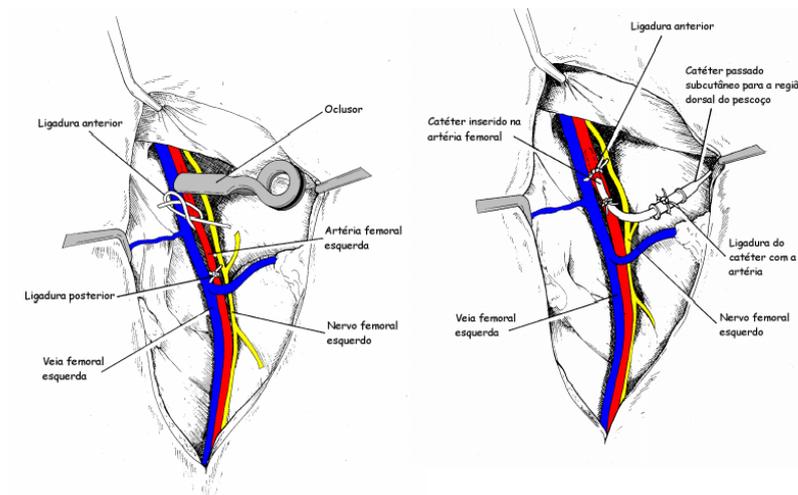


Figura 8. Isolamento da artéria e veia femorais e inserção do cateter (Desenho de S. Lacchini).

Eram registrados simultaneamente a pressão arterial pulsátil (PAP), a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC). A FC foi obtida através de biotacômetro, a partir dos sinais gerados pela PAP. A PAM foi obtida por amortecimento eletrônico (filtro passa baixa) a partir do sinal da PAP. Utilizando o sinal da PAP também foi derivado o cálculo da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em tempo real. Para tal, utilizamos como forma de cálculo o pico máximo e mínimo respectivamente do sinal da PAP. Os sinais capturados tiveram uma frequência amostral de 1000 Hz.

4.4 Protocolo experimental

Para a sequência experimental e coleta dos dados utilizamos a seguinte linha temporal de procedimentos (figura 9). Após o término do procedimento cirúrgico foi realizado um período basal para estabilização dos parâmetros hemodinâmicos de 30 minutos. Após esse período foi iniciado os testes reflexo e tônico do sistema nervoso autônomo.

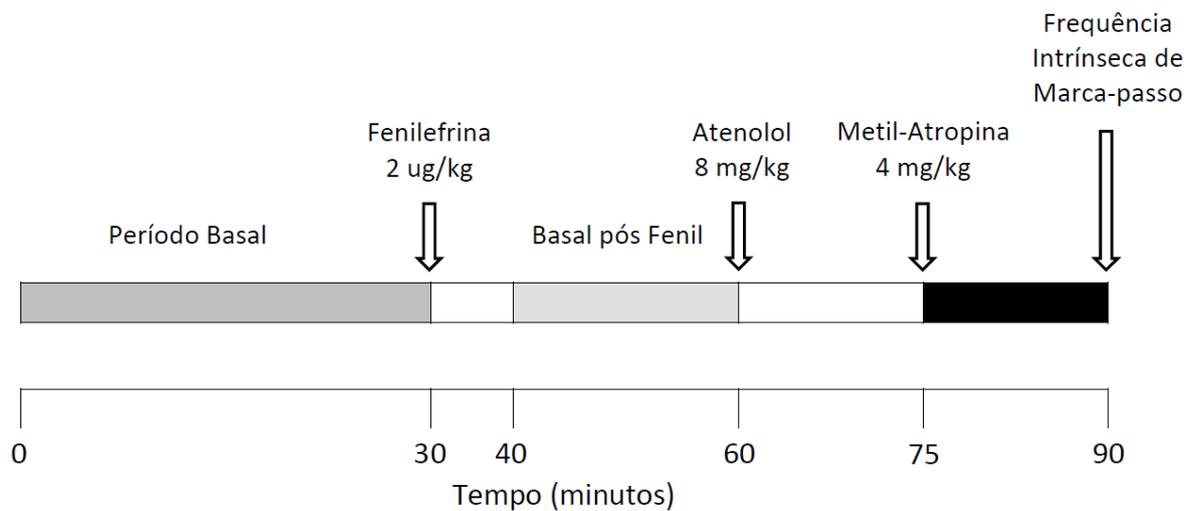


Figura 9. Sequência temporal dos procedimentos experimentais realizado com cada animal dos grupos estudados.

4.4 5Protocolo Experimental

4.4.1 Avaliação do tônus vagal

autônomoasimpatoISVsatenolol(8 O tônus vagal e simpático será avaliado pela determinação das alterações da FC induzidas pela injeção intravenosa (i.v.) de metil-atropina((4 mg/kg)atenololfrequênciacardíaco(GAVA et al., 1995; ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004;). frequênciiaa(NEGRÃO et al., 1992)ISVFCFCIMISVISV(ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004).

ou metoprolol (5mg/Kg) (GAVA et al., 1995; SOUSA et al., 2009), respectivamente. A FC basal foi considerada como o valor de FC imediatamente antes da realização de qualquer dos bloqueios (parassimpático ou simpático). O efeito vagal será avaliado como a diferença entre a FC máxima após injeção de metilatropina e a FC basal. A avaliação do efeito

simpático será realizada através da diferença entre a FC basal e a FC mínima após injeção de metoprolol. O tônus vagal será calculado como a diferença entre a FC intrínseca e a FC mínima após o bloqueio com metoprolol, enquanto o tônus simpático calculado como a diferença entre a FC máxima após o bloqueio com metilatropina e a FC intrínseca. A FC intrínseca será avaliada após o duplo bloqueio (sistema nervoso simpático e parassimpático) com metilatropina e metoprolol (NEGRÃO et al., 1992).

4.6 A

1969, Smyth e cols., dFCN, período 30 frequência 2. PaPAM e FCe

FCPAM 10) FCIP (1). IPPAMHdfenilefrina, de acordo com a fórmula (2).

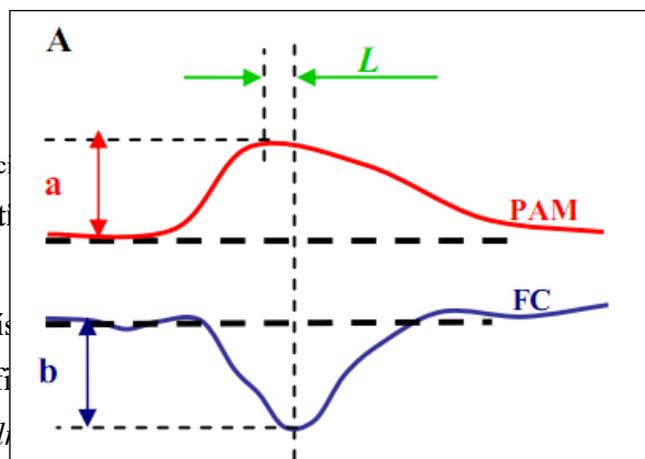
D(CAMPAGNOLE-SANTOS; DIZ; FERRARIO, 1988).

$$IP = 60000/FC \quad (1)$$

$$SENS. BARO. = \Delta IP / \Delta PAM \quad (2)$$

4.7 Análise Estatística

A análise estatística
Primeiramente, verificamos
o teste de Kolmogorov-Smirnov
dados foram aplicados



Version 5.00 (Trial).

normal utilizando-se
distribuição normal, os
dados foram aplicados

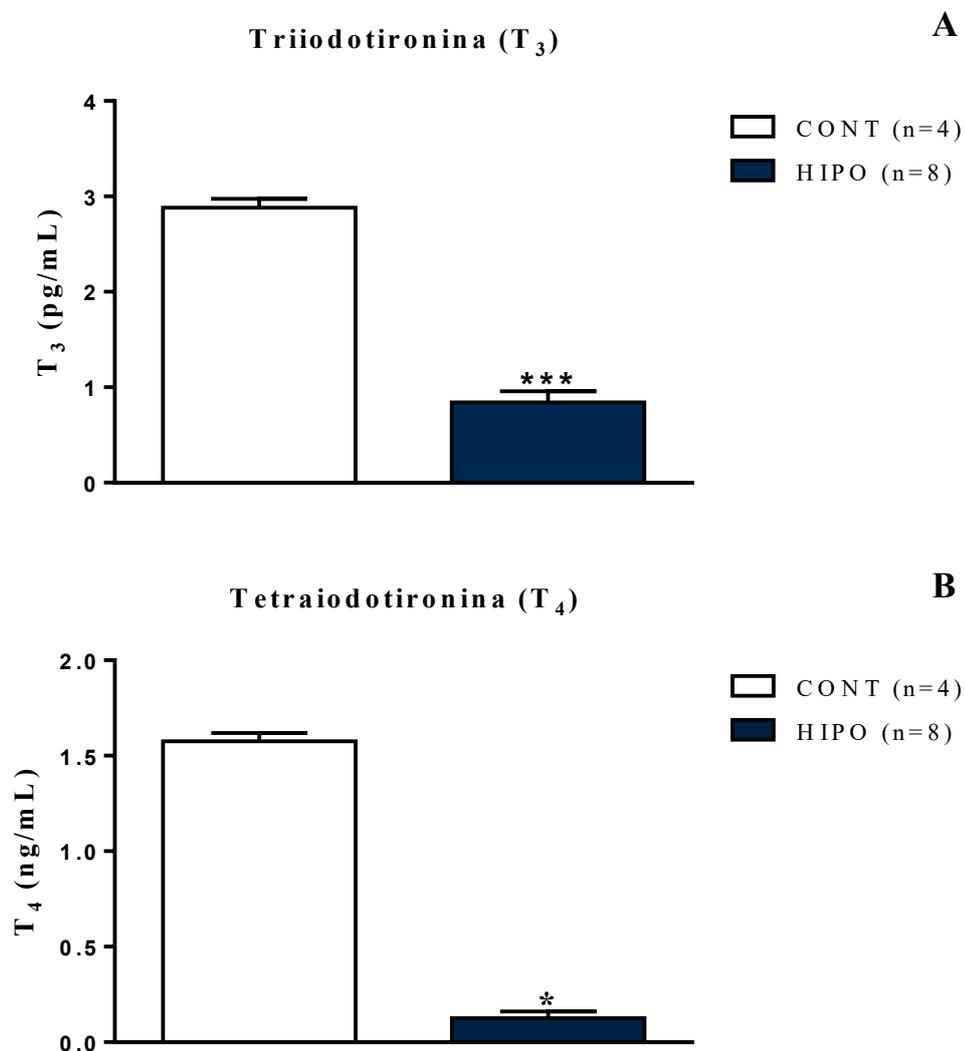
utilizados para análise com o teste t de variâncias e variância de duas vias

(Two-Way) aplicando posteriormente o pós-teste de Tukey. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média adotando-se o nível de significância de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Valores das dosagens detriiodotironina(T3) e tiroxina (T4) das fêmeas grávidas

para avaliar o efeito da indução farmacológica nas ratas gestantes com metimazol (dose) foi coletado sangue aos 20 dias de gestação para análise dos hormônios t3 e t4. os resultados apresentados na fig.11 demonstram que a concentração de t3 (p, n=4 vs pg/ml, n=8) e t4 (nvalores controle, n=4 vs ng/ml, n=8) nos animais tratados apresentaram concentrações menores quando comparado ao grupo controle. . (analisado em laboratório externo à universidade e os resultados das dosagens dos hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) **Figura 8.** Média \pm EPM das dosagens de T3 (A) e T4 (B) dos grupos controle e hipotireóideo.

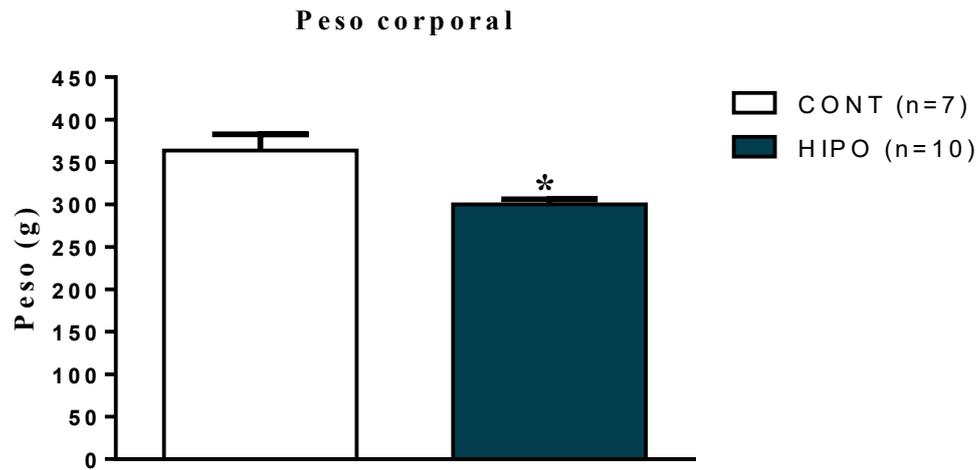


11Fonte: A autora, 2017. * $p < 0,05$ comparado ao controle.

*** $p < 0,001$ comparado ao controle. **A** $-2,88 \pm 0,09$ vs $0,84 \pm 0,11$
B $1,57 \pm 0,044$ vs $0,13 \pm 0,035$ **5.2**

5.2 Peso corporal

previamente aos estudos hemodinâmicos, todos os animais utilizados ou não, foram pesados aos 90 dias de vida. como podemos observar no gráfico da fig.12 os animais do grupo hipo apresentaram um peso corporal menor quando comparado ao grupo controle(g, n=7 g, n=10valores aqui).



Gráfico

1. Média \pm EPM do peso corporal de filhotes adultos dos grupos CONT e HIPO.

12Fonte: A autora, 2017. * $p < 0,05$ comparado ao controle.

5.3 Peso corporal– $363,4 \pm 19,2$ vs $300,0 \pm 6,0$.

5.4

5.5 Respostas hemodinâmicas

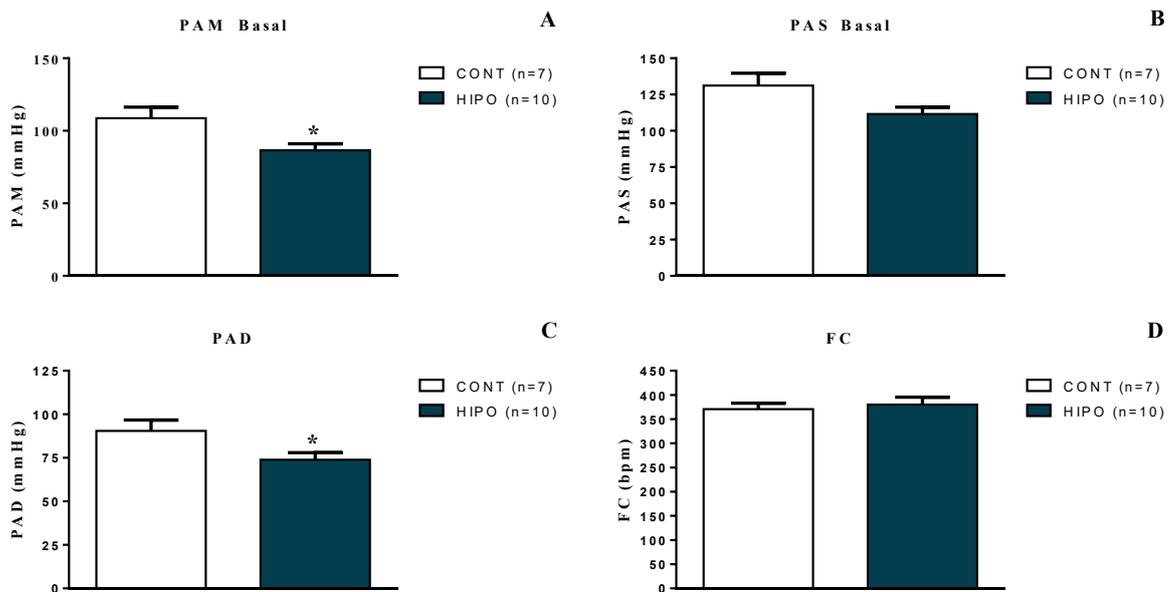
em animais anestesiados com ventilação espontânea, os valores de pressão arterial média (pam), frequência cardíaca (fc), pressão arterial sistólica (pas) e pressão arterial diastólica (pad), são apresentados na figura 13. podemos observar que no grupo hipoobserva-se redução da (mmHg, n=7 mmHg, n=10)pame (mmHg, n=7 mmHg, n=10)pad quando comparado ao grupo controle. diferentemente, não foi observado diferença na (bpm, n=7 bpm, n=10)fce pas(mmHg, n=7 mmHg n=10)valores aqui.

Tabela 2. Média \pm EPM dos valores basais de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) durante o protocolo experimental.

	N	PAM (mmHg)	FC (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
CONT	7	108,7 \pm 7,6	370,7 \pm 12,4	131,2 \pm 8,5	90,50 \pm 6,2
HIPO	10	86,5 \pm 4,6*	379,9 \pm 15,4	111,6 \pm 4,7	73,90 \pm 4,1*

Fonte: A autora, 2017. * $p < 0,05$ comparado ao controle.

Figura 9. Representações gráficas das médias \pm EPMs dos valores basais de pressão arterial média (PAM - A), pressão arterial sistólica (PAS - B), pressão arterial diastólica (PAD - C) e frequência cardíaca (FC - D).



3 0,02%. Fonte: A autora, 2017. * $p < 0,05$ comparado ao controle.

5.6 Frequência Cardíaca Intrínseca (FCI) e Índice Simpato-Vagal (ISV)

Com o objetivo que avaliar a frequência cardíaca intrínseca do marcapasso (FCIM) realizamos o duplo bloqueio com atenolol 8 mg/kg e metil-atropina 4 mg/kg). O gráfico da figura 140A mostra que a comparação entre os grupos CONT e HIPO mostrou-se elevada e não estatisticamente significativa.

intrínsecodemonstrando o índice simpato-vagal (ISV)erefe-re-se a razão entre a frequência cardíacabasal (FC) basal coletada imediatamente antes de qualquer administração de drogas que promovam bloqueio das vias simpáticas ou parassimpáticas e a frequência cardíaca intrínseca do marcapasso (FCIM). Este parâmetro representa o balançoentre a atividade simpática e vagal no controle da frequência cardíaca4HIPO, prevalecendo a atividade vagal,comparado e, na figura 10B, os valores estatisticamente significativos encontrados no grupo HIPO bpm, bpm,).

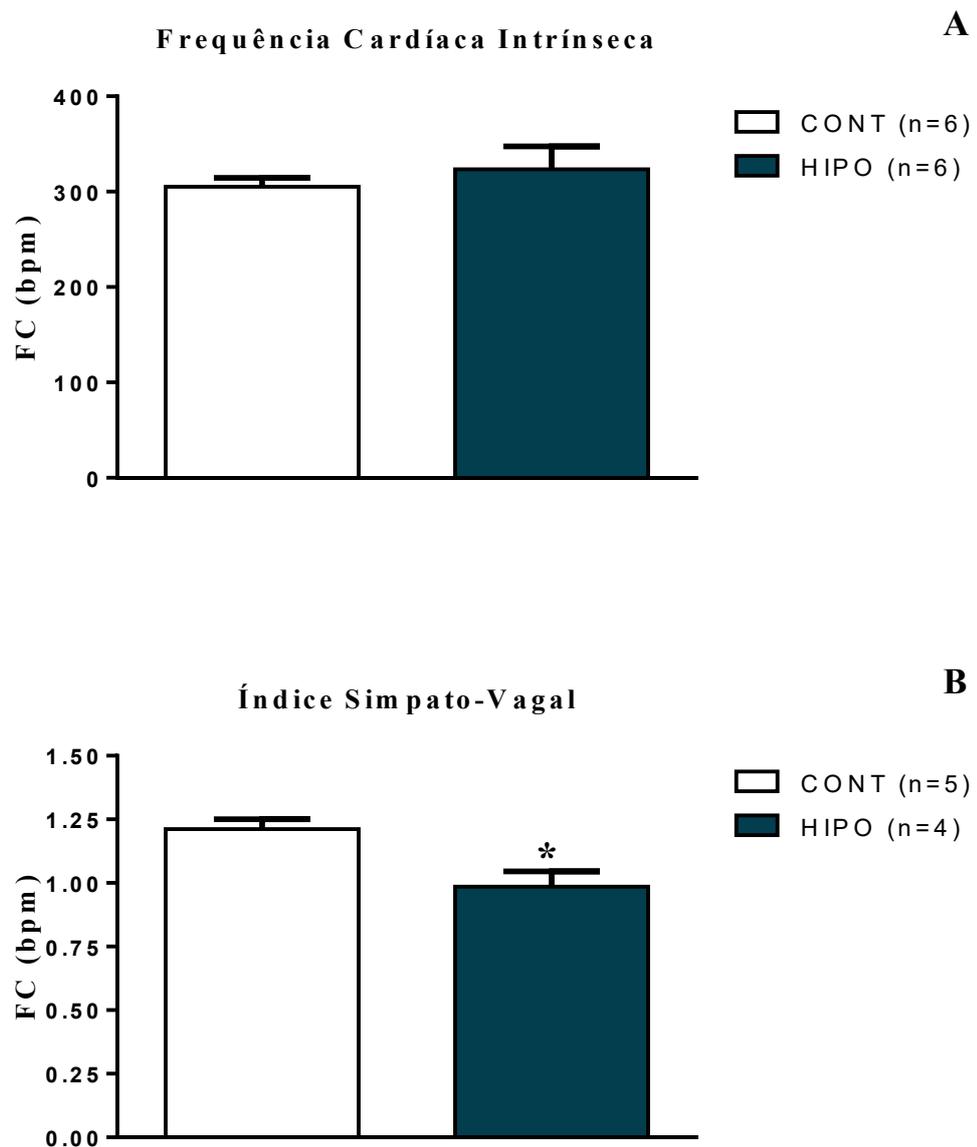


Gráfico42. Média ± EPM dos valores registrados de frequência cardíaca (FC) pós duplo-bloqueio (A) e do balanço entre as atividades simpática e vagal (índice simpato-vagal) (B) representados pelas msa**Fonte:** A autora, 2017.

5A– 305,3 ± 9,1 vs 323,4 ± 24,2.
B – 1,21 ± 0,04 vs 0,98 ± 0,06.

5.3 Sensibilidade Barorreflexa

Foram coletados valores basais de pressão arterial média (PAM) e imediatamente depois da administração de fenilefrina (2ug/kg), levando ao cálculo da variação da pressão arterial média (Δ PAM). O mesmo foi feito com os valores da frequência cardíaca para obtenção dos valores da variação do intervalo de pulso (Δ IP). A razão entre Δ PAM e Δ IP resulta na sensibilidade barorreflexa. No gráfico 4 estão representadas as médias \pm EPMS encontradas deste parâmetro e é possível observar uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ms/mmHg, n=6ms/mmHg, n=7(CONT e HIPO).

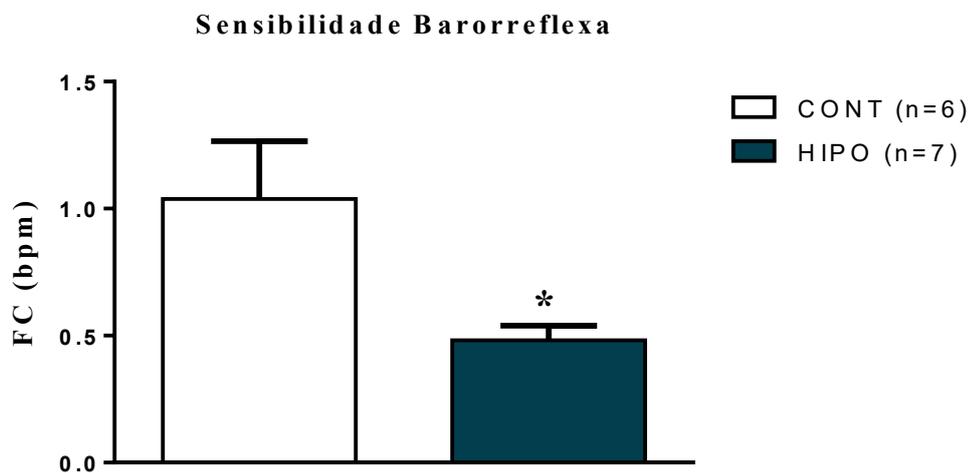


Figura 15. R dos grupos estudados, Fonte: A autora, 2017. * $p < 0,05$ comparado ao controle. Sens. Baro. – 1,04 \pm 0,23 vs 0,48 \pm 0,06

6. DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que aos 90 dias de vida, ratos anestesiados, com ventilação espontânea e filhos de mães que foram submetidas hipotireoidismo gestacional com metimazol 0,02% reduções do peso corporal, pressão arterial média (PAM), pressão arterial diastólica (PAD), índice simpato-vagal (ISV) e sensibilidade barorreflexa. Além disso, não foi observado diferenças significativas quando analisado a pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) e frequência cardíaca intrínseca (FCIM) quando comparados ao grupo controle. Portanto, esses resultados evidenciam um aumento do tônus vagal cardíaco assim como dessensibilização do reflexo barorreceptor.

Diferentemente do nosso estudo que utilizou o metimazol como modelo de indução do hipotireoidismo, muitos trabalhos utilizam do propiltiuracil (PTU) para a indução do hipotireoidismo experimental ou para o tratamento da doença de Graves. Porém, o que todos evidenciam em comum com o que demonstramos, são as dosagens reduzidas dos hormônios tireoidianos no sangue, caracterizando o quadro hipotireoideo dos animais estudados e repercussões nos mesmos ou na prole adulta, como baixo peso corporal, alterações hemodinâmicas, doenças cardiovasculares, comprometimento no desenvolvimento cognitivo do feto, aumento na incidência de asma na prole e complicações na gestação como pré-eclâmpsia e abortos (SANTI et al., 2014; GHANBARI et al., 2015, 2016; FETENE; BETTS; ALATI, 2017; GHANBARI et al., 2015, 2016; HAYAT; NADIR; MUNEERA, 2016; JEDDI; ZAMAN; GHASEMI, 2016; FETENE; BETTS; ALATI, 2017; LIU et al., 2017).

O metimazol é, ao menos, 10 vezes mais potente que o PTU, o qual, em testes clínicos com humanos, demonstrou índices maiores de hepatotoxicidade (NAKAMURA et al., 2007). Acreditamos que um ponto a ser levado em consideração seria a ação do metimazol diretamente na prole, pois ele é capaz de atravessar a barreira placentária e é transportado via leite materno, disponibilizando-o à prole durante a fase do aleitamento (GOODMAN; GILBERT, 2007). Isso, poderia causar nos primeiros 30 dias de vida da prole uma perturbação da síntese e ação dos hormônios tireoidianos.

Os efeitos do hipotireoidismo para as gestantes variam em seus graus de severidade. Buckshee e cols. (1992) revelaram que as complicações maternas podem ser anemia (23%), pré-eclâmpsia (26,9%), hemorragia pós-parto (7,7%), pós-datismo (30,8%) e lactação deficiente (19,2%). Contudo, podem ser evitadas com o acompanhamento pré-natal e dosagens sequenciais dos hormônios tireoidianos, para evitar stress fetal, má formações e partos prematuros.

Explanamos, ainda, que os filhotes machos na fase adulta, de mães hipotireoideas na fase gestacional apresentaram peso corporal reduzido quando comparado aos animais controle. Trabalhos recentes, além de realizarem a pesagem corporal final dos animais experimentais aos 90 dias, acompanharam a evolução semanal do peso. Assim, observaram que além de nascerem menores, filhotes que passaram por esse tipo de *programming fetal* possuem um retardo no crescimento, o que pode comprometer diversas funções orgânicas (SANTOS et al., 2012; GHANBARI et al., 2016; HAYAT; NADIR; MUNEERA, 2016; YOUSEFZADEH; JEDDI; ALIPOUR, 2016). Entretanto, alguns desses trabalhos não observaram diferença no peso corporal na 13^o semana de vida da prole (GHANBARI et al., 2016).

Alguns estudos têm comprovado a importância dos hormônios tireoidianos para o desenvolvimento normal do sistema cardiovascular na prole. Ghanbari e cols. (2015) realizaram um estudo no qual se utilizou propiltiuracil (PTU) para a indução do hipotireoidismo gestacional e observaram que tanto o peso do coração dos filhotes, eram menores quando comparados aos animais controles. Ainda neste estudo, os autores analisaram a contractilidade do ventrículo esquerdo. Observaram que em uma preparação de coração perfundido / isolado (Langendorff) e exposto a 30 minutos de isquemia, seguido de 45 minutos de reperfusão os valores da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) apresentava redução significativa. Esses resultados também foram confirmados quando analisado o índice de contratilidade cardíaca do ventrículo esquerdo (+dp/dt e -dp/dt).

Em 2016, Ghanbari e cols. realizaram análises hemodinâmicas na prole adultacujas mães também passaram pelo quadro de hipotireoidismo gestacional induzido com PTU. Esses animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (60 mg/kg) administrado intraperitonalmente, e observaram reduções nos valores basais de PAM, PAS e PAD do grupo experimental quando comparado ao grupo controle. Além disso, demonstraram uma diminuição da contratilidade cardíaca e grau de vasoconstrição arteriolar quando realizaram administração de diferentes doses de agonista α -adrenérgico (Fenilefrina) no grupo experimental.

Um estudo recente, realizado por Yousefzadeh e cols. (2016), também induziram o hipotireoidismo em ratas grávidas com o uso de PTU e observaram alguns parâmetros hemodinâmicos. Entre as análises, a pressão ventricular esquerda desenvolvida (PVED), frequência cardíaca, taxas de pico de mudanças positivas na pressão ventricular esquerda

(+dp/dt) e taxas de pico de mudanças negativas na pressão ventricular esquerda (-dp/dt) se apresentaram diminuídas.

Nossos resultados condizem com estudos anteriores onde as reduções da PAM e PAD são evidenciados. Desta maneira é lícito supor que um possível mecanismo para as reduções dos níveis de pressão arterial basal seja o comprometimento da capacidade contrátil dos miócitos cardíacos ventriculares. Levando em consideração que a pressão arterial é o produto do fluxo sanguíneo e resistência periférica total, poderíamos imaginar que em resposta a uma diminuição do inotropismo cardíaco e do retorno de sangue ao coração, o volume de ejeção seria reduzido, dessa forma, observar-se-ia uma diminuição da pressão arterial.

Outra possível explicação que foi evidenciada nesse estudo, que corrobora com os níveis reduzidos de pressão arterial, é o balanço autonômico cardíaco, demonstrado pelo índice simpato-vagal. Na prole de mães submetidas ao HIPO durante a gestação, esse índice foi menor quando comparado ao grupo controle. Dessa forma, existe um balanço vagal predominante que poderia ser um dos mecanismos responsáveis pelo inotropismo cardíaco reduzido.

Os trabalhos científicos relacionados até aqui, assim como as possíveis hipóteses que explicariam os nossos resultados, são condizentes com um modelo experimental único, por exemplo, utilização de animais anestesiados. Em um modelo de animais não anestesiados, Santoscols. (2012) observaram resultados contrastantes ao nosso estudo. Esses autores utilizaram a mesma dose de metimazol (0,02%) para a indução do quadro de hipotireoidismo gestacional, porém a droga fora ofertada às ratas grávidas por apenas 10 dias e o procedimento cirúrgico ocorreu aos 60 dias de idade da prole. Os animais foram anestesiados com tiopental sódico (50 mg/kg i.p.) e as análises ocorreram dentro de vinte e quatro horas após a cirurgia, portanto, os registros foram feitos com os animais acordados. Apesar dos autores observarem alterações no peso corporal, os parâmetros hemodinâmicos foram completamente diferentes aos observados em nosso estudo. Pressão arterial média aumentada juntamente com hipertensão sistólica e diastólica, redução da frequência cardíaca e nenhuma alteração na sensibilidade barorreflexa. Dessa forma, em ratos não anestesiados, parece que a atividade simpática está aumentada sem modificação no controle reflexo da FC, entretanto, o tempo de exposição ao metimazol e a idade da prole parecem ser fatores determinantes para os resultados encontrados.

Sobre a sensibilidade barorreflexa, podemos articular algumas hipóteses. A resposta da vasoconstrição arteriolar induzida pela administração de fenilefrina assim como a atividade inotrópica foram reduzidas no grupo HIPO. Trabalhos anteriores (SEDAGHAT;

ZAHEDIASL; GHASEMI, 2015; GHANBARI et al., 2016;) demonstraram que em modelos de hipotireoidismo gestacional ocorre alterações na espessura da parede endotelial da aorta e mesentérica superior na prole. Assim, mudanças estruturais arteriais observadas nesses estudos, podem afetar a função do sistema cardiovascular. A pressão arterial é conhecida por ter uma associação direta com o território vascular, obviamente, um dos fatores determinanes da RPT. Além disso, mecanismos locais podem liberar agentes vasoconstritores e/ou agentes vasodilatadores pelo endoltélio, podendo assim, afetar os parâmetros hemodinâmicos.

7. CONCLUSÕES

Nossos resultados demonstraram uma redução dos níveis de pressão arterial associado a uma redução do balanço simpato-vagal. Possivelmente essas alterações são responsáveis por uma incapacidade dos ajustes da frequência cardíaca durante uma ativação do barorreflexo. Ainda, a redução da atividade inotrópica cardíaca e alterações da resistência periférica podem ser responsáveis pelas alterações hemodinâmicas evidenciadas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABUID, J.; LARSEN, P. R. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. **The Journal of clinical investigation**, v. 54, n. 1, p. 201–8, jul. 1974.
- AGHAJANOVA, L. et al. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 1, p. 230–237.e2, 1 jan. 2011.
- AL-ADSANI, H.; HOFFER, L. J.; SILVA, J. E. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 82, n. 4, p. 1118–1125, 1997.
- ALEXANDER, E. K. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. **THYROID American Thyroid Association**, v. 27, n. 3, 2017.
- ALMEIDA, C. et al. Subclinical hypothyroidism: Psychiatric disorders and symptoms. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 2, p. 157–159, 2007.
- ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 6, p. 609–618, dez. 2001.
- ANGELIS, D. A.; SANTOS, M. D. S. B.; IRIGOYEN, M. C. Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, dez. 2004.
- ARGUMEDO, G. S.; SANZ, C. R.; OLGUÍN, H. J. **Experimental models of developmental hypothyroidism** *Hormone and Metabolic Research*, 2012.
- BALBI, A. P. C.; COSTA, R. S.; COIMBRA, T. M. Postnatal renal development of rats from mothers that received increased sodium intake. **Pediatric Nephrology**, v. 19, n. 11, p. 1212–1218, 2004.
- BARBER, K. J. et al. The *in Vitro* Effects of Triiodothyronine on Epidermal Growth Factor-Induced Trophoblast Function. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1655–1661, 1 mar. 2005.
- BARKER, D. J. Fetal origins of coronary heart disease. **British heart journal**, v. 69, n. 3, p. 195–6, mar. 1993.
- BARKER, S. B.; KLITGAARD, H. M. Metabolism of tissues excised from thyroxine-injected rats. **The American journal of physiology**, v. 170, n. 1, p. 81–6, 1 jul. 1952.
- BERNE, R. M. et al. *Berne & Levy Physiology*. **6th edition**, p. 834, 2008.
- BOBYLEVA, V. et al. Decrease in mitochondrial energy coupling by thyroid hormones: A physiological effect rather than a pathological hyperthyroidism consequence. **FEBS Letters**, v. 430, n. 3, p. 409–413, 1998.
- BONEY, C. M. et al. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. **Pediatrics**, v. 115, n. 3, p. e290–e296, 2005.

- BUCKSHEE, K. et al. Hypothyroidism Complicating Pregnancy. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 32, n. 3, p. 240–242, 13 fev. 1992.
- BÜYÜKGEBİZ, A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 5, n. Suppl 1, p. 8–12, 2013.
- CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; DIZ, D. I.; FERRARIO, C. M. Baroreceptor reflex modulation by angiotensin II at the nucleus tractus solitarii. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 11, n. 2 Pt 2, p. I167-71, 1 fev. 1988.
- CARTER, A. M. Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. **Physiological reviews**, v. 92, n. 4, p. 1543–76, 1 out. 2012.
- COIMBRA, T. M. et al. **Renal development and blood pressure in offspring from dams submitted to high-sodium intake during pregnancy and lactation** *International Journal of Nephrology*, 2012.
- DAMPNEY, R. A. L. et al. **Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system**. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. **Anais...**2002
- DANZI, S.; KLEIN, I. **Thyroid disease and the cardiovascular system** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2014.
- DE ESCOBAR, G. M.; OBREGON, M. J.; DEL REY, F. E. Fetal and Maternal Thyroid Hormones. **Hormone Research**, v. 26, n. 1–4, p. 12–27, 1987.
- DOLLERY, C. T. Pharmacological Basis for Combination Therapy of Hypertension. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 17, n. 1, p. 311–323, 28 abr. 1977.
- DUBOIS, E. F. **Basal Metabolism in Health and Disease**. 3. ed. [s.l.] Philadelphia, PA, 1936.
- FETENE, D. M.; BETTS, K. S.; ALATI, R. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: a systematic review. **European journal of endocrinology**, v. 177, n. 5, p. R261–R273, 1 nov. 2017.
- FISHER, D. A. et al. **Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat**. *Proceedings of the 1976 Laurentian Hormone Conference*. **Anais...**Academic Press, 1977.
- FISHER DA, K. A. Thyroid Development and Disorders of Thyroid Function in the Newborn. **New England Journal of Medicine**, v. 304, n. 12, p. 702–12, 1981.
- FRANCHINI, K.; COWLEY JR, A. **Autonomic control of cardiac function**. San Diego, CA: Primer on the Autonomic Nervous System. San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1996.
- FRIBERG, P. et al. Renin-angiotensin system in neonatal rats: Induction of a renal abnormality in response to ACE inhibition or angiotensin II antagonism. **Kidney International**, v. 45, n. 2, p. 485–492, 1994.
- GAVA, N. S. et al. Low-Intensity Exercise Training Attenuates Cardiac β -Adrenergic Tone During Exercise in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1995)**, v. 26, p. 1129–1133, dez. 1995.

- GHANBARI, M. et al. The effect of maternal hypothyroidism on cardiac function and tolerance to ischemia–reperfusion injury in offspring male and female rats. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 38, n. 8, p. 915–922, 31 ago. 2015.
- GHANBARI, M. et al. Hemodynamic properties and arterial structure in male rat offspring with fetal hypothyroidism. **General physiology and biophysics**, v. 35, n. 4, p. 397–405, out. 2016a.
- GHANBARI, M. et al. Hemodynamic properties and arterial structure in male rat offspring with fetal hypothyroidism. **General physiology and biophysics**, v. 35, n. 4, p. 397–405, out. 2016b.
- GLINOER, D. What Happens to the Normal Thyroid During Pregnancy? **Thyroid**, v. 9, n. 7, p. 631–635, jul. 1999.
- GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. **Science (New York, N.Y.)**, v. 305, n. 5691, p. 1733–1736, 2004.
- GOMEZ, R. A. et al. Distribution of renin mRNA and its protein in the developing kidney. **Am J Physiol**, v. 257, n. 5 Pt 2, p. F850-8, 1989.
- GOMEZ, R. A. et al. **Ontogeny of renin and AT1 receptor in the rat** *Pediatric Nephrology*, 1993.
- GOODMAN, J. H.; GILBERT, M. E. Modest thyroid hormone insufficiency during development induces a cellular malformation in the corpus callosum: A model of cortical dysplasia. **Endocrinology**, v. 148, n. 6, p. 2593–2597, 2007.
- GRAIS, I. M.; SOWERS, J. R. **Thyroid and the heart** *American Journal of Medicine*, 2014.
- GUDERNATSCH, J. F. Feeding Experiments on tadpoles - I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. A contribution to the knowledge of organs with internal secretion. **Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen**, v. 35, n. 3, p. 457–483, 1912.
- GUTTMACHER, A. E.; MADDOX, Y. T.; SPONG, C. Y. The Human Placenta Project: Placental structure, development, and function in real time. **Placenta**, v. 35, n. 5, p. 303–304, 1 maio 2014.
- GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat Rev Neurosci**, v. 7, n. 5, p. 335–346, 2006.
- HADDOW, J. E. et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 8, p. 549–555, 1999.
- HARPER, M.-E.; BRAND, M. D. The quantitative contributions of mitochondrial proton leak and ATP turnover reactions to the changed respiration rates of hepatocytes from rats of different thyroid status. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268 n. 20, p. 14850–14860, 1993.
- HAYAT, N. Q.; NADIR, S.; MUNEERA, M. J. The Effect of Hypothyroidism on the Body Weight of Adult Albino Wistar Rats. **Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)**, v. 20, n. 2, p. 147–149, 2016.
- HULBERT, A. J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. **Biological**

Reviews of the Cambridge Philosophical Society, v. 75, n. 4, p. 519–631, 2000.

IRIGOYEN, M. C.; KRIEGER, E. M.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 8 n. 1, p. 6–10, 2005.

JEDDI, S.; ZAMAN, J.; GHASEMI, A. Effect of fetal hypothyroidism on tolerance to ischemia–reperfusion injury in aged male rats: Role of nitric oxide. **Nitric Oxide**, v. 55–56, p. 82–90, 1 maio 2016.

KAHALY, G. J.; DILLMANN, W. H. **Thyroid hormone action in the heart** **Endocrine Reviews**, 2005.

KIRCHHEIM, H. R. Systemic arterial baroreceptor reflexes. **Physiological reviews**, v. 56, n. 1, p. 100–77, 1 jan. 1976.

KLEIN, I.; OJAMAA, K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 7, p. 501–509, 15 fev. 2001.

LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias: Implications for clinical trials. **Circulation**, v. 103, p. 2072–2077, 11 abr. 2001.

LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: Lancet**, v. 351, n. 9101, p. 478–484, 14 fev. 1998.

LA ROVERE, M. T. et al. Prognostic Implications of Baroreflex Sensitivity in Heart Failure Patients in the Beta-Blocking Era. **Journal of The American College of Cardiology**, v. 53 n° 02, 2009.

LANGLEY-EVANS, S. Developmental programming of health and disease. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 65, n. 1, p. 97–105, 2006.

LAU, C. et al. Fetal programming of adult disease: implications for prenatal care. **Obstet Gynecol**, v. 117, n. 4, p. 978–985, 2011.

LAZINSKI, M. J.; SHEA, A. K.; STEINER, M. Effects of maternal prenatal stress on offspring development: A commentary. **Archives of Women’s Mental Health**, v. 11, n. 5–6, p. 363–375, 2008.

LIU, X. et al. Maternal hypothyroidism in the perinatal period and childhood asthma in the offspring. **Allergy**, 21 nov. 2017.

LIU, Z.; MARTIN, A. Influence of Hypothyroidism Hemodynamics and and the Reversal of Hypothyroidism Cell Size in the Adult Rat Heart on. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 1348, n. 12, p. 1339–1348, 1 dez. 1990.

LOSS, I. DE O. Disfunção autonômica cardíaca na resposta cronotrópica barorreflexa em ratos submetidos à desnutrição protéica. 2006.

LUNDIN, S.; RICKSTEN, S. E.; THORÉN, P. Interaction between mental stress and baroreceptor control of heart rate and sympathetic activity in conscious spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats. **Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension**, v. 1, n. 2, p. 68–70, dez. 1983.

- MARGARIDA DE MELLO AYRES. **Tratado de fisiologia - Ayres 3^aed.** [s.l: s.n.]. v. 53
- MCCAUSLAND, J., G. R. AND D. A. The effects of angiotensin converting enzyme inhibition on postnatal renal development in rats. [s.d.].
- MCMILLEN, I. C. Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. **Physiological Reviews**, v. 85, n. 2, p. 571–633, 2005.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Distúrbio por Deficiência de Iodo.** Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 29 nov. 2017.
- MORRISON, S. F.; WHITEHORN, D. Baroreceptor reflex gain is not diminished in spontaneous hypertension. **The American journal of physiology**, v. 243, n. 5, p. R500-5, 1 nov. 1982.
- NAKAMURA, H. et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 6, p. 2157–2162, 2007.
- NEGRÃO, C. E. et al. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 25, n. 10, p. 1045–52, 1992.
- NIJLAND, M. J.; FORD, S. P.; NATHANIELSZ, P. W. Prenatal origins of adult disease. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 20, n. 2, p. 132–138, 2008.
- NOVITZKY, D. et al. **Improved cardiac allograft function following triiodothyronine therapy to both donor and recipient.** *Transplantation*, 1990.
- OLIVA, K. et al. The effect of pre-existing maternal obesity on the placental proteome: two-dimensional difference gel electrophoresis coupled with mass spectrometry. **Journal of molecular endocrinology**, v. 48, n. 2, p. 139–49, 1 abr. 2012.
- PADMANABHAN, V.; CARDOSO, R. C.; PUTTABYATAPPA, M. **Developmental programming, a pathway to disease** *Endocrinology*, 2016.
- PARK, K. W. et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. **Anesthesia and analgesia**, v. 85, n. 4, p. 734–738, 1997.
- PARRY; H., C. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. **Collection from the Unpublished papers of the late Caleb Hilliel Parry.**, 1825.
- PARSONS, T. J.; POWER, C.; MANOR, O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. **BMJ**, v. 323, n. 7325, p. 1331–1335, 2001.
- PATIL, V. C. et al. Cardiac tamponade in a patient with primary hypothyroidism. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 15, n. Suppl 2, p. S144-6, 2011.
- PATON, J. F. R. et al. Adenoviral vector demonstrates that angiotensin II-induced depression of the cardiac baroreflex is mediated by endothelial nitric oxide synthase in the nucleus tractus solitarii of the rat. **Journal of Physiology**, v. 531, n. 2, p. 445–458, 2001.
- REN, J. et al. **Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease** *Journal of Molecular Medicine*, 2010.

- REN, J.; KELLEY, R. O. Cardiac health in women with metabolic syndrome: clinical aspects and pathophysiology. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 17, n. 6, p. 1114–1123, 2009.
- SALA-ROCA, J. et al. Effects of dysthyroidism in plus maze and social interaction tests. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 72, n. 3, p. 643–650, 2002.
- SANTI, A. et al. Effects of Quercetin on Oxidative Stress Biomarkers in Methimazole – Induced Hypothyroid Rats. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 122, n. 9, p. 533–539, 11 jun. 2014.
- SANTISTEBAN, P.; BERNAL, J. Thyroid Development and Effect on the Nervous System. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 6, n. 3, p. 217–228, ago. 2005.
- SANTOS, S. O. et al. Experimental gestational hypothyroidism evokes hypertension in adult offspring rats. **Autonomic Neuroscience**, v. 170, n. 1–2, p. 36–41, 25 set. 2012.
- SECKL, J. R. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 151 Suppl, p. U49–U62, 2004.
- SEDAGHAT, K.; ZAHEDIASL, S.; GHASEMI, A. Gestational hypothyroidism-induced changes in L-type calcium channels of rat aorta smooth muscle and their impact on the responses to vasoconstrictors. **Iranian journal of basic medical sciences**, v. 18, n. 2, p. 172–9, fev. 2015.
- SMYTH, H. S.; SLEIGHT, P.; PICKERING, G. W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. **Circulation research**, v. 24, n. 1, p. 109–21, 1 jan. 1969.
- TAYLOR, C. E. et al. Assessment of human baroreflex function using carotid ultrasonography: what have we learnt? **Acta Physiologica**, v. 211, n. 2, p. 297–313, 1 jun. 2014.
- VASQUEZ, E. C. et al. **Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: Interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research. **Anais...1997**
- VICTOR, R. G. The sympathetic nervous system in human hypertension. **Hypertension; Pathophysiology, Diagnosis, and Management**, p. 863–878, 1995.
- VILLAMOR, E.; CNATTINGIUS, S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. **Lancet**, v. 368, n. 9542, p. 1164–1170, 2006.
- WALKER, P.; DUBOIS, J. D.; DUSSAULT, J. H. Free thyroid hormone concentrations during postnatal development in the rat. **Pediatric research**, v. 14, p. 247–249, 1980.
- WEAVER, I. C. G. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 8, p. 847–854, 2004.
- WHITAKER, R. C. Predicting Preschooler Obesity at Birth: The Role of Maternal Obesity in Early Pregnancy. **PEDIATRICS**, v. 114, n. 1, p. e29–e36, 2004.
- WICHI, R. B. et al. Increased blood pressure in the offspring of diabetic mothers. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 288, p.

R1129–R1133, 2005.

WOEBER, K. A. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Archives of internal medicine**, v. 160, n. 8, p. 1067–1071, 2000.

YOUSEFZADEH, N.; JEDDI, S.; ALIPOUR, M. R. Artigo Original Effect of Fetal Hypothyroidism on Cardiac Myosin Heavy Chain Expression in Male Rats. **Arq Bras Cardiol.**, v. 107(2), p. 147–153, 2016.

ZAMONER, A.; PESSOA-PUREUR, R. Nongenomic actions of thyroid hormones: Every why has a wherefore. **Immunology, Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 3, 2011.

ANEXO



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)
Rua Ceará, S/N - Bloco 2T, sala 113 – CEP 38405-315
Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423;
e-mail: ceua@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 283/16 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEUA/UFU 108/16

Projeto Pesquisa: “Efeitos do hipotireoidismo materno para o desenvolvimento renal e ósseo pós-natais e suas repercussões na vida adulta da prole de ratos Wistar”.

Pesquisador Responsável: Ana Paula Coelho Balbi

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com animais nos limites da redação e da metodologia apresentadas. Ao final da pesquisa deverá encaminhar para a CEUA um relatório final.

Situação: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEUA/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEUA PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 20 de dezembro de 2016.

Prof. Dr. César Augusto Garcia
Coordenador da CEUA/UFU