



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

HELÂINE CRISTINA BATISTA DOS SANTOS

**EFEITO DO HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL NO CRESCIMENTO
SOMÁTICO DE PROLE DE RATAS**

ARACAJU – SE

ABRIL DE 2019

HELÂINE CRISTINA BATISTA DOS SANTOS

**EFEITO DO HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL NO CRESCIMENTO
SOMÁTICO DE PROLE DE RATAS**

Monografia apresentada ao
Colegiado de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe
como exigência para a graduação
no curso de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Badauê Passos Jr.

Co-orientador: Msc. Demetrius Silva de Santana

ARACAJU – SE

ABRIL DE 2019

HELÂINE CRISTINA BATISTA DOS SANTOS

**EFEITO DO HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL NO CRESCIMENTO
SOMÁTICO DE PROLE DE RATAS**

Monografia apresentada ao
Colegiado de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe
como exigência para a graduação
no curso de Medicina.

HELÂINE CRISTINA BATISTA DOS SANTOS

PROF. DR. DANIEL BADAUÊ PASSOS JR.

Aprovada em: ____/____/_____

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Efeito do sexo sobre o peso no 26º DPC (dia pós-cópula).....	29
Figura 2. Exemplo de ajuste de curva sigmoide modificada.....	29
Figura 3. Sumário da regressão não-linear para as curvas de peso corporal.....	30
Figura 4. Valor dos parâmetros de regressão aproximados por dois componentes principais.	30
Figura 5. Plano de componentes principais.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

COS	Centro de Ossificação Secundário
DIT	Diiodotirosina
GH	<i>Growth Hormone</i>
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
HDL	High Density Lipoproteins
HSC	Hipotireoidismo Subclínico
HTs	Hormônios tireodianos
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
MIT	Monoiodotirosina
QI	Quociente de Inteligência
SNC	Sistema Nervoso Central
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
TPO	Peroxidase Tireoidea
TRH	Hormônio Liberador de Tireotrofina
TSH	Tireotrofina ou Hormônio Estimulador da Tireóide
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

Lista de figuras	iii
Lista de abreviaturas	iv
Sumário.....	v
1. Revisão de Literatura.....	6
1.1. Hormônios Tireoidianos	6
1.2. Hipotireoidismo Clínico.....	7
1.3. Hipotireoidismo Subclínico	8
1.4. Hipotireoidismo Gestacional	9
1.5. Crescimento e Desenvolvimento	10
1.6. Hipotireoidismo Gestacional e Crescimento Somático	11
1.7. Bibliografia	13
2. Regras da Revista.....	17
3. Artigo	25

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Hormônios Tireoidianos

A tireoide, maior glândula endócrina do corpo humano, está localizada na região cervical entre o ápice da cartilagem tireoide e a fúrcula esternal. É formada por folículos esféricos cujo epitélio é composto de células cuboides, denominadas células foliculares tireoideas, responsáveis por produzir, armazenar e secretar os hormônios tireoidianos (HTs) (POLICENI; SMOKER; REEDE, 2012). Possuem também as células parafoliculares (células medulares C), produtoras de calcitonina, que estão imersas no estroma glandular junto com os folículos tireoidianos e os vasos. Anatomicamente, a tireoide é composta por dois lobos (direito e esquerdo) ligados por um istmo (MOHEBATI; SHAHA, 2012).

Os hormônios produzidos pela tireoide, T3 (triiodotironina) e T4 (tetraiodotironina ou tiroxina) são derivados do aminoácido tirosina e contém 60-65% de iodo em sua composição (FUJITA, 1988).

O T3 e o T4 são formados a partir da iodação de resíduos de tirosina de uma glicoproteína denominada tireoglobulina sintetizada na célula tireoidea. Nesse processo, o iodo é captado na forma de iodeto pela célula tireoidea e a enzima peroxidase tireoidea (TPO) catalisa as reações de oxidação do iodo, iodação dos resíduos de tirosina e acoplamento das iodoftirosinas. A oxidação do iodo consiste na combinação do iodo com o peróxido de hidrogênio, já a iodação dos resíduos de tirosina resulta na formação de iodoftirosinas, MIT (monoiodotirosina) e DIT (diiodotirosina). O acoplamento dessas forma as iodoftironinas que são os hormônios tireoidianos, sendo o T3 a união de uma molécula de MIT com uma de DIT e o T4 a junção de duas moléculas de DIT. Por fim, esses hormônios são armazenados na tireoglobulina iodada e liberados por meio da proteólise dessa proteína (NUNEZ; POMMIER, 1982).

A regulação fisiológica da tireoide é feita pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Nesse contexto, o hipotálamo produz o TRH (hormônio liberador de tireotrofina) que se liga aos receptores dos tireotrofos, na hipófise anterior, estimulando estes a sintetizarem e liberarem TSH (tireotrofina ou hormônio estimulador da tireoide). Esse, por sua vez, se liga ao receptor de membrana (TSH-R) na célula folicular tireoidiana produzindo efeito trófico para a tireoide além de estimular a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos (ZOELLER; TAN; TYL, 2007).

O T3 inibe a secreção de TRH e de TSH através de um *feedback* negativo em indivíduos com o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide preservado. Isso permite que os níveis de TSH se elevem quando as concentrações de T3 e T4 se encontram baixas, acontecendo o inverso quando altas, o que caracteriza a capacidade de autorregulação desses hormônios (FONSECA et al., 2013).

1.2. Hipotireoidismo Clínico

Hipotireoidismo é uma doença resultante da síntese e/ou secreção insuficientes de HTs, afetando variados sistemas orgânicos (JAMESON, 2017). A homeostase é alterada no que diz respeito à função cerebral, intestinal, cardiovascular, produção de calor, metabolismo celular (MAZZAFERRI, 1986).

A deficiência de hormônios tireoidianos pode ser moderada ou severa, levando ao hipotireoidismo subclínico ou clínico, respectivamente. Pode ser classificado ainda de acordo com a origem da disfunção que gera a deficiência dos HTs em primário, secundário ou terciário. O primeiro ocorre por falência tireoidiana, o segundo, por perda da funcionalidade hipofisária e o terceiro, por déficit de TRH produzido pelo hipotálamo. O hipotireoidismo secundário e o terciário são considerados hipotireoidismo central (LANIA; PERSANI; BECK-PECCOZ, 2008).

O hipotireoidismo primário pode ocorrer devido à autoimunidade, carência de iodo, iatrogenia pós-radioablação com iodo, tireoidectomia total, irradiação cervical, disgenesia congênita e drogas. O hipotireoidismo central tem como possíveis causas a presença de tumores, traumas, cirurgia, irradiação, Síndrome de Sheehan (LAURBERG et al., 2005).

A deficiência de HTs pode ser explicada pela diminuição da função do TRH e/ou do TSH, que participam do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, ou pela diminuição da função dos hormônios tireoidianos nos órgãos-alvo, o que caracteriza uma resistência aos hormônios da tireoide (NIKRODHANOND et al., 2006; ORTIGA-CARVALHO; SIDHAYE; WONDISFORD, 2014).

Os sintomas do hipotireoidismo não são específicos e não há nenhum sinal patognomônico que distinga claramente o paciente hipotireoideo, o que torna fundamental, para o diagnóstico, a avaliação laboratorial. Diante de tal patologia pode-se pensar, de forma geral, que ocorre a lentificação dos processos metabólicos e a deposição de

glicosaminoglicanos no interstício de órgãos e de tecidos (GAITONDE; ROWLEY; SWEENEY, 2012).

São exemplos de sinais e sintomas: cansaço, fraqueza, ganho de peso com pouco apetite, constipação, dispneia, edema facial, de mãos e de pés, síndrome do túnel do carpo, derrame pericárdico, derrame pleural (CANARIS; STEINER; RIDGWAY, 1997).

Somado a isso, o hipotireoidismo não tratado pode contribuir para hipertensão, dislipidemia, depressão, perda de memória, déficit cognitivo e disfunção neuromuscular. Aumenta também o risco cardiovascular devido a uma elevação nos níveis séricos de colesterol total e LDL(*Low Density Lipoproteins*) associado à redução do colesterol HDL (*High Density Lipoproteins*) (SCHINDLER, 2003).

O TSH auxilia na diferenciação dos distúrbios primários, secundários e terciários. Nos primários ele varia inversamente aos níveis séricos dos hormônios tireoidianos devido à retroalimentação negativa. Assim, na suspeita de hipotireoidismo deve-se solicitar as dosagens de TSH e de T4 livre. Não é necessário dosar T3, uma vez que mesmo quando o T4 já se encontra baixo o T3 permanece dentro do intervalo de normalidade (TRAINER; HOWARD; ROCK, 1983).

A prevalência do hipotireoidismo aumenta com a idade, sendo mais comum em pessoas mais velhas e do sexo feminino (GAITONDE; ROWLEY; SWEENEY, 2012).

O tratamento dessa endocrinopatia é feito com a reposição de levotiroxina (T4) na dose de 1,6 a 1,8mcg/kg/dia, visto que tem superioridade em relação ao T3 devido a sua meia vida mais longa (7 dias). O objetivo terapêutico é atingido quando se mantém o TSH dentro do limite de referência, ou seja, de 0,5-5,0 mU/L (JOFFE et al., 2007).

1.3. Hipotireoidismo Subclínico

De acordo com Schübel e colaboradores (2017), o hipotireoidismo subclínico (HSC) é definido pela presença de TSH, o principal marcador da função tireoidiana, abaixo do intervalo de referência enquanto os níveis de T4 permanecem dentro do intervalo de normalidade. É mais frequente em mulheres que em homens e em pessoas mais velhas comparadas aos jovens (SCHÜBEL et al., 2017). Quando ele ocorre durante o período da gestação é chamado de hipotireoidismo subclínico gestacional.

A maioria dos indivíduos com hipotireoidismo subclínico não apresentam manifestações clínicas e o diagnóstico é dado após sucessivas medidas de TSH acima 4mU/L

com a concentração de T4 dentro da referência de normalidade. Sendo assim, geralmente, é um achado incidental, sem sintomas associados (SCHÜBEL et al., 2017).

O HSC pode ter repercussões no sistema cardiovascular e ósseo, bem como em outros órgãos e sistemas. Não há um consenso quanto à necessidade de rastreio populacional e tratamento. Há controvérsias sobre o valor de corte do TSH que validaria o uso de recurso terapêutico (BIONDI; COOPER, 2008).

O diagnóstico de hipotireoidismo subclínico não é uma condição que exige tratamento, mas alerta para o risco de o indivíduo desenvolver hipotireoidismo franco e sequelas cardiovasculares (SCHÜBEL et al., 2017). Assim, fica a critério do médico decidir pelo tratamento de um paciente sem indicação precisa e arriscar o desencadeamento de hipertireoidismo iatrogênico (KÖHRLE; BRABANT, 2010).

O hipotireoidismo subclínico gestacional é associado a maior risco de parto prematuro, ruptura de placenta, admissão na UTI (Unidade de Terapia Intensiva) neonatal e outros desfechos maternos que podem justificar um atraso do desenvolvimento neural de filhos de mães com hipotireoidismo subclínico (CASEY et al., 2017).

1.4. Hipotireoidismo Gestacional

A tireoide é formada, no feto, entre a décima e a décima segunda semana de gestação e só se desenvolve completamente após o nascimento. Os hormônios tireoidianos são fundamentais para o desenvolvimento do feto, especialmente do SNC (Sistema Nervoso Central) durante a gestação, no terceiro trimestre (BERNAL, 2007).

De acordo com Maraka e colaboradores (2016), o hipotireoidismo gestacional é definido pela presença de níveis plasmáticos elevados de hormônio tireoestimulante e níveis séricos normais de levotiroxina durante a gestação. Vale ressaltar que os valores de referência nessa população são diferentes (STAGNARO-GREEN et al., 2011).

A deficiência tireoidiana em mulheres grávidas, mesmo subclínica, tem sido relatada como associada a desfechos adversos da gravidez (MARAKA et al., 2016). Para a forma clínica, podem ser minimizados com terapia de reposição de T4 (STAGNARO-GREEN et al., 2011). Múltiplos estudos relataram associação do hipotireoidismo gestacional como aborto, parto prematuro, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, baixo peso e altura para idade gestacional, pré-eclâmpsia, Apgar baixo, restrição do crescimento intrauterino e morte neonatal (GREENMAN et al., 1962).

Alguns estudos apontam que a partir do segundo trimestre de gestação, o principal desfecho relacionado ao aumento do TSH é a mortalidade fetal e o tratamento de reposição dos hormônios tireoidianos poderia ser capaz de evitar esse problema. Isso torna interessante o rastreio da população (ALLAN et al., 2000).

O hipotireoidismo subclínico quando ocorre durante a gestação pode resultar em desfechos adversos como QI (Quociente de Inteligência) menor que o normal na prole. Ainda não se sabe se o tratamento de mulheres com hipotireoidismo durante a gestação melhora a função cognitiva de seus filhos (CASEY et al., 2017).

Maraka e colaboradores (2016) fizeram uma revisão sistemática e metanálise a fim de avaliar: o impacto do HSC comparado ao eutireoidismo no desfecho materno e neonatal em mulheres grávidas; e o efeito da terapia de reposição de levotiroxina na prevenção de eventos adversos maternos e neonatais em gestantes com HSC. Como resultado, de um lado, mulheres grávidas com HSC apresentaram maior risco de perda da gravidez quando comparadas as eutireoideas. De outro lado, as gestantes com HSC que receberam reposição de levotiroxina não apresentaram diferença significativa quando comparadas as que não foram tratadas quanto ao risco de aborto, parto prematuro, hipertensão gestacional, baixo peso ao nascimento e valor do Apgar.

1.5. Crescimento e Desenvolvimento

Crescimento é definido por alguns autores como a expressão do aumento da massa corporal resultante da hiperplasia e hipertrofia celulares. Esse é avaliado quantitativamente através da altura e do peso corporal (ZIMMERMANN, 2011). Na pediatria, durante as consultas de puericultura, ele é aferido também através das medidas do segmento inferior (síntese pública até o chão), segmento superior (estatura menos o segmento inferior), relação entre o tamanho do tronco e dos membros inferiores e o perímetro céfálico de modo a averiguar a adequação do crescimento (AL NOFAL; SCHWENK, 2013).

Diversos fatores externos influenciam o crescimento e o desenvolvimento. Dentre eles, podem ser destacados a nutrição, realização de atividade física, fatores biopsicossociais, acometimento por doenças sejam elas de natureza genética, carenciais, neoplásicas, infecciosas (ROGOL; CLARK; ROEMMICH, 2000).

Sabe-se, por exemplo, que doenças crônicas, como cardiopatias, doença celíaca, asma, doença inflamatória intestinal, fibrose cística e desnutrição, interferem negativamente

no crescimento da criança (SULTAN et al., 2008). Já em estresses agudos há um prejuízo ao crescimento que é recuperado após resolução da enfermidade (BLACK et al., 1982; CHECKLEY, 2003). O hipotireoidismo é considerado uma causa endócrina comum de baixa estatura na criança. Quando presente, manifesta-se com baixa velocidade de crescimento e idade óssea atrasada além de sinais como lentidão, dificuldade de aprendizagem na escola, constipação, obesidade (SULTAN et al., 2008).

O crescimento não é constante ao longo do tempo. A maior taxa de crescimento é antes do nascimento, quando ocorre a formação de um zigoto e o processo de organogênese que forma um ser (TANNER; DAVIES, 1985; SHARMA; SHASTRI; SHARMA, 2016). Essa fase de crescimento acelerado vai até os 2 anos de idade e sofre influência principalmente da alimentação, sendo de menor relevância nesse intervalo a ação genética (ZEFERINO et al., 2003). Esse fator passa a ser importantes a partir dos 2 anos e até a puberdade são determinantes para o crescimento. No período da puberdade, o crescimento ocorre também devido à ação dos hormônios sexuais (ROGOL; CLARK; ROEMMICH, 2000).

O desenvolvimento é entendido como a aquisição de novas funções ao longo da vida do indivíduo, podendo ser neuropsíquicas ou reprodutivas e, diferente do crescimento, é avaliado de forma qualitativa (BROWN; PATEL; DARMAWAN, 2017); fato evidenciado com a mudança de comportamento motor de um lactente que transita de respostas motoras reflexas para movimentos apreendidos (EDWARDS; SARWARK, 2005).

O desenvolvimento sofre influência do meio ambiente tanto no período pré e pós-natal. De um lado, antes do nascimento, por exemplo, situações em que há diabetes materno mal controlado podem conduzir a malformações com prejuízo ao feto e ao recém-nascido (ORNOY et al., 2015). Após o nascimento, por outro lado, o desenvolvimento neurológico é influenciado pelo meio externo através de um processo chamado plasticidade neuronal. Ocorre fortalecimento dos circuitos sinápticos mais usados e enfraquecimento dos demais (NELSON, 1999).

1.6. Hipotireoidismo Gestacional e Crescimento Somático

Os hormônios tireoidianos maternos são essenciais para o crescimento e desenvolvimento fetal. Vários estudos associam disfunção tireoidiana a desfechos maternos. De acordo com estudo de coorte de Andersen e colaboradores (2013), o hipotireoidismo gestacional está associado com o aumento do risco de prematuridade e maior peso ao

nascimento. A hipotiroxinemia materna isolada tem sido associada com o aumento do risco de macrossomia fetal; e o antiTPO materno positivo, a uma idade gestacional mais longa (MÄNNISTÖ et al., 2009).

A ação dos hormônios tireoidianos se dá com a penetração no citoplasma das células-alvo participando do desenvolvimento fetal, contribuindo assim para o crescimento cerebral e maturação óssea (KOIBUCHI et al., 2003; BASSETT; WILLIAMS, 2016). Além disso, interferem no metabolismo: aumentam o consumo de oxigênio e a produção de calor na maioria dos tecidos (MCANINCH; BIANCO, 2014).

Apesar de em concentrações fisiológicas os HTs contribuírem para o crescimento, em níveis séricos elevados aumentam reabsorção óssea, glicogenólise, lipólise e gliconeogênese, sendo nessa situação considerados hormônios catabólicos (MULLUR; LIU; BRENT, 2014).

O GH e os HTs sintetizados pelo próprio feto não apresentam influência no crescimento do mesmo no período intrauterino, mas após o nascimento eles se tornam fundamentais nesse processo (HANDWERGER; FREEMARK, 2000). Isso pode ser notado em crianças com hipotireoidismo que apresentam peso e estatura dentro de faixa de normalidade ao nascimento (EPSTEIN et al., 1994). Vale ressaltar que o principal hormônio responsável pelo crescimento pré e pós-natal é o IGF-1 ou somatomedina C produzido pelo fígado através de estímulo do GH (*Growth Hormone*) e dos hormônios tireoidianos (MURRAY; CLAYTON, 2013).

Durante o primeiro trimestre da gestação o hCG (Gonadotrofina Coriônica humana) é secretado transitoriamente pela placenta e estimula a produção de hormônios tireoidianos, o que resulta em aumento do T3 e do T4 no início da gravidez. Estes suprimem o TSH da tireoide da grávida através de um *feedback* negativo (NISHIOKA et al., 2015). À medida que a gravidez evolui para o segundo trimestre, os hormônios tireoidianos voltam aos níveis anteriores e o TSH retorna ao intervalo de normalidade (GLINOER; DELANGE, 2000).

Diversos estudos já mostraram que os HTs maternos atravessam a placenta e promovem o desenvolvimento fetal, principalmente no primeiro trimestre quando a glândula tireoide fetal ainda é muito imatura (LANDERS et al., 2009). No segundo e terceiro trimestres, o feto continua necessitando dos hormônios maternos para o crescimento, apesar de já produzir HTs (ESCOBAR; OBREGÓN; REY, 2004).

1.7. Bibliografia

- AL NOFAL, A.; SCHWENK, W. F. Growth Failure in Children: A Symptom or a Disease? **Nutrition in Clinical Practice**, v. 28, n. 6, p. 651–658, dez. 2013.
- ALLAN, W. C. et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. **Journal of Medical Screening**, v. 7, n. 3, p. 127–130, 2000.
- ANDERSEN, S. L. et al. Low Birth Weight in Children Born to Mothers with Hyperthyroidism and High Birth Weight in Hypothyroidism, whereas Preterm Birth Is Common in Both Conditions: A Danish National Hospital Register Study. **European Thyroid Journal**, 2013.
- BASSETT, J. H. D.; WILLIAMS, G. R. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. **Endocrine Reviews**, v. 37, n. 2, p. 135–187, abr. 2016.
- BERNAL, J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v. 3, n. 3, p. 249–259, mar. 2007.
- BIONDI, B.; COOPER, D. S. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 1, p. 76–131, fev. 2008.
- BLACK, R. E. et al. LONGITUDINAL STUDIES OF INFECTIOUS DISEASES AND PHYSICAL GROWTH OF CHILDREN IN RURAL BANGLADESH. **American Journal of Epidemiology**, v. 115, n. 3, p. 315–324, mar. 1982.
- BROWN, K. A.; PATEL, D. R.; DARMAWAN, D. Participation in sports in relation to adolescent growth and development. **Translational Pediatrics**, v. 6, n. 3, p. 150–159, jul. 2017.
- CANARIS, G. J.; STEINER, J. F.; RIDGWAY, E. C. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? **Journal of General Internal Medicine**, v. 12, n. 9, p. 544–550, set. 1997.
- CASEY, B. M. et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 9, p. 815–825, 2 mar. 2017.
- CHECKLEY, W. Effects of Acute Diarrhea on Linear Growth in Peruvian Children. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 2, p. 166–175, 15 jan. 2003.
- EDWARDS, S. L.; SARWARK, J. F. Infant and Child Motor Development: **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. NA;, n. 434, p. 33–39, maio 2005.
- EPSTEIN, F. H. et al. Maternal and Fetal Thyroid Function. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 16, p. 1072–1078, 20 out. 1994.
- ESCOBAR, G. M. DE; OBREGÓN, M. J.; REY, F. E. DEL. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 18, n. 2, p. 225–248, jun. 2004.

- FONSECA, T. L. et al. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 4, p. 1492–1500, 1 abr. 2013.
- FUJITA, H. Functional Morphology of the Thyroid. In: **International Review of Cytology**. [s.l.] Elsevier, 1988. v. 113p. 145–185.
- GAITONDE, D.; ROWLEY, K.; SWEENEY, L. Hypothyroidism: an update. **South African Family Practice**, v. 54, n. 5, p. 384–390, set. 2012.
- GLINOER, D.; DELANGE, F. The Potential Repercussions of Maternal, Fetal, and Neonatal Hypothyroxinemia on the Progeny. **Thyroid**, v. 10, n. 10, p. 871–887, 1 out. 2000.
- GREENMAN, G. W. et al. Thyroid Dysfunction in Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 267, n. 9, p. 426–431, 30 ago. 1962.
- HANDWERGER, S.; FREEMARK, M. The Roles of Placental Growth Hormone and Placental Lactogen in the Regulation of Human Fetal Growth and Development. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 4, jan. 2000.
- JAMESON, J. L. (ED.). **Harrison's endocrinology**. Fourth edition ed. New York: McGraw-Hill Education Medical, 2017.
- JOFFE, R. T. et al. Treatment of Clinical Hypothyroidism With Thyroxine and Triiodothyronine: A Literature Review and Metaanalysis. **Psychosomatics**, v. 48, n. 5, p. 379–384, set. 2007.
- KOIBUCHI, N. et al. Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum. **The Cerebellum**, v. 2, n. 4, p. 279–289, 1 dez. 2003.
- LANDERS, K. A. et al. Carrier-Mediated Thyroid Hormone Transport into Placenta by Placental Transthyretin. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 7, p. 2610–2616, 1 jul. 2009.
- LANIA, A.; PERSANI, L.; BECK-PECCOZ, P. Central hypothyroidism. **Pituitary**, v. 11, n. 2, p. 181–186, jun. 2008.
- LAURBERG, P. et al. Hypothyroidism in the Elderly: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment: **Drugs & Aging**, v. 22, n. 1, p. 23–38, 2005.
- MÄNNISTÖ, T. et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 3, p. 772–779, mar. 2009.
- MARAKA, S. et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 26, n. 4, p. 580–590, abr. 2016.
- MAZZAFERRI, E. L. Adult hypothyroidism: 1. Manifestations and clinical presentation. **Postgraduate Medicine**, v. 79, n. 7, p. 64–72, 15 maio 1986.

- MCANINCH, E. A.; BIANCO, A. C. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism: Thyroid hormone energy homeostasis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, n. 1, p. 77–87, abr. 2014.
- MOHEBATI, A.; SHAHA, A. R. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. **Clinical Anatomy**, v. 25, n. 1, p. 19–31, 2012.
- MULLUR, R.; LIU, Y.-Y.; BRENT, G. A. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 355–382, abr. 2014.
- MURRAY, P. G.; CLAYTON, P. E. Endocrine Control of Growth: AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART C (SEMINARS IN MEDICAL GENETICS). **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 163, n. 2, p. 76–85, maio 2013.
- NELSON, C. A. Neural Plasticity and Human Development. **Current Directions in Psychological Science**, v. 8, n. 2, p. 42–45, abr. 1999.
- NIKRODHANOND, A. A. et al. Dominant Role of Thyrotropin-releasing Hormone in the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 8, p. 5000–5007, 24 fev. 2006.
- NISHIOKA, E. et al. Relationship between maternal thyroid-stimulating hormone (TSH) elevation during pregnancy and low birth weight: A longitudinal study of apparently healthy urban Japanese women at very low risk. **Early Human Development**, v. 91, n. 3, p. 181–185, 1 mar. 2015.
- NUNEZ, J.; POMMIER, J. Formation of Thyroid Hormones. In: **Vitamins & Hormones**. [s.l.] Elsevier, 1982. v. 39p. 175–229.
- ORNOY, A. et al. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: Congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes: Maternal Diabetes and Pregnancy Outcome. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews**, v. 105, n. 1, p. 53–72, mar. 2015.
- ORTIGA-CARVALHO, T. M.; SIDHAYE, A. R.; WONDISFORD, F. E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 10, p. 582–591, out. 2014.
- POLICENI, B. A.; SMOKER, W. R. K.; REEDE, D. L. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v. 33, n. 2, p. 104–114, abr. 2012.
- ROGOL, A. D.; CLARK, P. A.; ROEMMICH, J. N. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, p. 521S-528S, 1 ago. 2000.
- SCHINDLER, A. E. Thyroid function and postmenopause. **Gynecological Endocrinology**, v. 17, n. 1, p. 79–85, jan. 2003.
- SCHÜBEL, J. et al. Latent Hypothyroidism in Adults. **Deutsches Aerzteblatt Online**, 23 jun. 2017.

SHARMA, D.; SHASTRI, S.; SHARMA, P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. **Clinical Medicine Insights: Pediatrics**, v. 10, p. CMPed.S40070, jan. 2016.

STAGNARO-GREEN, A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. **Thyroid**, v. 21, n. 10, p. 1081–1125, out. 2011.

SULTAN, M. et al. Etiology of Short Stature in Children. v. 18, p. 5, 2008.

TANNER, J. M.; DAVIES, P. S. W. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. **The Journal of Pediatrics**, v. 107, n. 3, p. 317–329, set. 1985.

TRAINER, T. D.; HOWARD, P. L.; ROCK, R. C. Thyroid Function Tests in Thyroid and Nonthyroid Disease. **CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 19, n. 2, p. 135–171, jan. 1983.

ZEFERINO, A. M. B. et al. Acompanhamento do crescimento. **Jornal de Pediatria**, v. 79, jun. 2003.

ZIMMERMANN, M. B. The role of iodine in human growth and development. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 22, n. 6, p. 645–652, ago. 2011.

ZOELLER, R. T.; TAN, S. W.; TYL, R. W. General Background on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 37, n. 1–2, p. 11–53, jan. 2007.

2. REGRAS DA REVISTA

INFORMAÇÕES GERAIS

Ressaltamos a importância de seguir estas instruções com atenção. O não respeito às normas acarretará atrasos ao processo de revisão do manuscrito (MS).

O MS deve ser apresentado exclusivamente para os ABE&M, nunca ter sido publicado ou estar sob consideração para publicação, em forma substancial, em outro periódico, profissional ou leigo. O MS deve ser redigido em Inglês ou Português, em conformidade com as especificações descritas abaixo. Aos autores que não são fluentes na forma escrita do idioma inglês recomenda-se que o seu MS seja revisado e editado por um expert nesse sentido antes da apresentação. Esta iniciativa deve facilitar e acelerar todo o processo de revisão e potencial publicação do seu MS.

Trabalhos que não cumpram estes requisitos serão devolvidos ao autor para adequação necessária antes da revisão pelo corpo editorial.

Todas as submissões são à princípio cuidadosamente avaliadas pelos editores científicos. Os MS que não estejam em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores dentro de três a cinco dias. Os MS em conformidade são enviados habitualmente para dois revisores.

CATEGORIAS DE MANUSCRITOS

Contribuições originais de pesquisa podem ser submetidas aos ABEM como artigo original ou comunicação resumida. Outras categorias especiais de MS são descritas abaixo. Todos os MS devem seguir as limitações de número de palavras para o texto principal, conforme especificado abaixo. O número total de palavras não inclui o resumo, as referências ou legendas de tabelas e figuras. O número de palavras deve ser anotado na página de rosto, juntamente com o número de figuras e tabelas. O formato é semelhante para todas as categorias de MS e é descrito em detalhes na seção "Preparação do Manuscrito".

Artigos Originais

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

Comunicação Resumida

A comunicação resumida consiste de dados originais de importância suficiente para justificar a publicação imediata. É uma descrição sucinta dos resultados confirmatórios ou negativos de um estudo focado, simples e objetivo. Objetividade e clareza aumentam a possibilidade de um manuscrito ser aceito para publicação como comunicação rápida. O texto principal deve ter no máximo 1500 palavras, até 20 referências e não mais que duas ilustrações (tabelas ou figuras ou uma de cada).

Artigos de Revisão

Os ABE&M publica artigos de revisão que apresentam uma avaliação crítica e abrangente da literatura sobre questões atuais no campo da endocrinologia e da metabologia nas áreas clínica ou básica. Todos os artigos de revisão são submetidos preferencialmente após convite dos ABE&M e estão sujeitos a revisão pelos pares. Artigos nesta categoria são recomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área de conhecimento, ou quando a proposta direcionada pelos autores em contato prévio, receber a aprovação do conselho editorial. Estes MS não devem ter mais de 4000 palavras no texto principal, não podem incluir mais de quatro figuras ou tabelas e até 60 referências. Os autores devem mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para o uso de figuras ou tabelas publicadas previamente.

Diretrizes ou Consensos

Consensos ou diretrizes propostos por sociedades de profissionais, forças-tarefa e outras associações relacionadas com a Endocrinologia e Metabologia podem ser publicadas pela ABE&M. Todos os MS serão submetidos à revisão por pares, devem ser modificáveis em resposta às críticas e serão publicados apenas se cumprirem as normas editoriais da revista. Estes MS habitualmente não devem ultrapassar 3600 palavras no texto principal, não devem incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 60 referências.

Relato de caso

Comunicação breve utilizada para apresentar relatos de casos, ou de caso isolado, de importância clínica ou científica. Estes relatórios devem ser concisos e objetivos. Devem conter dados de pacientes isolados ou de famílias que adicionem substancialmente conhecimento à etiologia, patogênese e história natural da condição descrita. O relato de caso deve conter até 2000 palavras, não incluir mais de quatro figuras e tabelas e ter até 30 referências.

Carta ao Editor

Cartas ao Editor podem ser apresentadas em resposta a artigos publicados no ABE&M nas últimas três edições. As cartas devem ser breves comentários relacionados a pontos específicos, de acordo ou desacordo, com o trabalho publicado. Dados originais publicados relacionados ao artigo publicado são estimulados. As cartas podem ter no máximo 500 palavras e cinco referências completas. Figuras e tabelas não podem ser incluídas.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Formato Geral

Os ABE&M exigem que todos os manuscritos (MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.

Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de dois cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11.

Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.

Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

Todas as submissões devem incluir:

Uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos ABE&M. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e / ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

1. Página de título.
2. Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).
3. Texto principal.
4. Tabelas e Figuras. Devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.
5. Agradecimentos.

6. Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho.

7. Referências.

Página de Título

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

1. Título do artigo.
2. Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país.
3. Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.
4. Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página.
5. Palavras-chave (recomenda-se usar MeSH terms e até 5).
6. Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.

7. Tipo do manuscrito

Resumos

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

Introdução

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

Materiais e Métodos

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos

químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

Resultados e Discussão

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

Autoria

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (www.ICMJE.org). Coautoria irrestrita é permitida. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

Concepção e desenho, análise ou interpretação de dados;

Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual;

Aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

Conflito de interesses

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

Agradecimentos

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada

pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

Referências

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

Tabelas

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser autoexplicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem comprehensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

Gráficos e Figuras

Todos os gráficos ou figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

Fotografias

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

Unidades de Medida

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

Abreviaturas padrão

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

Pacientes

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídas se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas.

Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

Animais de Experimentação

Deve ser incluída uma declaração confirmado que toda a experimentação descrita no MS foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

Descrição Genética Molecular

Usar terminologia padrão para as variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como, por exemplo, as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs . Os

heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett et al .J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008-9169-9.

Nomenclaturas

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - (<http://www.genenames.org/~V>).

Para mutações siga as diretrizes de nomenclatura sugeridas pela Sociedade Human Genome Variation (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>)

- Fornecer e discutir os dados do equilíbrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.

- Fornecer as frequências originais dos genótipos, dos alelos e dos haplotipos

- Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos. Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.

- Siglas devem ser usadas com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

TRABALHOS APRESENTADOS EM INGLÊS

O MS deve ser escrito em Inglês claro e conciso. Evite jargões e neologismos. A revista não está preparada para realizar grandes correções de linguagem, o que é de responsabilidade do autor. Se o Inglês não é a primeira língua dos autores, o MS deve ser revisado por um especialista em língua inglesa ou um nativo. Para os não-nativos da língua inglesa e autores internacionais que gostariam de assistência com a sua escrita antes da apresentação, sugerimos o serviço de edição científica do American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com/index.php>) ou o PaperCheck (<http://www.papercheck.com/>).

3. ARTIGO

EFEITO DO HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL NO CRESCIMENTO SOMÁTICO DE PROLE DE RATAS

Demetrius Silva de Santana¹, Helâine Cristina Batista dos Santos², Damyres Menezes Santos de Jesus³, Sara Costa Gotardo⁴, Saulo Santos Matos⁵, Daniel Badauê Passos Júnior⁶

¹Mestre em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão (SE) – Brasil.

²Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Aracaju (SE) – Brasil.

³Mestranda em Biologia Parasitária na Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão (SE) – Brasil.

⁴Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão (SE) – Brasil.

⁵Acadêmico de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão (SE) – Brasil.

⁶Professor Associado do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão (SE) – Brasil.

RESUMO

Introdução: Hipotireoidismo é uma tireoideopatia que quando presente na gestante, em sua apresentação clínica ou subclínica, pode resultar em desfechos negativos para o feto e para a criança.

Material e Métodos: Ratas da linhagem Wistar após cópula e prenhez foram randomizadas em três grupos (hipotireoidiano, eutireoidiano controle e eutireoidiano por reposição de levotiroxina) a fim de avaliar o crescimento ao longo da vida da prole.

Resultados: Não foi detectado efeito do hipotireoidismo gestacional sobre o peso dos ratos no 26º dia pós-coito ($F(1; 28,7) = 7,03; p^* = 0,230$), tampouco houve interferência do mesmo sobre os componentes principais da curva de peso corporal ($p^* > 0,20$). **Discussão:** De maneira geral, os hormônios tireoidianos (HTs) apresentam efeito positivo sobre o crescimento somático. Na fase perinatal, HTs permitem o recrutamento e consumo de células condroprogenitoras. Além disso, mecanismos epigenéticos podem alterar a expressão de genes na placa epifisária tardivamente. Entretanto, o nosso modelo de hipotireoidismo gestacional não resultou em alteração de parâmetros tanto para duração do estirão puberal quanto para o dimensionamento corporal total. Portanto, o hipotireoidismo gestacional em ratas, em um grau incapaz de alterar a fertilidade materna, não apresenta consequências significativas para o crescimento da prole.

Descritores: hipotireoidismo gestacional, crescimento somático, ganho ponderal.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma patologia na qual são encontradas tireotrofina circulante elevada e levotiroxina (T4) livre abaixo do intervalo de referência. Ao se manifestar durante a gravidez, é chamada de hipotireoidismo gestacional e repercute negativamente no feto e na criança (1). Mesmo em sua forma subclínica, o hipotireoidismo gestacional poderia causar *imprinting* genômico no organismo, com consequências tardias, sendo um exemplo de ocorrência de programação fetal.

Por exemplo, Santos e colaboradores (2), ao estudar um modelo experimental de hipotireoidismo gestacional, observaram elevação da pressão arterial de prole adulta de ratas tratadas, apenas durante a gestação, com metimazol (MTZ) em baixas doses. Essas manifestações poderiam ser explicadas pela epigenética, na qual mecanismos como a metilação de distintas regiões do DNA resulta em leitura diferenciada de genes; ou por alterações na quantidade de unidades funcionais de órgãos.

Vários estudos demonstraram que tanto o baixo peso ao nascer isolado quanto associado à recuperação abrupta do crescimento são preditores de manifestações tardias de programação fetal (3). Nesse sentido, objetivamos investigar consequências do hipotireoidismo gestacional no crescimento somático de ratos ao longo da vida em um modelo experimental de hipotireoidismo gestacional.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados ratos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, provenientes do biotério setorial do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Sergipe. Os animais foram mantidos em caixas coletivas com até 5 ratos adultos por caixa, em ambiente com temperatura mantida a 24 ± 3 °C, com acesso a água e ração padrão *ad libitum*, e ciclo claro/escuro de 12/12 h.

Hipotireoidismo gestacional experimental

Ratas tiveram seu ciclo estral acompanhado através de análise colpocitológica de lavado vaginal. Esse foi coletado, com breve imobilização da rata, através de uma pipeta de Pasteur com cerca de 0,5 mL de solução salina. Ratas identificadas no dia do proestro foram mantidas no período noturno com machos. No dia seguinte, quando identificado espermatozoide no lavado vaginal, a rata foi considerada prenha. Após a identificação da

prenhez, foram alocadas a três grupos: hipotireoidismo gestacional, cuja prole foi denominada PRH; eutireoideano controle, cuja prole foi denominada PRE; eutireoideano por reposição hormonal, cuja prole foi denominada PRR.

As ratas geradoras do grupo PRH receberam, como adição à água de beber, MTZ 200 mg/L (4) entre os dias 9 e 21 da gestação. No grupo PRR, as ratas receberam, além de MTZ, reposição hormonal com T4 100 µg/L na água de beber entre os dias 9 e 21 da gestação. Considerando-se a biodisponibilidade (5) e a ingestão de água estimada, a dose diária de T4 equivale à dose usada em estudo prévio (6). Foram utilizados bebedouros âmbar e as trocas de água foram realizadas três vezes por semana durante o período de tratamento.

Pesagem

Os ratos tiveram a primeira pesagem no 26º dia pós-cópula (DPC) e a partir do desmame (42º DPC, aproximadamente 21 dias pós-natal - DPN), os animais passaram a ser pesados irregularmente, de 1 a 3 vezes por semana, habituando-os ao contato humano e fornecendo registro de sua curva de peso corporal até próximo do 120 DPN.

Análise estatística

As variáveis independentes obtidas foram submetidas a análise de variância (ANOVA) univariada mista usando o software IBM SPSS v. 24. O fator tratamento gestacional, com três níveis, foi decomposto em dois contrastes ortogonais definidos *a priori*: prole de fêmeas eutireoideanas (PRE + PRR) foram comparadas com prole de fêmeas hipotireoideanas (PRH), e, dentre as proles das fêmeas eutireoideanas, fêmeas sem tratamento (PRE) foram comparadas com fêmeas que passaram por reposição hormonal (PRR). Desta maneira, todos os testes F tiveram distribuição de referência com os graus de liberdade do numerador igual a 1, dispensando pós-testes para interpretação dos resultados (7).

Para cada animal, um conjunto de pontos no plano tempo-massa foi obtido. Com o método de Levenberg-Marquardt, para cada um desses conjuntos, foi ajustada uma curva sigmoide modificada a partir de curvas clássicas (8), associando cada idade *t*, em dias pós natal, a um peso corporal *p(t)*, em gramas. A equação dessa curva possui quatro parâmetros positivos (*a*, *b*, *c*, *d*) a serem estimados:

$$p(t) = \frac{a + b(t - 120)}{1 + e^{(c-t)d}}$$

Com os quatro parâmetros foi efetuada análise de componentes principais (PCA), mantendo-se os componentes principais que retivessem ao menos 90% da variância original dos parâmetros. Nessa etapa, foi usado também o *software* GraphPad Prism (v. 6).

Para a correção das múltiplas comparações implícitas (9), foi utilizado o método de controle de taxa de falsas descobertas – FDR (10) –, tomando-se $q = 0,20$. No procedimento de correção, foi levada em conta as demais análises de estudos associados ao presente trabalho.

Dizeres éticos

Todos os procedimentos aos quais os animais utilizados neste estudo foram submetidos estão de acordo com as normas e princípios éticos preconizados pela Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (11), bem como pelas Diretrizes da Prática de Eutanásia (12), ambas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Toda a equipe executora deste projeto esteve ciente do conteúdo da lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008 (Lei Arouca) em tempo para a execução do mesmo. Além disso, o projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da UFS, tendo sido aprovado com número de protocolo 14/2016. Todos os esforços foram feitos para minimizar o número de animais utilizados bem como a geração de desconforto e sofrimento.

RESULTADOS

O tamanho da ninhada não apresentou correlação com o peso dos animais no 26º DPC ($F(1; 27,0) = 3,84; p^* = 0,430$). Não foi detectado efeito do HGE sobre o peso dos animais no 26º DPC ($F(1; 28,7) = 7,03; p^* = 0,230$). Também nesta idade, o peso das fêmeas foi menor que o dos machos ($F(1; 38,5) = 14,92; p^* = 0,015$; Figura 1).

Para cada animal, foi possível ajustar, por regressão não-linear, a curva sigmoide modificada, obtendo-se, para cada caso, um coeficiente de determinação ajustado $R^2 > 0.98$. Uma curva de peso corporal é apresentada na Figura 2 exemplificando a adequação da sigmoide. Um sumário da regressão não-linear para todas as curvas de peso corporal é mostrado na Figura 3.

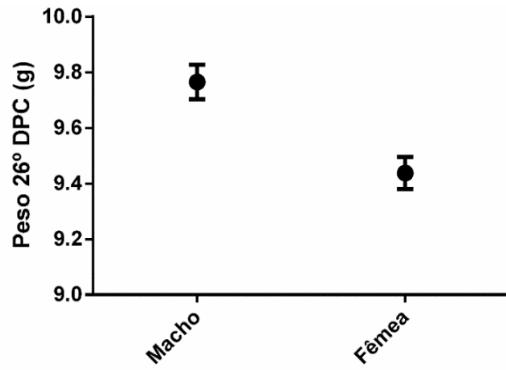


Figura 1. Efeito do sexo sobre o peso no 26º DPC (dia pós-cópula). Macho da prole de ratas e fêmea da prole de ratas. Média marginal \pm EPM. Contraste significativo na ANOVA mista ($p^* = 0,015$).

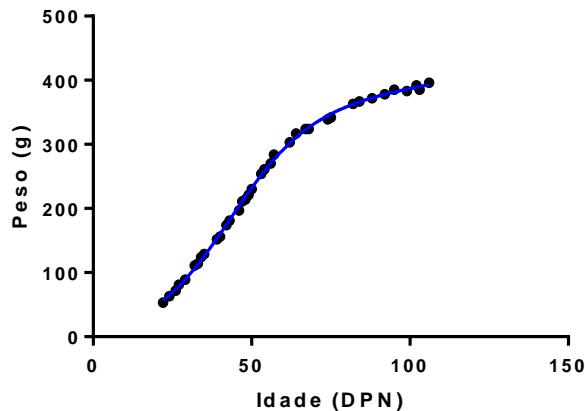


Figura 2. Exemplo de ajuste de curva sigmoide modificada. Os pontos representam pesagens individuais realizadas para um animal específico. A curva azul é o ajuste da curva sigmoide por regressão não-linear. DPN: dias pós-natal, aproximados como a quantidade de dias após o 21º dia pós-cópula.

Com a PCA dos quatro parâmetros da sigmoide, foi possível a sua redução a dois componentes principais, com 92% da variância original dos parâmetros preservada. A aproximação obtida pelos componentes principais para cada um dos quatro valores originais é apresentada na Figura 4.

O efeito principal do HGE sobre os componentes principais e suas interações com outros fatores não foram significativos ($p^* > 0,20$). Fêmeas apresentaram valor do primeiro componente menor, quando comparadas a machos (efeito da interação sexo-componente: $F(1; 21,0) = 382,66; p^* < 0,01$; Figura 5). Os demais efeitos não atingiram significância ($p^* > 0,20$).

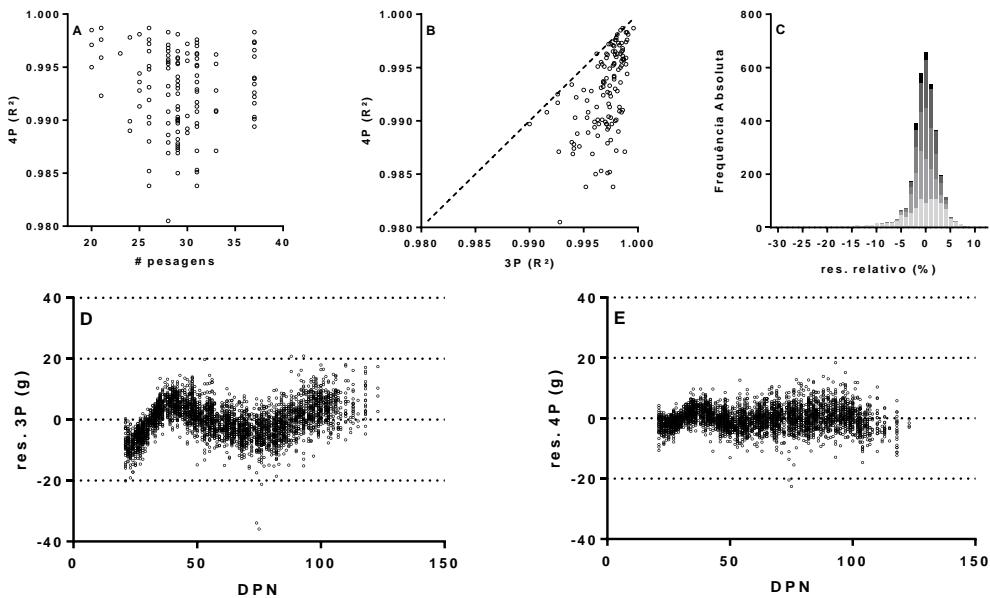


Figura 3. Sumário da regressão não-linear para as curvas de peso corporal. (A) R^2 (ajustado) versus número de pesagens para o animal; (B) comparação do R^2 (ajustado) do modelo com três (3P) ou quatro (4P) parâmetros em que, para o modelo de três parâmetros, foi fixado o coeficiente b da sigmoide definida em zero; (C) histograma dos resíduos relativos da sigmoide – o tom cinza mais claro representa os resíduos das três primeiras semanas após 21 DPN, escurecendo-se a cada três semanas; (D) dispersão dos resíduos para o modelo 3P; (E) dispersão dos resíduos para o modelo 4P. DPN: dias pós-natal.

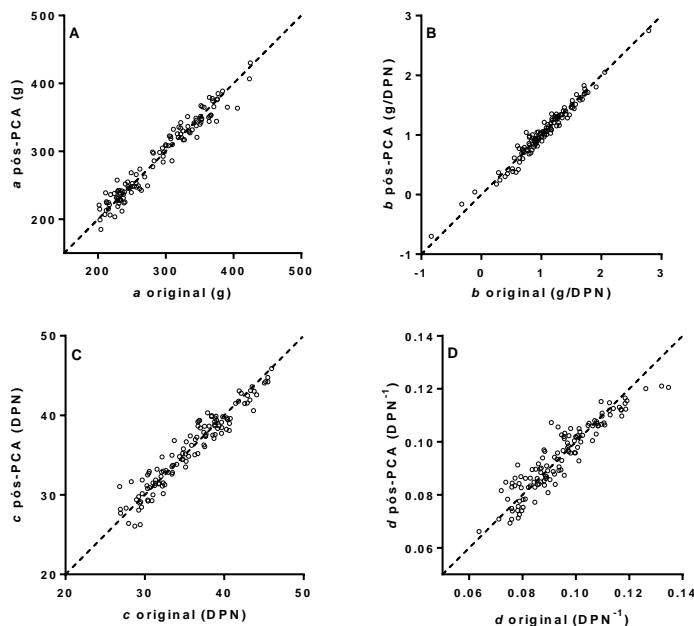


Figura 4. Valor dos parâmetros de regressão aproximados por dois componentes principais. Em cada um dos gráficos de dispersão, são apresentados os valores originais do parâmetro versus o valor obtido após aproximação linear pelos dois componentes principais. Os parâmetros apresentados são de: (A) peso estimado aos 120 DPN; (B) taxa de crescimento na fase adulta; (C) idade para pico de estirão puberal; (D) taxa de crescimento puberal. DPN: dias pós-natal.

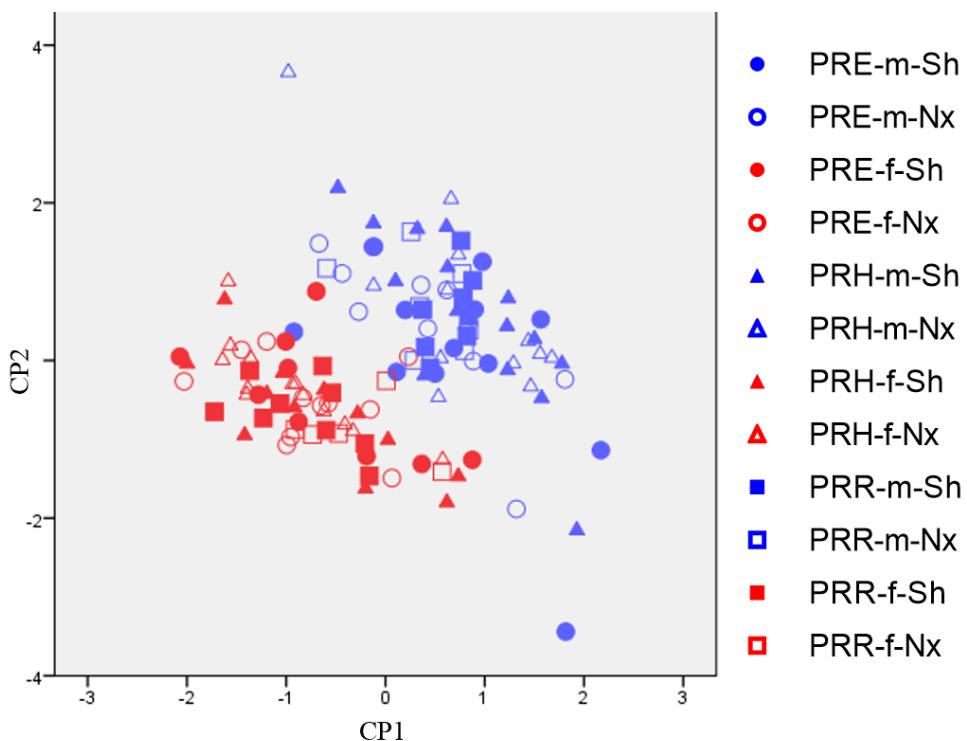


Figura 5. Plano de componentes principais. CP1: primeiro componente principal; CP2: segundo componente principal; PRE: prole de ratas eutireoideanas controle; PRH: prole de ratas hipotireoideanas; PRR: prole de ratas eutireoideanas por reposição hormonal; m: machos; f: fêmeas; Sh: animais submetidos a pseudocirurgia; Nx: animais submetidos a nefrectomia. Sh e Nx são subgrupos de um outro estudo realizado com os mesmos animais.

DISCUSSÃO

O crescimento somático dos ratos é influenciado positivamente pelos hormônios tireoidianos (HTs). Isso pode ser observado na ação permissiva dos HTs sobre o hormônio do crescimento (GH) e sobre o IGF-1 (13). Ratos tratados no início da vida com a droga antitireoideana propiltiouracil (PTU) apresentam retardo de crescimento linear associado a atraso na maturação epifisária, o que também permite também que a recuperação acelerada do crescimento ocorra (*catch-up*) quando o tratamento é interrompido (14). No entanto, essa recuperação no crescimento pode ser apenas parcial quando a restrição de HTs é prolongada (15,16).

O hipotireoidismo afeta a fertilidade de fêmeas. Ratas tireoidectomizadas semanas antes da cópula têm ninhada com tamanho e peso neonatal reduzidos (17). No protocolo do presente estudo, essas alterações não foram detectadas, o que é compatível com um hipotireoidismo mais brando mas ainda assim capaz de levar a consequências tardias na vida adulta (2,4).

Visando investigar consequências do hipotireoidismo gestacional no crescimento somático de ratos ao longo da vida, o peso corporal dos animais foi acompanhado após o desmame e sintetizado em dois componentes principais, refletindo o tamanho na vida adulta e a duração do estirão puberal. Não foi detectado efeito do tratamento gestacional nesses parâmetros de crescimento.

Como a única variável obtida para estimar o crescimento dos animais foi o peso corporal, não é possível distinguir crescimento longitudinal de ganhos isolados de massa, e interpretamos a medida de peso como um estimador do crescimento longitudinal.

O crescimento longitudinal de ossos é causado por proliferação condrocitária nas placas epifisárias. Em camundongos, na fase perineonatal há uma depleção de linhagens condroprogenitoras multiclona nas extremidades dos moldes cartilaginosos; logo em seguida, na fase juvenil, aderidas ao surgimento dos centros de ossificação secundários (COS), as células condroprogenitoras remanescentes adquirem capacidade de autorrenovação e as colunas de proliferação se tornam então monoclonais (18). Além disso, HTs são necessários para que esses processos de recrutamento e depleção ocorram, associados à formação dos COS (19). Dessa forma, o efeito agudo sobre a maturação óssea de uma privação parcial de HTs apenas durante a gestação, como em nosso protocolo, pode ser revertido logo após o nascimento.

Por outro lado, estima-se que variações epigenéticas possam justificar diferenças observadas na altura da população humana adulta. Em estudo com camundongos, observou-se a expressão diferencial de genes na placa epifisária, relacionada a variações na condensação de cromatina, como o da condroitina-sulfato sintase (20). Dessa forma, manifestações tardias poderiam ocorrer mesmo com a preservação numérica das células condroprogenitoras, o que não foi observado no nosso experimento.

Em conclusão, nosso método de análise do crescimento de ratos, que fornece parâmetros tanto para duração da aceleração puberal quanto para o dimensionamento corporal total ao longo de toda a vida do animal, não detectou diferença em nenhuma fase de vida da prole. Portanto, o hipotireoidismo gestacional em ratas, em um grau incapaz de alterar a fertilidade materna, não apresenta consequências significativas para o crescimento da prole.

BIBLIOGRAFIA

1. Maraka S, Ospina NMS, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016 Apr;26(4):580–90.
2. Santos SO, Loureiro SMA, Alves IGN, Jesus CS de, Santos PR dos, Santos MRV dos, et al. Experimental gestational hypothyroidism evokes hypertension in adult offspring rats. *Auton Neurosci*. 2012 Sep 25;170(1–2):36–41.
3. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005 Apr;85(2):571–633.
4. Alves IGN, da Cruz KML, Mota CMD, de Santana DS, Gaujac DP, de Carvalho VCB, et al. Experimental hypothyroidism during pregnancy affects nociception and locomotor performance of offspring in rats. *Eur J Pain*. 2013 Oct;17(9):1291–8.
5. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metab Clin Exp*. 1977 Jan;26(1):1–8.
6. Weller A, Rozin A, Rigler O, Sack J. Neurobehavioral development of neonatal rats after in-utero hypothyroxinemia: efficacy of prenatal thyroxine treatment. *Early Hum Dev*. 1996 Sep 20;46(1–2):63–76.
7. Seltman HJ. Experimental Design and Analysis [Internet]. 2015. Available from: <http://www.stat.cmu.edu/~hseltman/309/Book/Book.pdf>
8. Fitzhugh HA. Analysis of growth curves and strategies for altering their shape. *J Anim Sci*. 1976 Apr;42(4):1036–51.
9. Cramer AOJ, van Ravenzwaaij D, Matzke D, Steingroever H, Wetzel R, Grasman RPPP, et al. Hidden multiplicity in exploratory multiway ANOVA: Prevalence and remedies. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2016 Apr;23(2):640–7.
10. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289–300.
11. CONCEA. Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 1]. Available from: http://www.mct.gov.br/upd_blob/0238/238684.pdf
12. CONCEA. Diretrizes da Prática de Eutanásia do CONCEA [Internet]. 2013 [cited 2015 Mar 31]. Available from: http://www.cobea.org.br/arquivo/download?ID_ARQUIVO=36
13. Siebler T, Robson H, Shalet SM, Williams GR. Glucocorticoids, Thyroid Hormone and Growth Hormone Interactions: Implications for the Growth Plate. *Hormone Research in Paediatrics*. 2001;56(1):7–12.

14. Marino R, Hegde A, Barnes KM, Schrier L, Emons JA, Nilsson O, et al. Catch-Up Growth after Hypothyroidism Is Caused by Delayed Growth Plate Senescence. *Endocrinology*. 2008 Apr;149(4):1820–8.
15. Boersma B, Otten BJ, Stoelinga GB, Wit JM. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 1996 May;155(5):362–7.
16. Bassett JHD, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocrine Reviews*. 2016 Apr;37(2):135–87.
17. Gil-Garay R, Miralles-Flores C, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Delgado-Baeza E. Maternal hypothyroidism and fetal chondro-osseous development in rats. *Biol Neonate*. 1991;60(6):385–94.
18. Newton PT, Li L, Zhou B, Schweingruber C, Hovorakova M, Xie M, et al. A radical switch in clonality reveals a stem cell niche in the epiphyseal growth plate. *Nature*. 2019 Mar;567(7747):234.
19. Xing W, Aghajanian P, Goodluck H, Kesavan C, Cheng S, Pourteymoor S, et al. Thyroid hormone receptor- β 1 signaling is critically involved in regulating secondary ossification via promoting transcription of the Ihh gene in the epiphysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 15;310(10):E846-854.
20. Guo M, Liu Z, Willen J, Shaw CP, Richard D, Jagoda E, et al. Epigenetic profiling of growth plate chondrocytes sheds insight into regulatory genetic variation influencing height. *Elife*. 2017 05;6.