



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE PRÓ-
REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

CAMILA SOUZA GAMA ROCHA

**SENSIBILIDADE β -ADRENÉRGICA E VARIABILIDADE
ALTERADA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO
HIPOTIREOIDISMO: UMA ABORDAGEM MECANICISTA**

São Cristóvão - SE

2026

CAMILA SOUZA GAMA ROCHA

SENSIBILIDADE β -ADRENÉRGICA E VARIABILIDADE ALTERADA DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA NO HIPOTIREOIDISMO: UMA ABORDAGEM

2026

CAMILA SOUZA GAMA ROCHA

**SENSIBILIDADE β -ADRENÉRGICA E VARIABILIDADE
ALTERADA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO
HIPOTIREOIDISMO: UMA ABORDAGEM MECANICISTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação da Universidade Federal de Sergipe
como requisito à obtenção do grau de Mestre
em Fisiologia

São Cristóvão - SE

2026

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

R672s Rocha, Camila Souza Gama
Sensibilidade β -adrenérgica e variabilidade alterada da frequência cardíaca no hipotireoidismo : uma abordagem mecanicista / Camila Souza Gama Rocha ; orientador Diego Santos de Souza. – São Cristóvão, SE, 2026.
76 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, 2026.

1. Hipotireoidismo. 2. Sistema nervoso autônomo. 3. Frequência cardíaca. 4. Receptores adrenérgicos beta. 5. Eletrofisiologia cardíaca. I. Souza, Diego Santos de, orient. II. Título.

CDU 612.17:616.441-008.64

CAMILA SOUZA GAMA ROCHA

**SENSIBILIDADE β -ADRENÉRGICA E VARIABILIDADE
ALTERADA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO
HIPOTIREOIDISMO: UMA ABORDAGEM MECANICISTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação da Universidade Federal de Sergipe
como requisito à obtenção do grau de Mestre
em Fisiologia

Orientador: Prof. Dr. Diego Santos de Souza

1º Examinador: Profa. Dra. Renata Grespan

2º Examinador: Prof. Dr. Márcio Roberto Viana dos Santos

São Cristóvão - SE

2026

DEDICATÓRIA

*Dedico esse trabalho a meu amado marido
que sempre esteve do meu lado e a minha família do
coração...*

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Jeová, criador de todo universo, dele é que vêm todo o conhecimento exato que nós, meros humanos, temos o privilégio de conhecer e aprender.

Agradeço ao meu amado marido e melhor amigo, Lino, que esteve ao meu lado em cada etapa deste processo. Em nenhum momento duvidou do meu potencial e, como grande educador, sempre me incentivou a seguir em frente e a dar o meu melhor. Seu apoio, carinho e confiança foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. “Obrigada menininho!”

Sou imensamente grata ao professor Diego por ter aceitado me orientar em um dos maiores desafios que já enfrentei na vida. Se não fosse por você, talvez eu nem tivesse iniciado essa jornada tão gratificante, que contribuiu não apenas para o meu crescimento profissional, mas também pessoal. A Aimée, agradeço de coração pela paciência, generosidade e constante disposição em me ensinar. Amiga, você ocupa um lugar muito especial no mais alto “degrau da amizade”. Amigos, saibam que vocês me ajudaram a continuar no melhor modo de vida, sou muito grata por isso.

E por último, mas não menos importante, quero expressar minha sincera gratidão ao grupo EpCar e LANBAC. Vocês são sensacionais! Tenho grande admiração por cada um e desejo muito sucesso em suas trajetórias.

RESUMO

Sensibilidade β -adrenérgica e variabilidade alterada da frequência cardíaca no hipotireoidismo: uma abordagem mecanicista, ROCHA, Camila Souza Gama, São Cristóvão -SE, 2026.

Introdução: O hipotireoidismo é uma das disfunções endócrinas mais prevalentes mundialmente, afetando mais de 10% dos adultos, e está associado a alterações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular. Embora seus efeitos cronotrópicos e hemodinâmicos sejam bem descritos, os mecanismos que integram a modulação autonômica e a sensibilidade β -adrenérgica na gênese das alterações elétricas cardíacas são poucos conhecidos. Este estudo teve como objetivo investigar as alterações na função elétrica cardíaca decorrentes da modulação autonômica associada ao hipotireoidismo em modelo murino. **Métodos:** Foram utilizados camundongos Swiss machos ($n = 6-7$ por grupo; 5-6 semanas; 25-30g). O hipotireoidismo foi induzido por metimazol (0,1% na água de beber) durante 21 dias, enquanto o grupo controle recebeu apenas água. A função cardíaca foi avaliada por eletrocardiograma *in vivo* nos dias 0, 11 e 21, determinando a frequência cardíaca, a condução elétrica e a variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo e da frequência. A sensibilidade β -adrenérgica foi analisada por meio da administração intraperitoneal de isoproterenol, dobutamina e salbutamol, com monitoramento eletrocardiográfico antes e 3 minutos após da administração. A atividade da adenilil ciclase foi avaliada em corações isolados perfundidos em sistema de Langendorff, antes e após estimulação com forskolina. A expressão dos receptores β_1 , β_2 , da proteína quinase A (PKA) e do fosfolambano (PLB) foi determinada por Western blot. **Resultados:** Os animais hipotireoidianos apresentaram redução significativa da frequência cardíaca, prolongamento do intervalo PR e aumento do QT corrigido. A variabilidade da frequência cardíaca revelou aumento do componente *Very Low Frequency* (VLF), elevação do *Root mean square of successive differences* (RMSSD) e redução do *Standard deviation of NN intervals* (SDNN), caracterizando desequilíbrio autonômico com predomínio vagal e diminuição da adaptabilidade global. Os corações hipotireoidianos apresentaram uma redução significativa na expressão do receptor β_1 , e na fosforilação de substrato da PKA, além de aumento na expressão do receptor β_2 . Esses resultados indicam que o hipotireoidismo reduz a sinalização canônica β_1 -adrenérgica/PKA, ao mesmo tempo que aumenta a expressão do receptor β_2 -adrenérgico. A resposta cronotrópica ao isoproterenol e à dobutamina foi atenuada, acompanhada de redução na fosforilação de substratos da PKA, indicando redução da responsividade β_1 -adrenérgica cardíaca. Em contraste, a resposta ao salbutamol foi aumentada, sem modificação na fosforilação do substrato da PKA ou a expressão/fosforilação do PLB, sugerindo que a sinalização β_1 -adrenérgica é seletivamente prejudicada no hipotireoidismo, e uma possível reorganização para via de sinalização β_2 -adrenérgica. A estimulação com forskolina restaurou a resposta à frequência cardíaca, sem modificar a razão p-PLB/PLB que permaneceu inalterada, indicando preservação das etapas intracelulares subsequentes à ativação dos receptores β -adrenérgicos. **Conclusão:** O hipotireoidismo induz um remodelamento acentuado da sinalização adrenérgica cardíaca, com maior contribuição de vias alternativas associadas ao receptor β_2 -adrenérgico. Esses achados demonstraram que a deficiência de hormônios tireoidianos leva à reorganização da sinalização adrenérgica cardíaca, contribuindo para bradicardia, menor adaptabilidade cronotrópica e a redução da complexidade do controle autonômico no hipotireoidismo.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Receptores Adrenérgicos beta; Sistema Nervoso Autônomo; Frequência Cardíaca; Eletrofisiologia Cardíaca;

ABSTRACT

β -adrenergic Sensitivity and Altered Heart Rate Variability in Hypothyroidism: A Mechanistic Approach, ROCHA, Camila Souza Gama, São Cristóvão – SE, 2026.

Introduction: Hypothyroidism is one of the most prevalent endocrine disorders worldwide, affecting more than 10% of adults, and is associated with structural and functional alterations of the cardiovascular system. Although its chronotropic and hemodynamic effects are well described, the mechanisms integrating autonomic modulation and β -adrenergic sensitivity in the genesis of cardiac electrical alterations are poorly understood. This study aimed to investigate changes in cardiac electrical function resulting from autonomic modulation associated with hypothyroidism in a murine model. **Methods:** Male Swiss mice were used ($n = 6-7$ per group; 5–6 weeks old; 25–30 g). Hypothyroidism was induced with methimazole (0.1% in drinking water) for 21 days, while the control group received water only. Cardiac function was assessed by *in vivo* electrocardiography on days 0, 11, and 21, determining heart rate, electrical conduction, and heart rate variability in the time and frequency domains. β -adrenergic sensitivity was analyzed through intraperitoneal administration of isoproterenol, dobutamine, and salbutamol, with electrocardiographic monitoring before and 3 minutes after administration. Adenyl cyclase activity was assessed in isolated hearts perfused using a Langendorff system, before and after stimulation with forskolin. The expression of β_1 and β_2 receptors, protein kinase A (PKA), and phospholamban (PLB) was determined by Western blot. **Results:** Hypothyroid animals showed a significant reduction in heart rate, prolongation of the PR interval, and an increase in corrected QT. Heart rate variability revealed an increase in the *Very Low Frequency* (VLF) component, an increase in the *Root mean square of successive differences* (RMSSD), and a reduction in the *Standard deviation of NN intervals* (SDNN), characterizing autonomic imbalance with vagal predominance and decreased overall adaptability. Hypothyroid hearts showed a significant reduction in β_1 -receptor expression and PKA substrate phosphorylation, as well as an increase in β_2 -receptor expression. These results indicate that hypothyroidism reduces canonical β_1 -adrenergic/PKA signaling while increasing β_2 -adrenergic receptor expression. The chronotropic response to isoproterenol and dobutamine was attenuated, accompanied by reduced PKA substrate phosphorylation, indicating decreased cardiac β_1 -adrenergic responsiveness. In contrast, the response to salbutamol was increased, with no changes in PKA substrate phosphorylation or PLB expression/phosphorylation, suggesting that β_1 -adrenergic signaling is selectively impaired in hypothyroidism, with a possible reorganization toward the β_2 -adrenergic signaling pathway. Forskolin stimulation restored the heart rate response without altering the p-PLB/PLB ratio, which remained unchanged, indicating preservation of the intracellular steps downstream of β -adrenergic receptor activation. **Conclusion:** Hypothyroidism induces marked remodeling of cardiac adrenergic signaling, with a greater contribution of alternative pathways associated with the β_2 -adrenergic receptor. These findings demonstrate that thyroid hormone deficiency leads to reorganization of cardiac adrenergic signaling, contributing to bradycardia, reduced chronotropic adaptability, and decreased complexity of autonomic control in hypothyroidism.

Keywords: Hypothyroidism; Adrenergic Beta Receptors; Autonomic Nervous System; Heart Rate; Cardiac Electrophysiology.

RESUMO VOLTADO PARA A SOCIEDADE

Sensibilidade β -adrenérgica e variabilidade alterada da frequência cardíaca no hipotireoidismo: uma abordagem mecanicista, ROCHA, Camila Souza Gama, São Cristóvão -SE, 2026.

O hipotireoidismo é uma condição bastante comum e ocorre quando a glândula tireoide produz menos hormônios do que o necessário. Estima-se que mais de 10% dos adultos possam apresentar a doença em suas formas clínica ou subclínica. Além de afetar o metabolismo, o hipotireoidismo também pode impactar o coração. O presente estudo investigou como a deficiência dos hormônios da tireoide altera o funcionamento elétrico do coração, ou seja, a forma como ele gera e conduz os impulsos responsáveis pelos batimentos cardíacos. Para isso, foi utilizado um modelo experimental em camundongos com hipotireoidismo induzido, no qual se avaliou o ritmo cardíaco por meio de eletrocardiograma, bem como a resposta do coração a substâncias que normalmente aumentam a frequência cardíaca (número de batimentos por minuto). Os resultados mostraram que, no hipotireoidismo, o coração bate mais devagar e apresenta sinais de atraso na condução elétrica, o que pode aumentar o risco de arritmias (alterações no ritmo cardíaco). Também foram observadas mudanças no equilíbrio do sistema nervoso que controla o coração. Esse sistema funciona como um “acelerador” (parte simpática) e um “freio” (parte parassimpática). Nos animais com hipotireoidismo, houve predominância do “freio”, tornando o coração menos adaptável às necessidades do organismo. Além disso, foi identificado que os receptores responsáveis por responder à adrenalina — substância que aumenta os batimentos cardíacos em situações de esforço ou estresse — estavam reduzidos, especialmente um tipo específico chamado β_1 . Isso ajuda a explicar por que pessoas com hipotireoidismo podem apresentar batimentos mais lentos e menor capacidade de aumentar a frequência cardíaca durante a atividade física. Em conjunto, os achados mostraram que o hipotireoidismo modifica a forma como o coração é regulado. Compreender esses mecanismos é importante para melhorar o acompanhamento clínico e reduzir riscos cardiovasculares em pessoas com essa condição.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alterações na frequência cardíaca e condução elétrica avaliada por eletrocardiograma in vivo em camundongos Ctr e Hipo.....	44
Figura 2. O Hipo experimental induz bradicardia progressiva e altera a variabilidade da frequência cardíaca em camundongos.....	45
Figura 3 O Hipo experimental remodela a sinalização β -adrenérgica cardíaca e reduz a fosforilação da fosfolambano dependente de PKA.....	46
Figura 4 Comprometimento da responsividade β -adrenérgica após estímulo com Isoproterenol.....	47
Figura 5 Redução da responsividade β_1 -adrenérgica cardíaca após estímulo com Dobutamina.....	48
Figura 6 Responsividade β -adrenérgica após estímulo com Salbutamol no grupo Hipo.....	49
Figura 7. Estimativa da contribuição funcional dos receptores β_1 -AR e β_2 -AR para a resposta cronotrópica.....	50
Figura 8. Restabelecimento da resposta cronotrópica à forskolina no grupo Hipo.....	51
Figura 9. Modelo proposto para o rearranjo da sinalização β -adrenérgica cardíaca no Hipo..	55

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Genes cardíacos regulados pelos hormônios tireoidianos	22
Quadro 2: Variáveis do Estudo.....	42

LISTA DE TABELA

Tabela 01: Perfil dos Hormônios da Tireoide.....	43
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Adenilil Ciclase
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
Ca²⁺	Cálcio
Ctr	Controle
D1	5'-desiodase tipo 1
D2	5'-desiodase tipo 2
D3	5'-desiodase tipo 3
DIT	Diiodotirosina
Dobu	Dobutamina
ECG	Eletrocardiograma
Gi	Proteína G inibitória
Gs	Proteína G estimulatória
Hipo	Hipotireoidismo
HF	High frequency (alta frequência)
HHT	Hipotálamo-hipófise-tireoide
HRT	<i>Heart rate turbulence</i> (turbulência da frequência cardíaca)
HTs	Hormônios tireoidianos
ISO	Isoproterenol
K⁺	Potássio
LF	<i>Low frequency</i> (baixa frequência)
MAPK	Quinase Ativada por Mitógeno
ERK1/2	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
MIT	Monoiodotirosina
Na⁺	Sódio
PLB	Fosfolambano
p-PLB	Fosfolambano fosforilado
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PKA	Proteína quinase A
PKB	Proteína quinase B
PKC	Proteína quinase C
RMSSD	<i>Root mean square of successive differences</i> (Raiz quadrada média de diferenças sucessivas)
SDNN	<i>Standard deviation of NN intervals</i> (desvio padrão dos intervalos NN)
SERCA2a	Cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático
SNA	Sistema nervoso autônomo
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TPO	Tireoperoxidase
TRs	Receptores nucleares de hormônio tireoidiano
TSH	Hormônio tireoestimulante
VLf	<i>Very Low Frequency</i> (frequência muito baixa)
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
β-AR	Receptores β-adrenérgico
β₁-AR	Receptor adrenérgico β ₁
β₂-AR	Receptor adrenérgico β ₂

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Fisiologia da Tireoide e Hormônios Tireoidiano.....	18
2.2 Hipotireoidismo: Aspectos Gerais e Manifestações Cardiovasculares.....	25
2.2.1 Definição, etiologia e classificação.....	25
2.2.2 Manifestações cardiovasculares.....	26
2.3 Sinalização β -Adrenérgica Cardíaca.....	28
2.3.1 Receptores β -adrenérgicos: estrutura e distribuição.....	28
2.3.2 Via de sinalização intracelular.....	29
2.3.3 Efeitos funcionais da estimulação β -adrenérgica.....	30
2.4 Sistema Nervoso Autônomo e Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	31
2.4.1 Modulação autonômica cardíaca.....	31
2.4.2 Variabilidade da frequência cardíaca: conceitos e métodos.....	32
2.4.3 VFC como marcador prognóstico.....	33
2.4.4 Alterações da VFC no hipotireoidismo.....	35
2.5 Interação Tireoide-Sistema Adrenérgico: Integração Mecanicista.....	32
2.5.1 Alterações na sinalização β -adrenérgica no hipotireoidismo.....	35
2.5.2 Modelo integrador: da disfunção β -adrenérgica às alterações da VFC.....	35
3 OBJETIVOS.....	37
3.1 Objetivo Geral.....	37
3.2 Objetivos Específicos.....	37
4 MÉTODOS.....	38
4.1 Delineamento do Estudo.....	38
4.2 Modelo Experimental / Amostra.....	38
4.2.1 Indução experimental do hipotireoidismo.....	38
4.2.2. Grupos experimentais.....	39
4.3 Procedimentos Experimentais.....	39
4.3.1 Avaliação da frequência cardíaca.....	39
4.3.1.1 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.....	40
4.3.2 Avaliação <i>in vivo</i> da responsividade β -adrenérgica.....	41
4.3.2.1 Atividade da adenilil ciclase.....	41
4.3.2.2 Avaliação da expressão proteica de β_1 , β_2 , PKA e fosfolambano por Western Blot.....	41
4.5 Variáveis do Estudo.....	42

4.6 Análise Estatística.....	42
5 RESULTADOS	43
5.1 Caracterização da Amostra.....	43
5.2 O Hipo reduz a frequência cardíaca basal.....	43
5.3 Alterações nos Parâmetros de VFC no Hipo Experimental.....	44
5.4 Disfunção Seletiva do β_1 -AR e aumento da expressão do β_2 -AR no Hipo.....	45
5.5 Consequências Funcionais da Remodelamento β -Adrenérgica em Corações Hipotireoidianos.....	47
5.6 Análise Comparativa da Contribuição Funcional dos Receptores β_1 e β_2 -Adrenérgicos para a Resposta Cronotrópica.....	49
5.7 Preservação da responsividade ao AMPc apesar da sinalização β_1 -adrenérgica prejudicada.....	50
6 DISCUSSÃO.....	52
6.1 Limitações do estudo.....	56
6.2 Perspectivas.....	57
7 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
APENDICE.....	69
ANEXOS.....	75
Anexo I: Cômite de Ética.....	75
Anexo II: Produção Científica.....	76-79

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo (Hipo) constitui uma das desordens endócrinas mais prevalentes na população mundial, afetando mais de 10% dos adultos quando consideradas as formas clínica e subclínica da doença (Paschou *et al.*, 2022). Esta condição é caracterizada pela deficiência na produção ou na ação dos hormônios tireoidianos, notadamente a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4). A relevância clínica do Hipo transcende seus efeitos metabólicos clássicos, uma vez que alterações sutis nas concentrações de hormônios tireoidianos (HTs) podem afetar adversamente o sistema cardiovascular, contribuindo para o aumento da morbimortalidade (Klein; Danzi, 2007).

Os HTs exercem papel fundamental na manutenção da homeostase cardiovascular. Nesse contexto, a regulação transcricional mediada pelo T3 modula diretamente a expressão de genes cardíacos específicos, incluindo aqueles que codificam a cadeia pesada de α -miosina, a cálcio-ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA2a) e os canais iônicos e os receptores β -AR, bem como promove a regulação negativa da cadeia pesada de β -miosina e do fosfolambano (Cappola *et al.*, 2019; Klein; Danzi, 2007; Klein; Ojamaa, 2001).

Entre seus principais alvos destacam-se os receptores β -adrenérgicos (β -AR), cuja expressão e funcionalidade são reguladas pelos HTs tanto no miocárdio quanto na vasculatura periférica (Jabbar *et al.*, 2017; Klein; Ojamaa, 2001; Mullur; Liu; Brent, 2014). Estudos experimentais demonstram que a deficiência de HTs resulta em diminuição da densidade dos β -AR e em alterações nas vias de sinalização intracelular mediadas pelo sistema adenilil ciclase-AMPC (Bahouth, 1991; Stiles *et al.*, 1981). Essas alterações reduzem a sensibilidade cardíaca às catecolaminas e comprometem a modulação simpática do coração, uma vez que a regulação autônoma adequada depende da integridade da sinalização do receptores β -adrenérgica (Kahaly; Dillmann, 2005; Silva; Bianco, 2008). Nesse contexto, alterações na expressão dos β_1 adrenérgico (β_1 -AR) e β_2 adrenérgico podem influenciar profundamente o equilíbrio entre a sinalização clássica de AMPC/proteína quinase A (PKA) e vias alternativas, como a ativação de ERK1/2.

Diante dessas alterações, pacientes com Hipo frequentemente apresentam redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), parâmetro amplamente reconhecido como marcador não invasivo da modulação autônoma cardíaca e do risco cardiovascular. A VFC reflete as oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, sendo modulada pela interação dinâmica entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso

autônomo (SNA) (Brodde *et al.*, 2001). Estudos demonstram que pacientes com Hipo apresentam redução significativa na VFC, com diminuição dos parâmetros no domínio do tempo, como *Standard deviation of NN intervals* (SDNN) e *Root Mean Square of Successive Differences* (RMSSD), bem como alterações no domínio da frequência caracterizadas pela redução do componente de alta frequência e pelo aumento da razão LF/HF, alterações espectrais compatíveis com comprometimento da modulação autonômica (Celik *et al.*, 2011; Falcone *et al.*, 2014).

Nesse contexto, alterações na interação entre os sistemas simpático e parassimpático têm sido descritas em indivíduos com Hipo, caracterizando um estado de desequilíbrio simpatovagal. Em estudo envolvendo 110 pacientes com Hipo, Bogdan *et al.* (2024) observaram uma diminuição significativa da VFC, acompanhada de redução de índices vagais e evidências de desequilíbrio simpatovagal, indicando comprometimento da regulação autonômica cardíaca. Heemstra *et al.* (2009) demonstraram que o Hipo manifesto agudo induz desequilíbrio simpatovagal caracterizado por retirada simpática, avaliada por meio da redução da excreção urinária de dopamina e por alterações nos componentes espectrais da VFC, embora os reflexos cardiovasculares ao estresse mental permaneçam preservados (Heemstra *et al.*, 2010).

Em conjunto, essas evidências sugerem que a redução da sensibilidade β -adrenérgica e a consequente disfunção autonômica constituem mecanismos importantes na fisiopatologia cardiovascular do Hipo, o que contribui para o aumento do risco cardiovascular associado à doença. No entanto, os mecanismos moleculares subjacentes a esse comprometimento ainda não são totalmente compreendidos.

Portanto, o presente estudo investigou o impacto do hipotireoidismo experimental na regulação autonômica cardíaca, na responsividade β -adrenérgica e na sinalização intracelular subsequente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fisiologia da Tireoide e Hormônios Tireoidianos

A glândula tireoide é um órgão endócrino localizado na região cervical anterior, adjacente à traqueia, constituído por dois lobos laterais unidos por um istmo (Ortiga-Carvalho *et al.*, 2016). Histologicamente, é organizada em dois compartimentos celulares: as células parafoliculares (células C), que secretam calcitonina — hormônio envolvido na homeostase do

cálcio, — e as células foliculares, ou tireócitos, responsáveis pela síntese e secreção dos HTs, T4 e T3 (Carvalho; Dupuy, 2017; Cote; Grubbs; Hofmann, 2015; Ortiga-Carvalho *et al.*, 2016).

A unidade funcional da glândula é o folículo tireoidiano, estrutura aproximadamente esférica delimitada por uma monocamada de células epiteliais cúbicas — os tireócitos — que circunda uma cavidade central, o lúmen folicular (Zhang *et al.*, 2022). Os tireócitos sintetizam e secretam a tireoglobulina para esse lúmen, onde ela é armazenada como coloide e funciona como matriz para a hormonogênese; a iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina, catalisada na membrana apical pela tireoperoxidase na presença de iodeto e peróxido de hidrogênio (Carvalho; Dupuy, 2017). Essa arquitetura, em que a mesma célula medeia captação de iodeto, síntese, armazenamento extracelular e secreção, é determinante para a regulação dos níveis de hormônio tireoidiano (Carvalho; Dupuy, 2017; Zhang *et al.*, 2022). A função tireoidiana é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT). O hormônio liberador de tireotrofina (TRH), sintetizado no hipotálamo, estimula a secreção de hormônio tireoestimulante (TSH) pela adenohipófise. O TSH, por sua vez, atua nos tireócitos promovendo todas as etapas da biossíntese hormonal, incluindo a captação de iodeto, a síntese de tireoglobulina e a liberação de HTs (Brent, 2012; Ortiga-Carvalho *et al.*, 2016).

O equilíbrio desse sistema é mantido através de um mecanismo de retroalimentação negativa. Níveis fisiológicos de HTs circulantes controlam a secreção de TRH e TSH, mantendo os níveis fisiológicos dos principais hormônios do eixo HHT. Se a quantidade de HTs caem, a produção de TRH e TSH aumenta; já se os HTs estiverem em excesso, a produção de TRH e TSH é suprimida (Ortiga-Carvalho *et al.*, 2016).

Além da regulação clássica por retroalimentação negativa, o eixo HHT sofre influência de fatores neurais, humorais e metabólicos, como estresse, estado nutricional, inflamação sistêmica e condições de doença aguda ou crônica. Esses fatores podem modular tanto a secreção central de TRH e TSH quanto o metabolismo periférico e a ação tecidual dos HTs conferindo ao eixo HHT um caráter dinâmico e adaptativo às demandas fisiológicas e fisiopatológicas do organismo (Brent, 2012; Fekete; Lechan, 2014).

A biossíntese dos hormônios tireoidianos ocorre nas células foliculares da glândula tireoide e envolve uma sequência altamente coordenada de eventos. O iodeto é captado ativamente do meio extracelular pelo simportador sódio-iodeto, localizado na membrana basolateral do tireócito, sendo posteriormente transportado para o lúmen folicular. No coloide, o iodeto é oxidado pela tireoperoxidase (TPO) e incorporado aos resíduos de tirosina da tireoglobulina, processo denominado organificação do iodo, resultando na formação das:

iodotirosinas monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) (Bianco; Da Conceição, 2018; Carvalho; Dupuy, 2017; Mullur; Liu; Brent, 2014).

Ainda ligadas à tireoglobulina, as iodotirosinas sofrem reações de acoplamento oxidativo, também catalisadas pela TPO, formando T3 e T4. Esses hormônios permanecem armazenados no coloide até serem internalizados pelos tireócitos sob estímulo do hormônio tireoestimulante (TSH), quando o complexo é endocitado e submetido à proteólise lisossomal, liberando T3 e T4 livres. Os HTs são então secretados para a circulação sistêmica, predominantemente na forma de T4, enquanto o T3, embora produzido em menor quantidade, representa a forma biologicamente mais dentro da célula (Carvalho; Dupuy, 2017; Mullur; Liu; Brent, 2014).

Os HTs, devido às suas características lipofílicas, circulam predominantemente ligados a proteínas plasmáticas específicas, mecanismo essencial para sua estabilidade e biodisponibilidade sistêmica. Aproximadamente 99,7% do T4 e 99,5% do T3 encontram-se associadas à globulina ligadora de tiroxina (thyroxine-binding globulin – TBG), à transtirretina e à albumina. Essa ligação proteica atua como um reservatório circulante, prolonga a meia-vida dos HTs e atenua variações agudas nas concentrações hormonais livres, que correspondem à fração biologicamente ativa responsável pela interação com os tecidos-alvo (Schussler, 2000).

A fração livre de T3 e T4, embora quantitativamente pequena, é funcionalmente determinante, pois representa a porção capaz de atravessar a membrana celular e iniciar a sinalização hormonal. Esse processo não ocorre por difusão passiva, mas depende de transportadores específicos de membrana, entre os quais se destacam os transportadores da família dos monocarboxilatos (MCT8 e MCT10) e os transportadores de ânions orgânicos polipeptídicos. Alterações na expressão ou na função desses transportadores podem gerar um desacoplamento entre concentrações séricas aparentemente normais de HTs e respostas celulares reduzidas, como demonstrado em distúrbios genéticos do transporte hormonal e em condições fisiopatológicas complexas (Brent, 2012; Groeneweg *et al.*, 2020).

Uma vez internalizados, os HTs são submetidos a um metabolismo predominantemente intracelular e mediado pelas iodotironinas desiodinases. Essas enzimas são responsáveis pela ativação ou inativação dos HTs, garantindo que cada tecido tenha a concentração adequada de hormônio ativo. A 5'-desiodase tipo 1 (D1) e a 5'-desiodase tipo 2 (D2), enzimas ativadoras, catalisam a conversão de T4 em T3, enquanto a 5'-desiodase tipo 3 (D3), promove a inativação hormonal, convertendo T4 em T3 reversa e T3 em diiodotironina. A D1 é expressa em altos níveis no fígado, rins e tireoide; e a D3 na pele, tecido vascular e placenta, ambas localizadas

na membrana celular. Já a D2, localizada no retículo endoplasmático, é expressa no cérebro, hipófise, tireoide e tecido adiposo marrom, sendo crucial para a produção local de T3 e para o mecanismo de retroalimentação (feedback) no eixo hipotálamo-hipófise. A expressão diferencial dessas enzimas entre os tecidos permite um controle fino e tecido-específico da sinalização tireoidiana, independente das concentrações hormonais circulantes (Bianco *et al.*, 2002; Brent, 2012; Groeneweg *et al.*, 2020).

No tecido cardíaco, a expressão da D2 é diminuída. A conversão de T4 em T3 nos miócitos cardíacos adultos ocorre em grau desprezível, não exercendo papel fisiológico relevante. Esse fenômeno decorre da expressão mínima ou ausente da D2 no miocárdio, tornando o coração dependente da captação direta do T3 circulante para a ativação de seus receptores nucleares (Klein; Ojamaa, 2001).

As ações genômicas dos HTs ocorrem predominantemente no núcleo celular e são mediadas pela ligação do T3 aos receptores nucleares de hormônio tireoidiano (TRs). Esses receptores pertencem à superfamília dos receptores nucleares de hormônios esteroides e atuam como fatores de transcrição dependentes de ligante. Diferentemente de outros receptores nucleares, os TRs encontram-se ligados ao DNA tanto na ausência quanto na presença do hormônio, exercendo papel central na regulação basal e hormônio-dependente da expressão gênica (Anyetei-Anum; Roggero; Allison, 2018; Brent, 2012; Klein; Ojamaa, 2001).

As principais isoformas ativas dos TRs são o TR α 1 e o TR β 1, que apesar de compartilharem estruturas moleculares semelhantes apresentam padrões distintos de expressão tecidual e funções fisiológicas específicas. O TR α 1 é expresso no cérebro, coração e músculo esquelético. O TR β 1, por sua vez, é expresso nos rins, fígado, cérebro, tireoide e, em quantidades mais baixas, no coração e pulmões. Essas isoformas desempenham papel central na regulação metabólica e no controle do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (Brent, 2012; Cheng, S.-Y.; Leonard; Davis, 2010; Mullur; Liu; Brent, 2014). Embora predominantemente nucleares, ambas as isoformas apresentam trânsito dinâmico entre o núcleo e o citoplasma, o que contribui para a modulação fina da resposta celular aos HTs (Anyetei-Anum; Roggero; Allison, 2018).

No sistema cardiovascular, o predomínio da isoforma TR α 1 no miocárdio confere a esse receptor um papel central na mediação dos efeitos do T3 sobre a estrutura, a função e a eletrofisiologia cardíacas (Brent, 2012; Dillmann, 2010). Por meio de mecanismos genômicos, a ativação do TR α 1 regula a transcrição de diversos genes essenciais (Quadro 1) para o desempenho miocárdico, incluindo aqueles que codificam a cadeia pesada α -miosina,

SERCA2a, os canais de potássio (K⁺) dependentes de voltagem e os β -AR (Dillmann, 2010; Klein; Ojamaa, 2001). Paralelamente, o T3 reprime a expressão da cadeia pesada β -miosina e do fosfolambano, favorecendo maior eficiência contrátil e relaxamento diastólico mais rápido (Cappola *et al.*, 2019; Klein; Ojamaa, 2001). Essas ações genômicas resultam em alterações no fenótipo cardíaco, afetando diretamente a contratilidade, a frequência cardíaca e a resistência vascular sistêmica. E explica, em grande parte, as alterações cardíacas observadas na doença tireoidiana e reforçam o papel central dos HTs como moduladores diretos da função cardiovascular (Klein; Danzi, 2007; Klein; Ojamaa, 2001).

Dessa forma, a adequada ativação do receptor tireoidiano contribui para a geração, propagação e repolarização do potencial de ação cardíaco (Dillmann, 2010). Em condições de deficiência hormonal, como no Hipo, a redução da ativação do TR α 1 promove alterações na expressão desses genes, desencadeando um processo de remodelamento elétrico cardíaco caracterizado por bradicardia, prolongamento dos intervalos eletrocardiográficos e distúrbios da repolarização ventricular (Dillmann, 2010; Klein; Danzi, 2007). Assim, a associação entre TR α 1, expressão de canais iônicos e função elétrica cardíaca constitui um importante mecanismo molecular pelo qual os hormônios tireoidianos modulam a atividade cardiovascular e explicam parte das alterações eletrofisiológicas observadas nas doenças tireoidianas (Brent, 2012).

Quadro 1: Genes cardíacos regulados pelos hormônios tireoidianos.

Gene	Efeito do T3	Função
Cadeia pesada α -miosina	↑	Contratilidade (miosina rápida)
Cadeia pesada β -miosona	↓	Contratilidade (miosina lenta)
SERCA2a	↑	Recaptação de Ca ²⁺ no retículo sarcoplasmático
Fosfolambano	↓	Inibidor da SERCA2a
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	↑	Potencial de membrana
Receptores β -adrenérgicos	↑	Resposta às catecolaminas
Canais de K ⁺ (Kv1.5)	↑	Repolarização cardíaca

Fonte: Adaptado de Danzi e Klein (2002); Kahaly e Dillmann (2005)

As ações dos HTs não se limitam às ações mediadas por receptores, também exercem efeitos extracelulares, que podem ocorrer rapidamente e não requerem transcrição gênica. Enquanto as ações genômicas alteram o fenótipo cardíaco a longo prazo (dias), as ações não genômicas permitem ajustes rápidos na contratilidade e no tônus vascular, sendo essenciais para a resposta imediata do sistema cardiovascular às variações dos níveis de hormônio tireoidiano (Klein; Danzi, 2007; Klein; Ojamaa, 2001).

Os mecanismos não genômicos são iniciadas fora do núcleo, em receptores na membrana plasmática, no citoplasma e em organelas celulares. As ações não genômicas incluem regulação de canais iônicos, fosforilação oxidativa e transcrição de genes mitocondriais, ativação de vias de sinalização da MAPK - ERK1/2 ou da PI3K (Bassett; Harvey; Williams, 2003; Klein; Danzi, 2007; Mullur; Liu; Brent, 2014).

A ativação da via MAPK/ERK1/2 ocorre por mecanismos de membrana envolvendo proteínas intermediárias, culminando na fosforilação da ERK1/2, um evento associado à regulação de processos celulares como crescimento, proliferação e adaptação ao estresse (Cheng, W.; Zhu; Wang, 2016; Tedeschi *et al.*, 2021). No contexto cardiovascular, essa via desempenha papel relevante na modulação da função miocárdica e da expressão de proteínas envolvidas na homeostase celular (Anyeteei-Anum; Roggero; Allison, 2018; Davis; Leonard; Davis, 2008). Paralelamente, a via PI3K/Akt também é ativada por T3 e está relacionada à sobrevivência celular, metabolismo energético e regulação de proteínas de membrana, contribuindo para a manutenção da função cardiovascular (Davis; Goglia; Leonard, 2016; Ghigo; Li, 2015).

As ações não genômicas dos HTs sobre os canais iônicos cardíacos configuram um mecanismo integrado de modulação rápida da excitabilidade, da condução elétrica e da contratilidade miocárdica. No contexto do remodelamento elétrico cardíaco, foi observado aumento da corrente de cálcio do tipo L tanto no modelo de hipotireoidismo primário quanto no central, fenômeno atribuído principalmente à deficiência de HTs e não a um efeito direto do TSH. Esse incremento da corrente de cálcio do tipo L contribui para o prolongamento da repolarização ventricular aumentando a vulnerabilidade a arritmias (Fernandez-Ruocco *et al.*, 2019).

De forma complementar, os HTs modulam diversas correntes de K⁺ exercendo influência decisiva sobre o potencial de repouso e a repolarização ventricular. A ativação de canais de K⁺ voltagem-dependentes (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3) pelo T3 promove encurtamento da duração do potencial de ação e do período refratário efetivo, enquanto o aumento da atividade dos canais

retificadores de entrada (Kir2.1) contribui para a estabilização do potencial de repouso. Em conjunto, esses efeitos reduzem o limiar para disparo de potenciais de ação ectópicos, especialmente em condições de hipertireoidismo, reforçando a interação funcional entre as correntes de sódio (Na^+) e K^+ na gênese de distúrbios do ritmo cardíaco (Davis *et al.*, 2011).

Paralelamente à modulação das correntes de cálcio (Ca^{2+}) e K^+ , os HTs exercem ações não genômicas relevantes sobre a homeostase intracelular do Ca^{2+} , integrando os efeitos elétricos aos mecânicos. O T3 e T4 estimulam rapidamente a atividade da Ca^{2+} -ATPase do sarcolema, favorecendo a extrusão de Ca^{2+} do citosol por mecanismos dependentes de calmodulina e da ativação da proteína quinase C (PKC). Além disso, o T3 aumenta o Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, o encurtamento celular, a contratilidade e a atividade arritmica mediada por Ca^{2+} (Bassett; Harvey; Williams, 2003). Dessa forma, a ação coordenada dos HTs sobre canais de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} sustenta a capacidade desses hormônios de modular agudamente a eletrofisiologia e a contratilidade cardíaca, explicando tanto adaptações fisiológicas quanto a maior vulnerabilidade a arritmias em estados de disfunção tireoidiana (Davis *et al.*, 2011).

De modo geral, os HTs, em especial o T3, exercem papel central na regulação de processos metabólicos por meio de mecanismos genômicos e não genômicos. A ligação do T3 aos receptores nucleares de hormônios tireoidianos ($\text{TR}\alpha$ e $\text{TR}\beta$) modula diretamente a transcrição de genes envolvidos no metabolismo de lipídios e carboidratos, além de promover interações funcionais com outros receptores nucleares, como os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma e os receptores de ácidos biliares, ampliando a integração entre vias metabólicas (Brent, 2012; Sinha; Singh; Yen, 2018). Esses efeitos são essenciais tanto para o desenvolvimento metabólico normal quanto para a manutenção da homeostase energética no adulto, conferindo aos HTs um papel sistêmico e altamente adaptativo (Mullur; Liu; Brent, 2014).

No contexto do gasto energético, os HTs aumentam a taxa metabólica basal ao estimular processos celulares intensivos em consumo de adenosina trifosfato como a atividade mitocondrial, a síntese proteica e a manutenção de gradientes iônicos transmembrana. Destaca-se o aumento da expressão e da atividade da Na^+/K^+ -ATPase na membrana plasmática e das bombas de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, mecanismos reconhecidamente responsáveis por parcela significativa do custo energético basal (Mullur; Liu; Brent, 2014; Silva, 2006). Outro ponto importante é sobre o efeito que os HTs exercem sobre o metabolismo lipídico, estimulando tanto a lipogênese quanto a lipólise. Entretanto, em estados de elevação hormonal, o balanço metabólico global favorece a mobilização de lipídios e a redução da massa adiposa,

em parte devido ao aumento da oxidação de ácidos graxos no fígado e no músculo esquelético (Mullur; Liu; Brent, 2014; Sinha; Singh; Yen, 2018).

Em relação ao metabolismo dos carboidratos, os HTs modulam a homeostase glicêmica por ações integradas no fígado, músculo esquelético, tecido adiposo e pâncreas. No fígado, o T3 estimula a gliconeogênese hepática. Concomitantemente, os HTs influenciam a sensibilidade hepática à insulina, sendo importante para a supressão da gliconeogênese hepática. No pâncreas, o T3 e seus receptores são fundamentais para o desenvolvimento e a maturação funcional das células β , assegurando uma secreção adequada de insulina em resposta à glicose e contribuindo para o equilíbrio entre oferta e utilização de carboidratos (Mullur; Liu; Brent, 2014).

Além dos efeitos periféricos, os HTs desempenham papel decisivo na termogênese e no controle central do balanço energético. No tecido adiposo marrom, o T3 atua sinergicamente com o sistema nervoso simpático para induzir a expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1), promovendo dissipação de energia sob a forma de calor (Silva, 2006; Yen, 2001). Esse processo é amplificado pela ação local da D2, que diferente de outros tecidos, no BAT o T3 pode potencializar a estimulação adrenérgica (Bianco *et al.*, 2002).

Conforme demonstrado, os hormônios tireoidianos exercem efeitos importantes sobre o sistema cardiovascular através de mecanismos genômicos e não-genômicos. Dentre os genes regulados pelo T3 no cardiomiócito, destaca-se a modulação da expressão de β -AR, estabelecendo uma interface crítica entre a função tireoidiana e a sinalização adrenérgica cardíaca. As alterações nesta interface constituem o foco central da presente investigação e serão detalhadas nas seções subsequentes.

2.2 Hipotireoidismo: Aspectos Gerais e Manifestações Cardiovasculares

2.2.1 Definição, etiologia e classificação

Atualmente, as doenças da tireoide juntamente com o diabetes mellitus são os distúrbios endócrinos mais comum (Biondi; Kahaly; Robertson, 2019). Dentre as doenças da tireoide, o hipertireoidismo e o Hipo apresentam características clínicas sistêmicas distintas e significativas. O Hipo é definido como uma disfunção endócrina caracterizada, do ponto de vista bioquímico, por elevação dos níveis séricos do hormônio tireoestimulante (TSH), associada a concentrações reduzidas ou, em algumas situações, ainda normais de T4 livre, refletindo falha na produção hormonal pela glândula tireoide ou na regulação central do eixo HHT (Chaker *et al.*, 2017; Garber *et al.*, 2012). No Brasil, dados do Estudo Longitudinal de

Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) demonstraram prevalência de 7,4% para o hipotireoidismo manifesto e de 5,4% para o hipotireoidismo subclínico em adultos (Bensenor, 2019). Do ponto de vista diagnóstico e classificatório, o Hipo é tradicionalmente subdividido em formas subclínica e clínica (ou manifesta), com base na combinação dos níveis séricos de TSH e T4 livre. O Hipo subclínico caracteriza-se por elevação do TSH acima do limite superior da normalidade, mantendo-se o T4 livre dentro da faixa de referência populacional, condição frequentemente assintomática, porém associada a risco aumentado de progressão para a forma manifesta e a desfechos cardiovasculares adversos em subgrupos específicos (Pearce *et al.*, 2013). Já o Hipo clínico é definido por níveis persistentemente elevados de TSH — comumente superiores a 10 mIU/L — em associação a concentrações reduzidas de T4 livre, quadro que se correlaciona de maneira mais consistente com manifestações clínicas e alterações metabólicas sistêmicas relevantes (Chaker *et al.*, 2017; Garber *et al.*, 2012).

Quanto à etiologia, o Hipo pode ser classificado em primário ou central. O Hipo primário resulta de processos patológicos intrínsecos à glândula tireoide e representa a forma mais comum da doença, sendo globalmente associado à deficiência de iodo e, em regiões com ingestão adequada desse micronutriente, predominantemente à tireoidite autoimune de Hashimoto (Chaker *et al.*, 2017; Garber *et al.*, 2012). Por sua vez, o Hipo central — englobando as formas secundária e terciária — decorre de disfunções na hipófise ou no hipotálamo, levando à produção inadequada de TSH biologicamente ativo. Nesses casos, diferentemente da forma primária, o TSH pode apresentar-se normal, reduzido ou discretamente elevado, enquanto o T4 livre encontra-se tipicamente abaixo da faixa de normalidade, exigindo maior rigor interpretativo na avaliação diagnóstica (Chaker *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2018).

2.2.2 Manifestações cardiovasculares

A disfunção tireoidiana pode levar a alterações na função cardíaca, estrutura vascular e fatores de risco cardiovascular (Corona *et al.*, 2021; Razvi *et al.*, 2018). A insuficiência desses hormônios acarreta diversas alterações fisiológicas, entre elas, bradicardias, redução do débito cardíaco, disfunção diastólica, hiperlipidemia, aumento da resistência vascular periférica e redução da contratilidade miocárdica, refletindo diretamente na função elétrica cardíaca e arritmias ventriculares (Cappola *et al.*, 2019).

A bradicardia sinusal representa uma das manifestações cardiovasculares mais frequentes do Hipo, resultante da redução direta da automaticidade do nó sinusal pela deficiência de hormônios tireoidianos. As ações genômicas e não genômicas sobre os HTs no

miocárdio exercem efeitos diretos sobre suas propriedades eletrofisiológicas, regulando a expressão de canais iônicos essenciais para a geração e condução do impulso elétrico cardíaco (Klein; Danzi, 2007).

O débito cardíaco encontra-se reduzido no Hipo, com diminuições de até 30-50% em relação aos valores normais (Klein; Danzi, 2007). Esta redução resulta da combinação de múltiplos fatores: diminuição da frequência cardíaca, comprometimento da contratilidade miocárdica e aumento da pós-carga decorrente da elevação da resistência vascular sistêmica (Jabbar *et al.*, 2017; Razvi *et al.*, 2018).

O comprometimento da contratilidade miocárdica no Hipo está associado a alterações na expressão de genes que codificam proteínas contráteis. Observa-se uma mudança da isoforma α para β da cadeia pesada de miosina, resultando em fibras miocárdicas com menor velocidade de contração (Mullur; Liu; Brent, 2014). Adicionalmente, a redução da expressão da SERCA2a e maior inibição da fosfolambano (PLB) compromete o manejo intracelular de cálcio, contribuindo tanto para a disfunção sistólica quanto diastólica observadas (Montalvo *et al.*, 2018).

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo representa a anormalidade cardíaca mais consistente e precoce no Hipo, sendo detectável mesmo nas formas subclínicas da condição. Esta disfunção caracteriza-se pelo relaxamento miocárdico lentificado e comprometimento do enchimento ventricular. A manifestação clínica se dá por meio de uma redução da tolerância ao exercício (Razvi *et al.*, 2018). Os estudos ecocardiográficos demonstram prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico e alteração do padrão de enchimento mitral (Udovcic; Kansara, 2017).

Os mecanismos moleculares subjacentes à disfunção diastólica envolvem alterações específicas no metabolismo do cálcio intracelular. A deficiência de T3 resulta em redução da expressão da SERCA2a, prolongando o tempo necessário para sequestro do cálcio citosólico durante a diástole. Simultaneamente, observa-se aumento da expressão de PLB em sua forma não fosforilada, que atua como inibidor endógeno da SERCA2a. Tais mecanismos resultam em uma recaptção de cálcio mais lenta e ineficiente durante a diástole, com consequente retardo no relaxamento ventricular (Jabbar *et al.*, 2017; Razvi *et al.*, 2018).

O aumento da resistência vascular sistêmica e rigidez arterial são alterações hemodinâmica comum no Hipo, com impacto significativo sobre o comprometimento cardiovascular típico dessa condição (Jabbar *et al.*, 2017). Os HTs têm efeito vasodilatador

direto sobre as células musculares lisas dos vasos, tanto por mecanismos genômicos quanto não genômicos. Quando esses hormônios estão em déficit, ocorre vasoconstrição periférica e elevação da pós-carga ventricular. Estas modificações contribuem para a hipertensão diastólica frequentemente observada no Hipo (Klein; Danzi, 2007).

A dislipidemia constitui uma das manifestações metabólicas mais clinicamente relevantes do Hipo, presente em até 90% dos pacientes, além de representar um importante fator de risco para doença cardiovascular (Jabbar *et al.*, 2017). Os HTs regulam múltiplos aspectos do metabolismo lipídico, incluindo a síntese, mobilização e degradação de lipoproteínas. O T3 normalmente estimula a transcrição do gene do receptor de LDL. O HIPO caracteriza-se tipicamente por elevação dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol, resultante da diminuição da expressão de receptores de LDL hepáticos e a atividade reduzida enzima colesterol 7 α -hidroxilase, responsável pela quebra do colesterol em ácidos biliares (Klein; Danzi, 2007; Mullur; Liu; Brent, 2014; Razvi *et al.*, 2018).

Na atividade cardíaca, existe uma correlação entre a atividade elétrica, mensurável pelo eletrocardiograma e a mecânica. No que se refere a escala temporal, o evento elétrico precede o mecânico. Do ponto de vista celular, o acoplamento excitação-contração possui papel de destaque no controle dos fenômenos envolvidos na contração cardíaca, sendo o influxo de íons cálcio o elo entre a atividade elétrica e mecânica no miocárdio (Bers, 2002). O ciclo elétrico cardíaco inicia-se com a despolarização atrial (onda P), seguida do intervalo PR, que reflete a condução atrioventricular, e do complexo QRS, correspondente à despolarização ventricular. A repolarização ventricular é representada pela onda T. O intervalo QT engloba as fases de despolarização e repolarização ventricular e corresponde, de forma integrada, à duração do potencial de ação dos miócitos ventriculares, configurando-se como um importante marcador clínico da estabilidade elétrica cardíaca e da predisposição a arritmias (Iyer *et al.*, 2015).

2.3 Sinalização β -Adrenérgica Cardíaca

2.3.1 Receptores β -adrenérgicos: estrutura e distribuição

Os β -AR pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e constituem os principais mediadores dos efeitos cardiovasculares das catecolaminas (MOTIEJUNAITE; AMAR; VIDAL-PETIOT, 2020). As proteínas G, situada no lado citoplasmático da membrana plasmática, são compostas por uma subunidade α de ligação a nucleotídeos de guanina ($G\alpha$) e um dímero $\beta\gamma$ ($G\beta\gamma$) (Melsom *et al.*, 2014). Três subtipos de β -AR foram identificados: β_1 , β_2 e β_3 . No coração humano, predominam os subtipos β_1 e em

menor proporção β_2 , com a presença adicional de receptores β_3 em menor densidade (Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021).

Os β_1 -AR e β_2 -AR apresentam distribuição relativamente uniforme no coração humano. No miocárdio ventricular humano saudável, os β_1 -AR representam aproximadamente 70-80% da população total de receptores β , com os β_2 -AR constituindo os 20-30% restantes. Enquanto no tecido atrial é de aproximadamente 60-70% de β_1 -AR e de 30-40% para β_2 -AR. Esta proporção pode ser alterada em condições patológicas, como na insuficiência cardíaca (Brodde *et al.*, 2001).

Estruturalmente, os β -AR caracterizam-se por sete domínios transmembrana, com a porção N-terminal extracelular e a C-terminal intracelular. A ligação do agonista ao receptor induz mudança conformacional que permite a interação com proteínas G heterotriméricas (Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021). Os β_1 -AR e β_2 -AR acoplam-se preferencialmente à proteína G estimulatória (Gs), que estimulam a cascata de sinalização clássica Gs - adenilil ciclase-3',5'-monofosfato de adenosina (AMPC)-proteína quinase A. Diferentemente do β_1 -AR o β_2 -AR apresenta acoplamento funcional bifurcado, podendo sinalizar tanto via Gs quanto via G inibitória (Gi), β -arrestinas e ERK1/2 o que confere maior complexidade à sua modulação intracelular (Xiao *et al.*, 2003). A regulação coordenada dessas vias é essencial para a manutenção da homeostase cardíaca, e sua desregulação tem sido implicada em diversas doenças cardiovasculares.

2.3.2 Via de sinalização intracelular

A sinalização β -adrenérgica cardíaca constitui uma das vias de transdução de sinal mais bem caracterizadas. A via canônica é iniciada pela ligação das catecolaminas aos β -AR, evento que induz uma alteração conformacional do receptor e favorece sua interação com a subunidade α da proteína Gs. Essa interação promove a troca de GDP por GTP na subunidade G α s, levando à sua dissociação do complexo G $\beta\gamma$ e à ativação funcional da via de sinalização intracelular (Liu *et al.*, 2022).

A subunidade G α s ativada estimula a adenilil ciclase (AC), uma enzima transmembrana responsável pela conversão do ATP em adenosina monofosfato cíclico (AMPC). O aumento das concentrações intracelulares de AMPC constitui o segundo mensageiro central da sinalização β -adrenérgica, permitindo a amplificação e a propagação do sinal por meio da ativação coordenada de múltiplos efetores intracelulares (Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021).

O AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), holoenzima tetramérica composta por duas subunidades regulatórias e duas catalíticas. A ligação de AMPc às subunidades regulatórias libera as subunidades catalíticas ativas. A PKA é reguladora central da performance cardíaca, sendo sua ativação induzida por diversos hormônios, neurotransmissores e sinais de estresse (Liu *et al.*, 2022).

Entre os principais alvos da fosforilação mediada por PKA destacam-se: (1) os canais de cálcio tipo L, cuja fosforilação aumenta a probabilidade de abertura e o influxo de cálcio durante o potencial de ação; (2) o PLB, cuja fosforilação alivia sua inibição sobre a SERCA2a, acelerando a recaptção de Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático; (3) a troponina I, cuja fosforilação reduz a sensibilidade das miofibrilas ao Ca^{2+} , favorecendo o relaxamento diastólico; e (4) os receptores de rianodina, cuja modulação aumenta a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, potencializando a contração cardíaca. Esses mecanismos integrados explicam os efeitos cronotrópicos, inotrópicos e lusitrópicos característicos da ativação β -adrenérgica no coração (Liu *et al.*, 2022).

Além da via canônica mediada pela proteína Gs, os receptores β_2 -AR também pode ativar vias de sinalização não canônicas. Após a fosforilação β_2 -AR, ocorre o recrutamento de β -arrestinas e a mudança do acoplamento funcional de Gs para Gi, formando um complexo de sinalização que ativa a tirosina quinase Src (Daaka; Luttrell; Lefkowitz, 1997; Drake *et al.*, 2008). A ativação de Src desencadeia a cascata Ras–Raf–MEK, culminando na fosforilação das quinases reguladas por sinal extracelular ERK1/2, componentes da via MAPK/ERK) (Lefkowitz; Shenoy, 2005; Luttrell *et al.*, 1999). Diferentemente da via clássica Gs/AMPc/PKA, essa via está envolvida na regulação de processos como sobrevivência celular, remodelamento, e adaptação ao estresse, desempenhando papel relevante na sinalização cardíaca mediada pelo β_2 -AR (DeWire *et al.*, 2007).

2.3.3 Efeitos funcionais da estimulação β -adrenérgica

A ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos no coração desencadeia três efeitos funcionais integrados e fisiologicamente interdependentes: cronotropismo, inotropismo e lusitropismo positivos, os quais são essenciais para a adaptação do desempenho cardíaco às demandas hemodinâmicas agudas. O efeito cronotrópico positivo manifesta-se pelo aumento da frequência cardíaca, resultante da aceleração da despolarização diastólica espontânea nas células do nó sinusal. A fosforilação mediada por PKA dos canais iônicos e PLB acelera a recaptção de Ca^{2+} , pelo retículo sarcoplasmático, o que contribui para a aceleração do ritmo cardíaco (Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021).

O efeito inotrópico positivo refere-se ao aumento da força de contração miocárdica. Esse aumento é promovido tanto pelo maior influxo de Ca^{2+} através dos canais de cálcio tipo L fosforilados quanto pela intensificação da liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático por meio da fosforilação dos receptores de rianodina, mecanismos que elevam a disponibilidade de cálcio para interação com os miofilamentos contráteis (Liu *et al.*, 2022).

O efeito lusitrópico positivo corresponde à aceleração do relaxamento miocárdico, essencial para permitir o enchimento ventricular adequado em frequências cardíacas elevadas. Esse efeito decorre principalmente da fosforilação do PLB que libera sua inibição sobre a SERCA2a, promovendo rápida recaptção de Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático. Concomitantemente, a fosforilação da troponina I reduz a sensibilidade das miofibrilas ao Ca^{2+} , facilitando a dissociação do Ca^{2+} dos miofilamentos e acelerando o relaxamento das miofibrilas (Liu *et al.*, 2022).

2.4 Sistema Nervoso Autônomo e Variabilidade da Frequência Cardíaca

2.4.1 Modulação autonômica cardíaca

A função cardíaca resulta da integração entre propriedades eletrofisiológicas intrínsecas do miocárdio e mecanismos extrínsecos de modulação neuro-humoral, sendo profundamente afetada em diversas condições patológicas. Alterações nos canais iônicos, nos sistemas de acoplamento excitação–contração e nos gradientes eletroquímicos transmembrana comprometem a geração e a propagação do potencial de ação cardíaco, tornando o estudo das diferenças eletrofisiológicas essencial para a compreensão de disfunções mecânicas e arritmicas (Bers, 2002; Nerbonne; Kass, 2005). Nesse contexto, o SNA exerce papel regulador central ao modular a automaticidade, a condução e a contratilidade cardíacas, ajustando dinamicamente o débito cardíaco às demandas metabólicas e hemodinâmicas do organismo (Thayer; Yamamoto; Brosschot, 2010).

O SNA exerce papel fundamental no controle da função cardíaca por meio de seus dois ramos: simpático e parassimpático. O equilíbrio dinâmico entre esses dois sistemas determina a frequência cardíaca basal e a capacidade de resposta a estímulos externos (Rajendra Acharya *et al.*, 2006). A inervação autonômica do coração é complexa e hierarquicamente organizada, envolvendo centros de integração no tronco encefálico, medula espinhal e gânglios intratorácicos. O nó sinoatrial, principal marca-passo cardíaco, recebe inervação densa de ambas as divisões autonômicas, sendo o local primário onde os efeitos cronotrópicos são exercidos.

A estimulação do sistema nervoso simpático resulta na liberação de noradrenalina nas terminações nervosas cardíacas e de epinefrina (adrenalina) pela medula adrenal. Os neurotransmissores catecolaminérgicos ativam receptores adrenérgicos β_1 e, em menor grau, β_2 , no miocárdio desencadeando cascatas de sinalização intracelular (Gs-adenilil ciclase-AMPC-PKA) que promove aumento da frequência cardíaca (cronotropismo positivo), da força de contração (inotropismo positivo). Nos miócitos ventriculares, esses efeitos são decorrentes da elevação do AMP cíclico intracelular e da fosforilação de canais de cálcio tipo L, e proteínas reguladoras do retículo sarcoplasmático (Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021).

O sistema nervoso parassimpático exerce seus efeitos principalmente por meio da liberação de acetilcolina pelas terminações do nervo vago. A acetilcolina ativa receptores muscarínicos M2 no coração, predominantemente expressos nos átrios e no sistema de condução. Em oposição funcional, ativação parassimpática resulta em redução da frequência cardíaca (cronotropismo negativo), diminuição da velocidade de condução atrioventricular e redução da contratilidade atrial. Os efeitos parassimpáticos são mais pronunciados nos átrios do que nos ventrículos, refletindo a distribuição heterogênea dos receptores muscarínicos no coração (BRODDE *et al.*, 2001).

A homeostase cardiovascular constitui-se de um equilíbrio dinâmico entre as influências dos ramos simpático e parassimpático do SNA sobre o coração e a vasculatura, no qual variações momentâneas desse balanço permitem ajustes finos à demanda metabólica e hemodinâmica. O predomínio simpático ou a redução do tônus vagal estão fortemente associados ao aumento da vulnerabilidade a arritmias, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular (Karim *et al.*, 2023; Shen; Zipes, 2014).

No contexto do Hipo, esse equilíbrio é deslocado em favor da atividade parassimpática, com redução funcional da modulação simpática cardíaca, manifestando-se clinicamente por bradicardia, diminuição do débito cardíaco e menor reserva cronotrópica (Jose; Maroli; George, 2023). Essa disfunção autonômica tem implicações relevantes para a morbidade cardiovascular, uma vez que o comprometimento da adaptação autonômica está associado a maior risco de intolerância ao exercício, disfunção ventricular e eventos arritmicos. Dessa forma, a compreensão dos mecanismos pelos quais o Hipo afeta a regulação autonômica cardiovascular é fundamental para o adequado manejo clínico desses pacientes, permitindo estratégias terapêuticas mais precisas e individualizadas.

2.4.2 Variabilidade da frequência cardíaca: conceitos e métodos

A VFC é definida como a variação nos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos consecutivos, representando uma medida não invasiva da modulação autonômica cardiovascular (Rajendra Acharya *et al.*, 2006). Os intervalos entre batimentos, denominados intervalos RR ou NN (*normal-to-normal*), são obtidos a partir do eletrocardiograma pela medida do tempo entre ondas R consecutivas de complexos QRS normais. A VFC reflete a interação entre os sistemas nervosos simpático e parassimpático sobre o nó sinusal e é frequentemente utilizada na prática clínica como um indicador da saúde do balanço autonômico (Catai *et al.*, 2020; Thayer; Yamamoto; Brosschot, 2010).

Existem duas abordagens para quantificar a análise da VFC: índice no domínio do tempo e índice no domínio da frequência (Billman, 2011). Os índices no domínio do tempo, indicado para edições de longo prazo, quantificam a variabilidade através de medidas estatísticas dos intervalos RR. O SDNN, um dos índices mais utilizados, representa o desvio-padrão de todos os intervalos NN, refletindo a variabilidade global e sendo influenciado tanto pelo componente simpático quanto parassimpático (Billman, 2011; Catai *et al.*, 2020). O RMSSD é calculado pela raiz quadrada da média das diferenças quadráticas entre intervalos NN adjacentes, reflete a variância batimento a batimento da FC e, é sendo considerado marcador específico da modulação parassimpática (Shaffer; Ginsberg, 2017).

Os índices no domínio da frequência são recomendados para medições de VFC de curto prazo (Catai *et al.*, 2020). A análise no domínio da frequência decompõe o sinal de VFC em seus componentes oscilatórios através de métodos como a transformada rápida de Fourier ou modelos autorregressivos. A banda *Very Low Frequency* (VLF) refere-se às oscilações de baixa frequência na VFC, com um intervalo de frequência inferior a 0,04 Hz. Baixos valores de VLF estão relacionados a condições de maior risco cardiovascular, como insuficiência cardíaca e morte súbita. O HF (*High Frequency*), componente de alta frequência (HF: 0,15-0,4 Hz) é mediado exclusivamente pelo sistema nervoso parassimpático e está sincronizado com a frequência respiratória - arritmia sinusal respiratória. O *Low Frequency* (LF), componente de baixa frequência (LF: 0,04-0,15 Hz) reflete principalmente a atividade barorreceptora em condições de repouso (Shaffer; Ginsberg, 2017).

2.4.3 VFC como marcador prognóstico

A VFC consolidou-se como uma ferramenta clínica e de investigação fundamental para a avaliação de risco e o estabelecimento de prognósticos em diversas condições de saúde (Billman, 2011). A relevância clínica da VFC como marcador prognóstico foi estabelecida

através de estudos demonstrando sua associação independente com mortalidade cardiovascular e por todas as causas (Rajendra Acharya *et al.*, 2006; Shaffer; Ginsberg, 2017).

A análise da VFC tem se mostrado útil como ferramenta complementar para avaliação clínica e para avaliar o efeito de intervenções terapêuticas não farmacológicas, como programas de exercício físico, sobre a modulação autonômica cardíaca (Catai *et al.*, 2020). A utilidade prognóstica da VFC tem sido demonstrada em diversas condições clínicas. Em pacientes diabéticos, a redução da VFC identifica aqueles com neuropatia autonômica cardíaca, associada a maior risco de arritmias e morte súbita (Billman, 2011). Em populações com disfunção tireoidiana, as alterações na VFC podem preceder manifestações clínicas evidentes e contribuir para o risco cardiovascular aumentado observado nestas condições (Bogdan *et al.*, 2024).

2.4.4 Alterações da VFC no hipotireoidismo

Evidências consistentes demonstram que o Hipo está associado a alterações significativas na VFC, refletindo disfunção autonômica cardiovascular. Brusseau *et al.* (2022) conduziram revisão sistemática e meta-análise incluindo 17 estudos com 11.438 participantes saudáveis e com Hipo, demonstrando reduções significativas em múltiplos parâmetros de VFC. Especificamente, observaram diminuição do SDNN (tamanho de efeito = -1,27; IC 95%: -1,72 a -0,83), RMSSD (-1,66; -2,32 a -1,00), pNN50 (-1,41; -1,98 a -0,84), potência total (-1,55; -2,10 a -1,00) e componente HF normalizado (-1,21; -1,78 a -0,63).

Concomitantemente, essa meta-análise demonstrou aumento do componente LF normalizado (+1,14; IC 95%: 0,63 a 1,66) e da razão LF/HF (+1,26; 0,71 a 1,81) em pacientes hipotireoidianos (Brusseau *et al.*, 2022). Estas alterações indicam desequilíbrio simpatovagal caracterizado por predomínio relativo da modulação simpática e redução do tônus parassimpático. A magnitude das alterações correlacionou-se com a gravidade do Hipo.

Celik *et al.*, (2001) investigaram a VFC e a *heart rate turbulence* (HRT) em pacientes hipotireoidianos antes e após tratamento. Os parâmetros SDNN, SDANN, RMSSD e os índices de HRT encontravam-se significativamente reduzidos nos pacientes comparados aos controles. Notavelmente, após seis meses de terapia de reposição com levotiroxina, não foram observadas mudanças significativas nos parâmetros de VFC ou HRT, sugerindo que a disfunção autonômica pode persistir mesmo após normalização hormonal (Celik *et al.*, 2011).

Cacciatori *et al.*, (2000) utilizaram análise espectral de potência autorregressiva para investigar a modulação autonômica do sistema cardiovascular no Hipo. Os autores demonstraram redução significativa do componente HF (parassimpático) nos pacientes

hipotireoidianos em comparação aos controles, com aumento compensatório do componente LF (simpático). A razão LF/HF mostrou-se elevada tanto em decúbito quanto em ortostatismo, indicando desequilíbrio simpatovagal. Após tratamento com levotiroxina e normalização dos níveis hormonais, observou-se completa normalização dos parâmetros cardiovasculares, sugerindo que a disfunção autonômica no Hipo pode representar adaptação secundária à responsividade cardiovascular alterada (Cacciatori *et al.*, 2000).

2.5 Interação Tireoide-Sistema Adrenérgico: Integração Mecanicista

2.5.1 Alterações na sinalização β -adrenérgica no hipotireoidismo

No Hipo, as alterações na sinalização β -adrenérgica caracterizam-se por uma redução da sensibilidade dos tecidos às catecolaminas, resultando em manifestações clínicas como bradicardia e diminuição da contratilidade miocárdica. Essa hiporresponsividade simpática decorre, em grande parte, da diminuição da expressão e da densidade dos β -AR cardíacos, caracterizando um processo de *downregulation* associado à diminuição da estimulação transcricional mediada pelos hormônios tireoidianos (Klein; Danzi, 2007; Williams *et al.*, 1977).

As alterações na sinalização β -adrenérgica no Hipo estendem-se aos componentes pós-receptor. He *et al.* (2005) demonstraram que a sinalização β -adrenérgica pode ser modulada pelo acoplamento diferencial dos subtipos de receptores com proteínas G (He *et al.*, 2005). No contexto de disfunção cardíaca, emerge acoplamento distinto do receptor β_2 com a proteína G_i , que exerce efeito inibitório sobre a AC, antagonizando a sinalização mediada por G_s , contribuindo para a redução da produção de AMPc resultando em antagonismo acentuado da estimulação mediada por β_1 -AR sobre os canais de cálcio tipo L e proteínas-alvo citoplasmáticas (como a fosfolambano e as proteínas contráteis dos miofilamentos) (Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021; Xiao, 2001; Xiao *et al.*, 2003).

A dessensibilização funcional no Hipo manifesta-se pela atenuação das respostas cronotrópicas, inotrópicas e lusitrópicas às catecolaminas. Esta dessensibilização resulta da combinação de redução da densidade de receptores, alterações no acoplamento com proteínas G e modificações na atividade da AC. O resultado funcional é uma resposta cardiovascular diminuída à estimulação simpática, contribuindo para o fenótipo clínico característico do Hipo (Klein; Danzi, 2007).

2.5.2 Modelo integrador: da disfunção β -adrenérgica às alterações da VFC

A integração das evidências apresentadas permite construir um modelo mecanicista abrangente conectando o Hipo às alterações na VFC através da disfunção β -adrenérgica. Este modelo propõe uma sequência causal iniciada pela deficiência de HTs que culmina em desequilíbrio autonômico cardiovascular detectável pela análise da VFC.

O primeiro elo da cadeia mecanística envolve a redução da expressão de β -AR induzida pelo Hipo. A deficiência de T3 diminui a transcrição do gene do β_1 -AR, resultando em menor densidade de receptores na superfície celular (Bahouth, 1991). Esta *down-regulation* é acompanhada por alterações no acoplamento receptor-proteína G e na atividade da AC.

O segundo elo envolve a diminuição da resposta cronotrópica simpática. Com menor número de β_1 -AR funcionais no nó sinusal e vias de sinalização comprometidas, a capacidade do sistema nervoso simpático de modular a frequência cardíaca encontra-se reduzida. Paradoxalmente, observa-se ativação compensatória do sistema nervoso simpático, com elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas, em resposta à menor responsividade dos tecidos efetores (Cacciatori *et al.*, 2000).

O terceiro elo estabelece a alteração do balanço autonômico. A análise espectral de potência demonstra redução do componente HF (parassimpático) e aumento relativo do componente LF (simpático), com elevação da razão LF/HF. Este padrão indica predomínio simpático relativo, apesar do fenótipo clínico de bradicardia. O *shift* simpatovagal representa adaptação compensatória à responsividade cardiovascular reduzida (Cacciatori *et al.*, 2000).

Finalmente, as alterações nos parâmetros de VFC emergem como consequência funcional do desequilíbrio autonômico. A meta-análise de Brusseau *et al.* (2022) demonstra redução consistente dos índices temporais (SDNN, RMSSD, pNN50) e espectrais (potência total, HF), com aumento de LF e LF/HF. Estas alterações refletem a rigidez do controle da frequência cardíaca e a menor capacidade de adaptação às demandas fisiológicas.

Em síntese, o modelo integrador propõe que: Hipo diminui a expressão/sensibilidade β -adrenérgica, consequentemente, reduz a resposta cronotrópica simpática, o que resulta em alteração do balanço autonômico, observado através de alterações significativas do VFC. Esta cadeia mecanística conecta as alterações moleculares às manifestações funcionais e clínicas, fornecendo base teórica para a hipótese de pesquisa sobre a relação entre sensibilidade β -adrenérgica e alterações da VFC no Hipo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar as alterações na função elétrica cardíaca decorrente da modulação simpática induzidas pelo hipotireoidismo em modelo murino.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Caracterizar os parâmetros de VFC no domínio do tempo e da frequência em modelo de hipotireoidismo;
- b) Avaliar a expressão de receptores β -adrenérgicos no tecido cardíaco;
- c) Avaliar a integridade da via de sinalização β -adrenérgica intracelular por meio da análise da atividade da adenilil ciclase e da fosforilação de substratos da PKA.
- d) Determinar a resposta cronotrópica à estimulação β_2 -adrenérgica;

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo experimental, controlado, conduzido em modelo murino de Hipo induzido farmacologicamente, com o objetivo de investigar as alterações na função elétrica cardíaca associadas à modulação simpática.

4.2 Modelo Experimental / Amostra

Foram utilizados camundongos, da linhagem Swiss, machos, com idade entre 5 e 6 semanas e peso corporal inicial entre 25–30 g. A escolha por animais machos visou minimizar a influência dos hormônios ovarianos sobre os parâmetros cardiovasculares avaliados, reduzindo potenciais fatores de confusão relacionados à interação entre o ciclo estral e os hormônios tireoidianos. (Mahmoodzadeh; Fliegner; Dworatzek, 2013; Parks; Howlett, 2013).

Os animais foram mantidos em biotério com condições ambientais rigorosamente controladas, incluindo temperatura de 23 ± 2 °C, ciclo claro-escuro de 12 horas (luz das 7h às 19h), umidade relativa do ar entre 50 e 60%, e alojamento em gaiolas de polipropileno contendo até cinco animais por unidade. Todos os animais tiveram acesso irrestrito à ração padrão para roedores durante todo o período experimental.

Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos em conformidade com os princípios éticos para uso de animais em pesquisa e aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS: 1432081123).

4.2.1 Indução experimental do hipotireoidismo

O modelo de Hipo foi induzido por meio da administração crônica de metimazol (Sigma-Aldrich®, St. Louis, EUA), utilizando a adição de 0,1% (p/v) da substância à água potável, fornecida ad libitum por um período contínuo de 21 dias (Souza *et al.*, 2022). A escolha dessa concentração foi baseada em evidências que demonstram sua maior eficácia na supressão da função tireoidiana em comparação com concentrações inferiores, promovendo reduções dos níveis séricos de T3 e T4 e aumento do TSH (Bortolotto *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2015). O metimazol atua como inibidor da tireoperoxidase, bloqueando a organificação do iodo e a síntese de HTs, sendo um modelo farmacológico amplamente validado para indução de Hipo experimental em roedores (Chaulin *et al.*, 2021). A administração contínua de metimazol na água de beber é um método simples, eficaz e comparável à gavagem para induzir Hipo experimental (Liu *et al.*, 2022). O método usado permite uma indução não invasiva,

tecnicamente simples; altamente reprodutíveis e capazes de reproduzir alterações hormonais semelhantes às observadas no Hipo clínico (Chaulin *et al.*, 2021).

Os animais do grupo controle eutireoídiano receberam exclusivamente água potável sem adição de fármaco durante todo o período experimental. Para confirmar o estabelecimento do modelo farmacológico de hipotireoidismo, no 22º dia, amostras de sangue, obtidas de 3 animais de cada grupo selecionados aleatoriamente. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas para obtenção do soro, que foi submetido às análises bioquímicas. As concentrações séricas de T3 total e de TSH foram determinadas por ensaios de quimioluminescência, seguindo as instruções do fabricante. Os valores são expressos como média $\pm$ desvio-padrão (DP).

4.2.2. Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos de forma randomizada em dois grupos experimentais:

- Grupo Controle (Ctr): camundongos eutireoídianos que receberam apenas água potável durante todo o protocolo experimental
- Grupo Hipotireoidismo (Hipo): camundongos submetidos à administração de metimazol a 0,1% na água de beber por 21 dias

Para cada desfecho experimental, foi utilizado um número de 6 a 7 animais por grupo, conforme recomendações do guideline ARRIVE 2.0 (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) (Percie Du Sert *et al.*, 2020). O desenho experimental foi estruturado de forma a maximizar a extração de dados fisiológicos por animal, minimizando o número total de animais utilizados, sem comprometer a robustez estatística e a validade interna do estudo.

Os animais foram submetidos à avaliação eletrocardiográfica. Ao final dos experimentos funcionais, os corações foram rapidamente removidos, lavados em solução salina gelada e armazenados a -80°C para posterior análise molecular por Western blot, conforme descrito detalhadamente em seção posterior.

4.3 Procedimentos Experimentais

4.3.1 Avaliação da frequência cardíaca

O Eletrocardiograma ECG *in vivo* de superfície (ECG-PC versão 2.07, Tecnologia Eletrônica Brasileira—TEB, Belo Horizonte, MG, Brasil) foi realizado nos dias 0, 11 e 21 do protocolo experimental, permitindo a análise longitudinal das alterações elétricas cardíacas ao longo do tratamento.

Para a aquisição dos sinais, os camundongos foram previamente sedados com quetamina (90 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), administrada por via intraperitoneal, garantindo imobilidade adequada e minimização de interferências musculares no traçado eletrocardiográfico. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, o gel eletrocardiográfico foi aplicado na superfície anterior do corpo do animal, ao nível dos membros anteriores e posteriores, e quatro eletrodos tipo jacaré foram fixados, possibilitando o registro de três derivações bipolares.

Os sinais de ECG foram registrados por um período contínuo de cinco minutos, em condição basal, com o objetivo de avaliar a predisposição a arritmias. Devido à localização dos eletrodos e à resolução limitada dos traçados de ECG, não foi possível distinguir a onda T da onda J. A aquisição e a análise dos sinais foram realizadas utilizando o software LabChart 8 (ADInstruments), amplamente empregado em estudos experimentais de eletrofisiologia cardiovascular.

Os parâmetros eletrocardiográficos analisados incluíram o intervalo PR, a frequência cardíaca pela duração dos intervalos RR, complexos QRS e o intervalo QT. O intervalo QT foi definido desde o início da onda Q até o final da última deflexão do complexo ventricular, englobando as ondas J e T. Para correção da dependência do intervalo QT em relação à frequência cardíaca em roedores, foi aplicado o método de normalização específico para essa espécie, utilizando a fórmula $QTcN-B = QT / \sqrt{(RR/f)}$, na qual f corresponde à média da duração do intervalo RR do grupo controle (125 ms), conforme descrito previamente na literatura (Gondim *et al.*, 2017; Kmecova; Klimas, 2010).

4.3.1.1 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC foi avaliada a partir dos mesmos registros eletrocardiográficos utilizados para a análise do ECG convencional. Foram selecionados cinco minutos contínuos de traçado em condição basal, garantindo estacionariedade do sinal. A análise da VFC foi realizada por meio do software LabChart 8 (ADInstruments), no domínio do tempo e da frequência, de acordo com recomendações metodológicas consolidadas para estudos experimentais.

No domínio da frequência, foram analisados os componentes VLF, LF e HF, os quais refletem, respectivamente, oscilações lentas do controle autonômico, a modulação simpática e parassimpática combinada, e a predominância da modulação vagal sobre o coração. No domínio do tempo, foram calculados os índices SDNN e RMSSD, considerados marcadores globais da variabilidade cardíaca e da atividade parassimpática, respectivamente. Esses parâmetros

permitiram uma avaliação integrada da modulação autonômica cardíaca ao longo do protocolo experimental.

4.3.2 Avaliação *in vivo* da responsividade β -adrenérgica

A função simpática cardíaca foi avaliada por meio da administração aguda de agonistas adrenérgicos com diferentes perfis de seletividade, associada ao registro eletrocardiográfico *in vivo*. Foram utilizados isoproterenol (1 mg/kg, Sigma-Aldrich), agonista β_1/β_2 -adrenérgico não seletivo; dobutamina (1 mg/kg, Sigma-Aldrich), agonista β_1 -adrenérgico seletivo; e salbutamol (1 mg/kg, Sigma-Aldrich), agonista β_2 -adrenérgico seletivo. As drogas foram administradas por via intraperitoneal, e os efeitos cronotrópicos e eletrofisiológicos foram monitorados por meio de ECG *in vivo*, conforme protocolo previamente descrito nesta seção.

4.3.2.1 Atividade da adenilil ciclase

Para investigar a integridade da via de sinalização intracelular acoplada aos β -AR, com foco na atividade da AC, foi empregado o ativador direto dessa enzima, forskolina (5 μ M). Os efeitos da forskolina foram avaliados por meio de registros eletrocardiográficos *ex vivo*, utilizando o método de perfusão de Langendorff, o que permitiu o isolamento dos efeitos miocárdicos diretos, independentemente de influências neuro-humorais sistêmicas.

Os animais receberam heparina (1000 UI), por via intraperitoneal, e após 15 minutos, os corações foram isolados e perfundidos em sistema de Langendorff com solução de Tyrode modificada (composta por 140 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1,8 mM $CaCl_2$, 0,33 mM NaH_2PO_4 , 10 mM HEPES e 10 mM glicose, pH 7,4), continuamente oxigenada com 99% O_2 e mantida a 37°C. Dois elétrodos de Ag/AgCl foram posicionados no ápice e base ventriculares para registro dos sinais elétricos. Os parâmetros eletrofisiológicos foram analisados a partir da média de 5 min de batimentos consecutivos, tanto nas condições basais quanto após perfusão da forskolina (5 μ M). Todos os sinais foram amplificados e digitalizados a uma frequência de amostragem de 1,2 kHz utilizando um sistema ECG-PC (Brazilian Electronic Technology).

4.3.2.2 Avaliação da expressão proteica de β_1 , β_2 , PKA e fosfolambano por Western Blot

Esta técnica foi utilizada para avaliar a expressão proteica entre os grupos. Para essa análise, foram utilizados seis animais por grupo experimental. Os átrios foram homogeneizados em tampão de lise RIPA mantido entre +2 °C e +8 °C, suplementado com coquetel de inibidores de proteases e fosfatases. A análise foi realizada em tecido atrial devido à presença do nó sinoatrial, principal marcapasso cardíaco, e à elevada expressão de receptores β -adrenérgicos

nessa região, os quais desempenham papel fundamental na modulação da frequência cardíaca. (Rodefeld *et al.*, 1996).

Após a quantificação proteica, pelo ensaio de Bradford, 100 µg de proteína total de cada amostra foram separados por eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE) e posteriormente transferidos para membranas de PVDF (Thermo Scientific™). As membranas foram incubadas durante a noite, em ambiente refrigerado (4–8 °C), com os seguintes anticorpos primários: anticorpo monoclonal de coelho receptor β₂-adrenérgico (1:500, #D6H2, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, EUA), anticorpo policlonal de coelho receptor β₁-adrenérgico (1:500, #12271, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, EUA), anticorpo monoclonal de coelho substrato fosforilado da PKA (1:1000, #9624, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, EUA), anticorpo monoclonal de coelho fosfolambano (1:1000, ab219626, Abcam, Cambridge, UK), anticorpo policlonal de coelho fosfo-fosfolambano (Ser16/Thr17) (1:1000; PA5-114620, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA). O controle endógeno usado foi o anticorpo monoclonal de camundongo anti-GAPDH (1:1000; sc-32333, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, EUA).

Após as etapas de lavagem, as membranas foram incubadas com anticorpo secundário IgG anti-coelho, (1:1000, #7074, Cell Signaling Technology). A detecção das bandas imunorreativas foi realizada utilizando o sistema de imagem iBright CL1000 (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA). A análise densitométrica foi conduzida com o software ImageJ, e os níveis de expressão proteica foram normalizados pela expressão da proteína constitutiva GAPDH, utilizada como controle interno de carga.

4.5 Variáveis do Estudo

Quadro 2: Variáveis do Estudo.

Tipo de variável	Descrição
Independente	Status tireoidiano: eutireoidismo vs. hipotireoidismo
Dependentes	Índices de VFC; parâmetros de sensibilidade β-adrenérgica

Fonte: O autor (2026).

4.6 Análise Estatística

Os dados são expressos como média ± desvio padrão. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism. (San Diego, CA, EUA). As comparações entre dois grupos foram realizadas utilizando o teste t de Student não pareado. Para medidas repetidas ou comparações múltiplas, foi utilizada a ANOVA de duas vias seguida pelo teste post hoc de Bonferroni, quando apropriado. A significância estatística foi aceita em $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da Amostra

Camundongos tratados com metimazol a 0,1% por 21 dias desenvolveram Hipo primário, quando comparado ao grupo Ctr, evidenciado pela redução significativa dos níveis séricos de T3 total (grupo Hipo $31,83 \pm 1,40$ vs. Grupo Ctr $40,53 \pm 0,70$ ng/mL) o que corresponde a uma diminuição de aproximadamente 21,5%. Concomitante no grupo Hipo observou-se aumento significativo de TSH (grupo Hipo $1,67 \pm 0,39$ vs. Grupo Ctr $0,67 \pm 0,33$ μ UI/mL), representando um aumento de aproximadamente 150% em relação ao grupo Ctr (Tabela 1). Não foram observadas mortes de animais durante o período experimental. Além das alterações hormonais, modificações eletrocardiográficas *in vivo* foram detectadas a partir do 11º dia de tratamento (Figura 1), o que valida a indução do Hipo no modelo experimental.

Tabela 1: Perfil dos Hormônios da Tireoide

Parâmetro	Ctr	Hipo
T3 Total (ng/mL)	$40,53 \pm 0,70$	$31,83^* \pm 1,40$
TSH (μ UI/mL)	$0,66 \pm 0,32$	$1,67^* \pm 0,38$

Dados expressos como média $\pm$ desvio-padrão. n = 3 animais por grupo

**p < 0,05 vs. grupo Ctr.*

5.2 O Hipo reduz a frequência cardíaca basal

Após 21 dias de tratamento com metimazol, os animais do grupo Hipo apresentaram uma redução progressiva na frequência cardíaca em comparação ao grupo Ctr (Figura 1A), compatível com o efeito cronotrópico negativo associado à deficiência dos HTs. Concomitantemente, o intervalo PR apresentou-se prolongado (Figura 1B).

Não foram identificadas alterações significativas na duração do complexo QRS (Figura 1C). Porém, o intervalo QT corrigido mostrou-se significativamente estendido no grupo Hipo (Figura 1D), refletindo atraso na repolarização ventricular e indicando maior vulnerabilidade elétrica miocárdica. Esses achados sugerem aumento do risco de eventos arrítmicos. Com base nesses resultados, analisamos a VFC para avaliar o controle autonômico da função cardíaca em condições de Hipo.

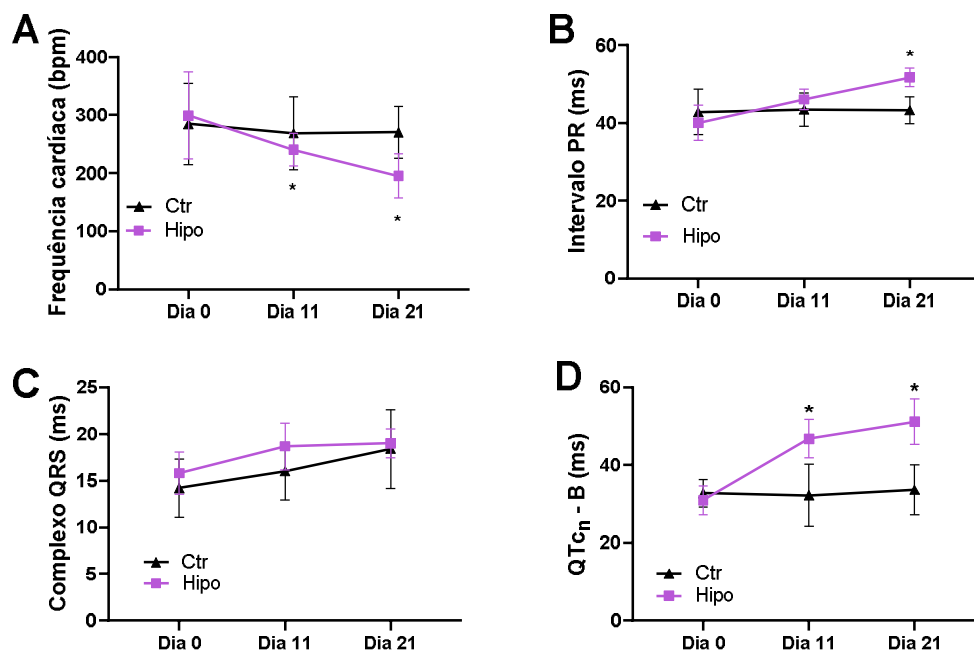


Figura 1. Alterações na frequência cardíaca e condução elétrica avaliada por eletrocardiograma *in vivo* em camundongos Ctr e Hipo: (A) Frequência Cardíaca; (B) Intervalo PR; (C) Complexo QRS; (D) Intervalo QT corrigido em relação à frequência cardíaca para roedores – $QTc_n - B$. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP ($n = 6$). * $p < 0,05$. ANOVA de uma via seguida pelo teste post-hoc de Bonferroni.

5.3 Alterações nos Parâmetros de VFC no Hipo Experimental

A análise da VFC revelou alterações significativas no grupo Hipo. O RMSSD apresentou um aumento acentuado no 21º dia, indicando maior variabilidade batimento a batimento (Figura 2A). Em contrapartida, houve redução do SDNN, no mesmo período, no grupo Hipo (Figura 2B).

Em contraste, não foram detectadas diferenças significativas na potência (LF) (Figura 2C), na potência (HF) (Figura 2D) ou na razão LF/HF (Figura 2E), ao longo do período experimental. Contudo, observou-se um aumento significativo da potência VLF após 21 dias de Hipo (Figura 2F).

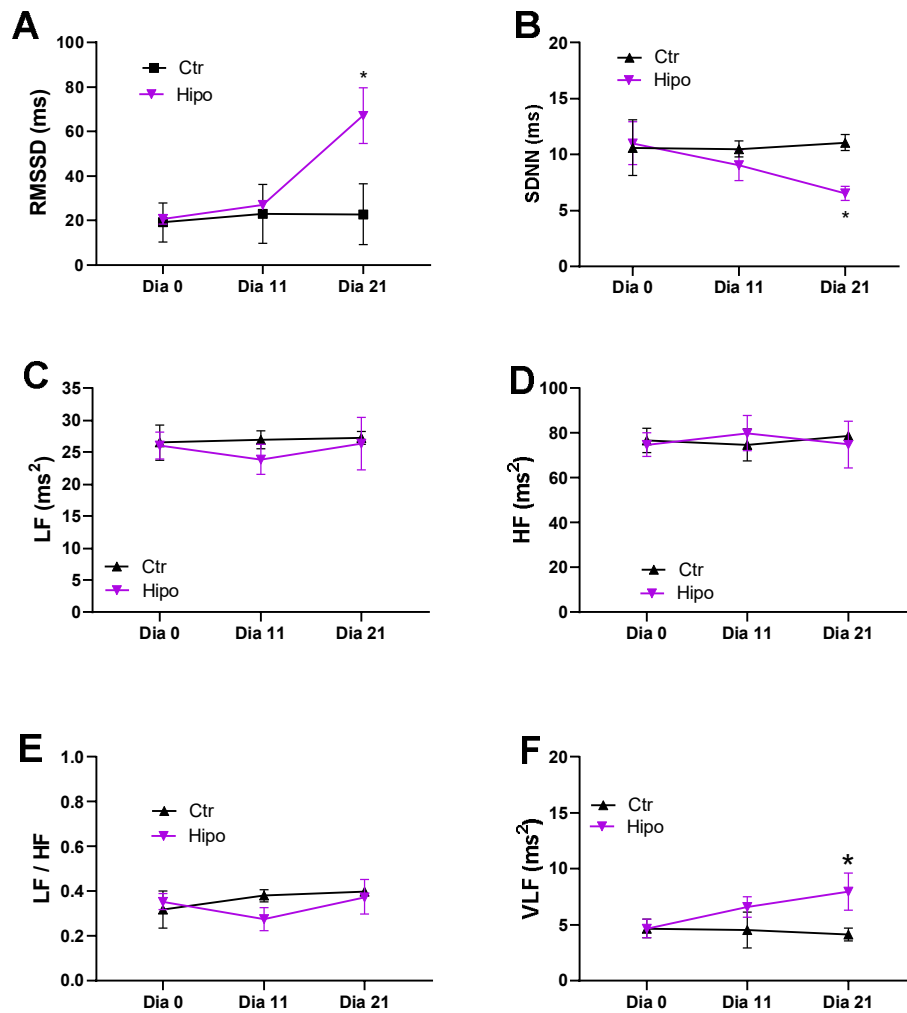


Figura 2. O Hipo experimental induz bradicardia progressiva e altera a variabilidade da frequência cardíaca em camundongos: traçados representativos de ECG no grupo Ctr (preto), grupo Hipo (rosa) em camundongos. **(A)** RMSSD - Root Mean Square of Successive Differences; **(B)** SDNN - Standard Deviation of NN Intervals; **(C)** LF - Low Frequency; **(D)** HF - High Frequency; **(E)** Razão LF/HF; **(F)** VLF - Very Low Frequency. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP (n = 6). *p < 0,05. ANOVA de uma via seguida pelo teste post-hoc - Bonferroni.

Em conjunto, esses achados demonstram que o Hipo modifica a regulação autonômica cardíaca, caracterizada por aumento da variabilidade de curto prazo e elevação das oscilações VLF.

5.4 Disfunção Seletiva do β_1 -AR e aumento da expressão do β_2 -AR no Hipo

Para investigar se a resposta cronotrópica reduzida observada nos animais hipotireoidianos estava associada a alterações na sinalização adrenérgica, a expressão de receptores β -adrenérgicos e proteínas envolvidas nas etapas subsequentes da via de sinalização foi avaliada.

Os corações hipotireoidianos apresentaram uma redução significativa na expressão do receptor β_1 -AR (Fig. 3B), acompanhada por uma diminuição significativa na fosforilação do substrato da PKA (Fig. 3D). Em contraste, a expressão do receptor β_2 -AR estava significativamente aumentada (Fig. 3C). Embora a expressão total de PLB estivesse um pouco elevada nos animais do grupo Hipo (Fig. 2E), a p-PLB estava acentuadamente reduzida quando normalizada aos níveis de GAPDH ou de PLB total (Fig. 3F–G).

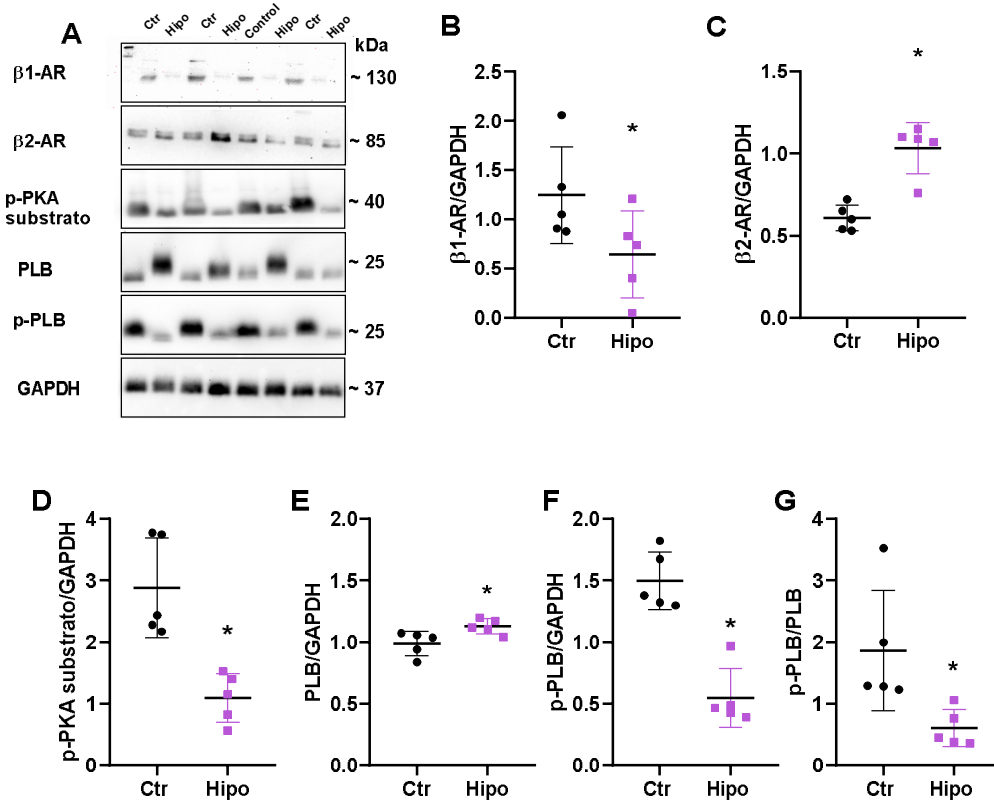


Figura 3. O Hipo experimental remodela a sinalização β -adrenérgica cardíaca e reduz a fosforilação da fosfolambano dependente de PKA: grupo Ctr (preto), grupo Hipo (rosa) em camundongos. **(A)** Imagens representativas de Western blot utilizados para a quantificação das proteínas do receptor β_1 -adrenérgico (β_1 -AR), receptor β_2 -adrenérgico (β_2 -AR), substrato fosforilado da PKA (p-PKA substrato), fosfolambano total (PLB), fosfolambano fosforilado (p-PLB) e GAPDH; **(B)** Análises densitométricas de β_1 -AR, normalizada em GPDG; **(C)** Análises densitométricas de β_2 -AR, normalizada em GPDG; **(D)** Análises densitométricas da fosforilação dos substratos da PKA, normalizada em GPDG; **(E)** Análises densitométricas PLB, normalizada em GPDG; **(F)** Análises densitométricas de p-PLB normalizados pela expressão de GAPDH. **(G)** Análises densitométricas de p-PLB normalizados pela expressão de PLB total. Os dados resultam da média de experimentos realizados em duplicata. Os resultados são representados como média $\pm$ DP (n = 6/grupo). *p < 0,05. Teste t de Student.

Esses resultados indicam que o Hipo suprime a sinalização canônica β_1 -adrenérgica/PKA, ao mesmo tempo que aumenta a expressão do receptor β_2 -adrenérgico.

5.5 Consequências Funcionais da Remodelamento β -Adrenérgica em Corações Hipotireoidianos

Para determinar as consequências funcionais do remodelamento molecular observada, as respostas cronotrópicas de receptores agonistas β -adrenérgicos seletivos e não seletivos foram avaliadas.

Após a administração do isoproterenol, agonista do receptor β_1/β_2 -adrenérgico, (Fig. 4A), o grupo Hipo exibiu um aumento na frequência cardíaca, embora a resposta tenha sido atenuada em comparação com o grupo Ctr. Além disso, a fosforilação de substratos da PKA foi significativamente reduzida no grupo Hipo após a estimulação com isoproterenol (Fig. 4Ai -4Aii). Esses achados sugerem um comprometimento da responsividade β -adrenérgica associado à redução da ativação da PKA.

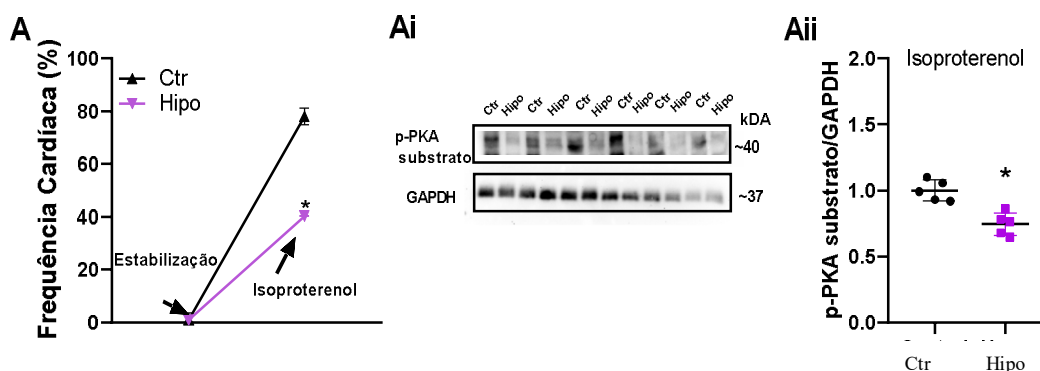


Figura 4. Comprometimento da responsividade β -adrenérgica após estímulo com Isoproterenol: (A) traçados representativos de ECG no grupo Ctr (preto), grupo Hipo (rosa) em camundongos após estímulo com forskolina. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP (n = 6). *p < 0,05. Teste t de Student; (Ai) Imagens representativas de Western blot utilizados para a quantificação das proteínas de substrato fosforilado da PKA (p-PKA substrato) e GAPDH; (Aii) Análises densitométricas p-PKA substrato, normalizada em GAPDH; Os dados resultam da média de experimentos realizados em duplicata. Os resultados são representados como média $\pm$ DP (n = 6/grupo). *p < 0,05. Teste t de Student.

De maneira similar, após a administração da dobutamina, agonista seletivo dos β_1 -AR, foi observada resposta cronotrópica menor no grupo Hipo em comparação ao grupo Ctr, (Fig. 5A), acompanhado por redução na fosforilação de substratos da PKA (Fig. 5Ai – 5Aii), indicando redução da responsividade β_1 -adrenérgica cardíaca.

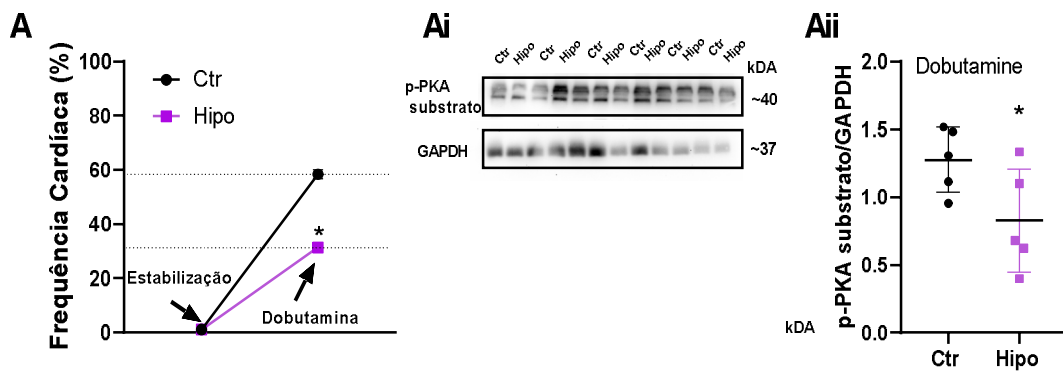


Figura 5. Redução da responsividade β_1 -adrenérgica cardíaca após estímulo com Dobutamina: (A) traçados representativos de ECG no grupo Ctr (preto), grupo Hipo (rosa) em camundongos após estímulo com forskolina. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP (n = 5). *p < 0,05. Teste t de Student; (Ai) Imagens representativas de Western blot utilizados para a quantificação das proteínas de substrato fosforilado da PKA (p-PKA substrato) e GAPDH; (Aii) Análises densitométricas p-PKA substrato, normalizada em GAPDH; Os dados resultam da média de experimentos realizados em duplicata. Os resultados são representados como média $\pm$ DP (n = 6/grupo). *p < 0,05. Teste t de Student.

Em contraste, mediante estimulação com o salbutamol, agonista seletivo β_2 , observou-se aumento significativo da frequência cardíaca no grupo Hipo, ainda assim reduzida em comparação ao grupo Ctr (Fig. 6A). O salbutamol não modificou significativamente a expressão e fosforilação do substrato da PKA ou a expressão e fosforilação do PLB (Fig. 6Ai – 6Aiii).

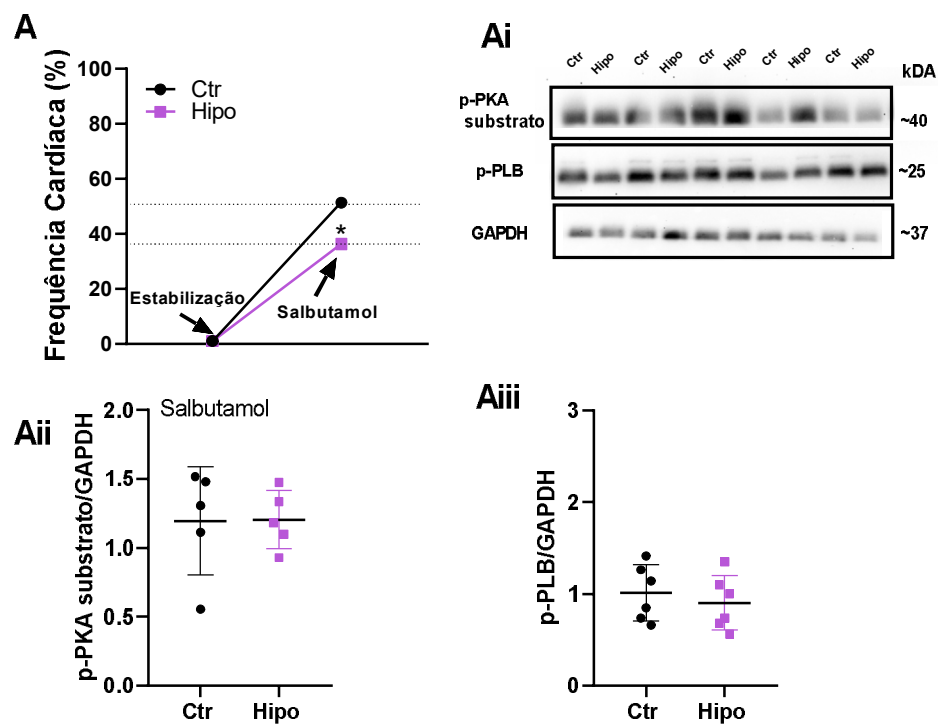


Figura 6. Responsividade β -adrenérgica após estímulo com Salbutamol: (A) traçados representativos de ECG no grupo Ctr (preto), grupo Hipo (rosa) em camundongos após estímulo com forskolina. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP ($n = 5$). * $p < 0,05$. Teste t de Student; (Ai) Imagens representativas de Western blot utilizados para a quantificação das proteínas de substrato fosforilado da PKA (p-PKA substrato), fosfolambano fosforilado (p-PLB) e GAPDH; (Aii) Análises densitométricas p-PKA substrato, normalizada em GPDG; (Aiii) Análises densitométricas de p-PLB normalizados pela expressão de GAPDH. Os dados resultam da média de experimentos realizados em duplicata. Os resultados são representados como média $\pm$ DP ($n = 6/\text{grupo}$). * $p < 0,05$. Teste t de Student.

Esses achados sugerem que a sinalização β_1 -adrenérgica é seletivamente prejudicada no Hipo, e uma possível reorganização para via de sinalização β_2 -adrenérgica.

5.6 Análise Comparativa da Contribuição Funcional dos Receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos para a Resposta Cronotrópica

Para estimar a contribuição funcional relativa de cada subtipo de receptor β -adrenérgico, foram comparadas as respostas cronotrópicas obtidas com os diferentes agonistas.

A diferença entre as respostas cronotrópicas ao isoproterenol e à dobutamina (Figura 7A), utilizada como estimativa da contribuição funcional do β_2 -AR, foi significativamente menor no grupo Hipo (12,69%) em comparação ao grupo Ctr (29,65%). Da mesma forma, quando realizado a diferença entre as respostas cronotrópicas ao isoproterenol e ao salbutamol (Figura 7B), utilizada para estimar a contribuição funcional do β_1 -AR, foi observado redução

significativa da frequência cardíaca no grupo Hipo (-14,52%) em relação ao grupo Ctr (32,26%), indicando comprometimento funcional do β_1 -AR no grupo Hipo. De forma semelhante, a diferença entre as respostas à dobutamina e ao salbutamol (Figura 7C) também revelou diminuição no grupo Hipo (-3,85%) em relação ao grupo Ctr (1,02%), reforçando a hipótese de disfunção seletiva do β_1 -AR. Esses achados comparativos evidenciam que, apesar do aumento da expressão do receptor β_2 -adrenérgico, a contribuição funcional do subtipo β_1 para a modulação cronotrópica encontra-se significativamente reduzida no grupo Hipo.

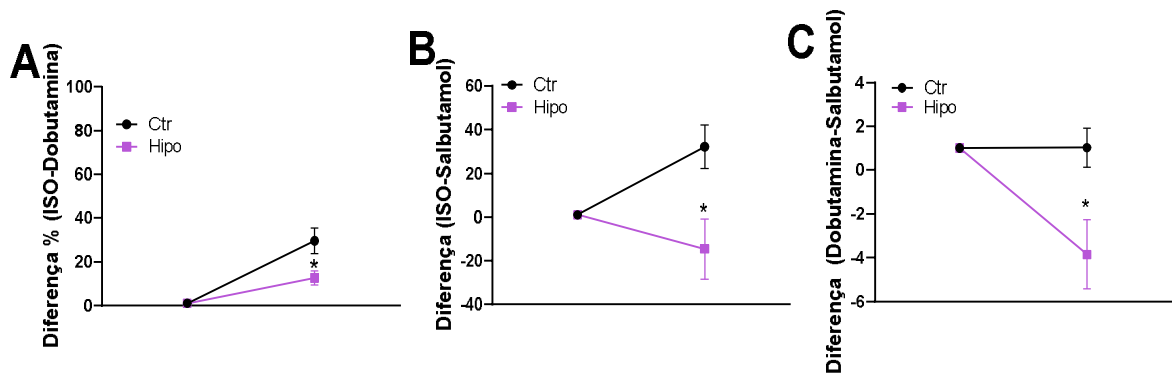


Figura 7. Estimativa da contribuição funcional dos receptores β_1 -AR e β_2 -AR para a resposta cronotrópica: traçados representativos de ECG no grupo Ctr (preto), grupo Hipo (rosa) em camundongos. **(A)** Diferença entre as respostas cronotrópicas ao Isoproterenol (ISO) e à Dobutamina mostra a estimativa da contribuição funcional do β_2 -AR; **(B)** Diferença entre as respostas cronotrópicas ao Isoproterenol (ISO) e ao Salbutamol mostra contribuição funcional do β_1 -AR; **(C)** Diferença entre as respostas cronotrópicas à Dobutamina e ao Salbutamol mostra contribuição funcional do β_1 -AR reduzida no grupo Hipo. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP (n = 5). *p < 0,05. Teste t de Student.

5.7 Preservação da responsividade ao AMPc apesar da sinalização β_1 -adrenérgica prejudicada

Para determinar se a redução da responsividade β -adrenérgica resultava de alterações na sinalização intracelular, foi utilizada a forskolina, um ativador direto da AC. A forskolina restaurou a resposta da frequência cardíaca do grupo Hipo aos níveis observados no grupo Ctr (Figura 8A), indicando capacidade preservada de geração de AMPc. Além disso, o grupo Hipo exibiu um aumento significativo na expressão e fosforilação de PLB após a estimulação com forskolina (Fig. 8Ai – 8Aiii), enquanto a p-PBL normalizada para o PLB total permaneceu inalterada (Fig. 8Aiv).

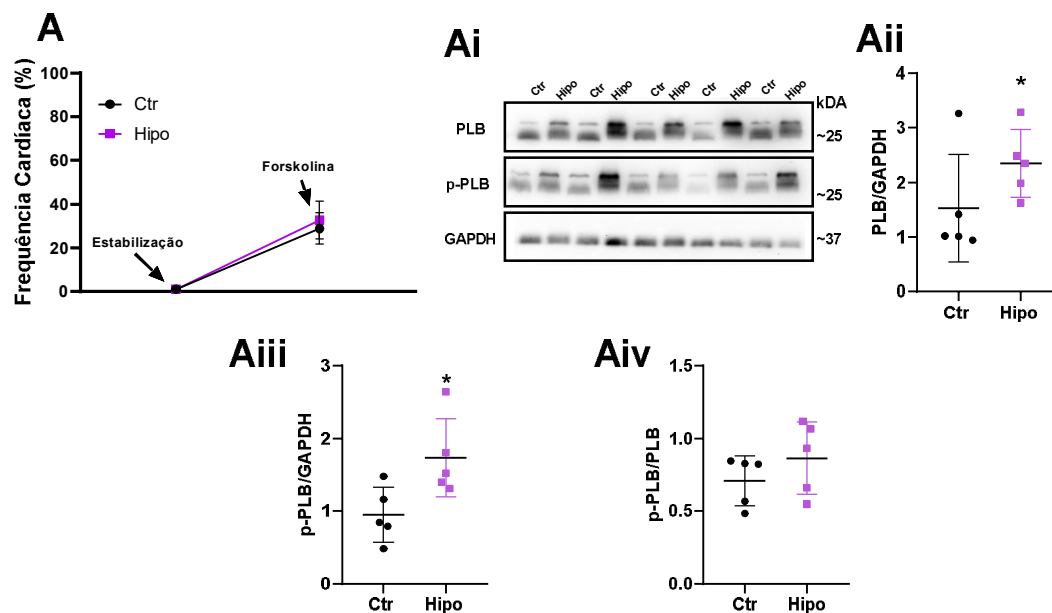


Figura 8. Restabelecimento da resposta cronotrópica à forskolina no grupo Hipo: (A) traçados representativos de ECG no grupo Ctr (preto), grupo Hipo (rosa) em camundongos após estímulo com forskolina. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP (n = 5). *p < 0,05. Teste t de Student; (Ai) Imagens representativas de Western blot utilizadas para a quantificação das proteínas de fosfolambano total (PLB), fosfolambano fosforilado (p-PLB) e GAPDH; (Aii) Análises densitométricas PLB, normalizada em GAPDH; (Aiii) Análises densitométricas de p-PLB normalizados pela expressão de GAPDH. (Aiv) Análises densitométricas de p-PLB normalizados pela expressão de PLB total. Os dados resultam da média de experimentos realizados em duplicata. Os resultados são representados como média $\pm$ DP (n = 5/grupo). *p < 0,05. Teste t de Student.

Esses achados indicam que as etapas da sinalização intracelular subsequentes à ativação dos β -AR, incluindo a ativação da AC e a produção de AMPc, permanecem funcionalmente preservadas no grupo Hipo. Dessa forma, os resultados sugerem que o comprometimento da responsividade adrenérgica cardíaca observado no Hipo ocorre no receptor, e não em etapas subsequentes da cascata de sinalização intracelular, reforçando a hipótese de disfunção primária dos receptores β -AR por meio da regulação negativa do receptor β_1 -adrenérgico e da redução da ativação da PKA.

6 DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram que o Hipo experimental promove remodelamento da sinalização β -adrenérgica cardíaca. Os principais achados são que os animais hipotireoidianos exibem: (i) bradicardia progressiva e disfunção autonômica; (ii) expressão reduzida do receptor β_1 -adrenérgico associada à diminuição da atividade da PKA; (iii) respostas cronotrópicas prejudicadas ao isoproterenol e à dobutamina e (iv) responsividade preservada à estimulação direta da adenilil ciclase à forskolina. Em conjunto, esses achados indicam que o hipotireoidismo induz uma mudança da sinalização β_1 -adrenérgica/PKA para vias de sinalização alternativas envolvendo receptores β_2 -adrenérgicos.

A bradicardia é uma das manifestações cardiovasculares mais reconhecidas do hipotireoidismo e é atribuída, principalmente, à redução da regulação, dependente dos HTs, de canais iônicos, proteínas envolvidas no manejo de Ca^{2+} e mecanismos de controle autonômico (Casis *et al.*, 2024; Dore; Mittag, 2024). Corroborando esse conceito, no presente estudo os animais hipotireoidianos apresentaram redução progressiva da frequência cardíaca, acompanhada de prolongamento dos intervalos PR e QT ao longo do período experimental. Esses achados são consistentes com evidências de que a deficiência de HTs promove remodelamento eletrofisiológica cardíaca, caracterizada pelo aumento da duração do potencial de ação, prolongamento dos intervalos PR e QT e aumento da corrente tardia de sódio. (Casis *et al.*, 2024; Kłosowicz *et al.*, 2025; Souza *et al.*, 2022).

A análise da VFC revelou aumento do VLF no grupo Hipo, sem alterações nos componentes HF, LF ou na razão LF/HF. Esse padrão sugere preservação relativa da modulação autonômica de curto e médio prazo, associada a uma alteração seletiva dos mecanismos regulatórios de longa latência. Evidências indicam que o VLF reflete predominantemente influências metabólicas, neuroendócrinas e inflamatórias, mais do que a modulação autonômica rápida, sendo particularmente sensível a estados de lentificação metabólica, como o Hipo (Shaffer; Ginsberg, 2017; Thayer; Yamamoto; Brosschot, 2010). Assim, a ausência de alterações em HF, LF e LF/HF não exclui disfunção autonômica, mas sugere que a reorganização do controle cardiovascular no Hipo ocorre principalmente em escalas temporais mais lentas (Sassi *et al.*, 2015).

Além disso, a redução do SDNN, somado ao aumento do RMSSD, indica diminuição da variabilidade global da frequência cardíaca com predomínio relativo da modulação vagal. Como os HTs modulam tanto a responsividade simpática quanto a atividade do marca-passo

cardíaco, as alterações observadas provavelmente refletem efeitos combinados na função intrínseca do nó sinoatrial e na regulação autonômica (Cacciatori *et al.*, 2000).

Uma das descobertas mais importantes do presente estudo é a redução seletiva na expressão do β_1 -AR, acompanhada de acentuada atenuação da resposta cronotrópica tanto ao isoproterenol e à dobutamina, indicando comprometimento da sinalização simpática mediada por esse receptor. Evidências prévias demonstram que a deficiência de HTs está associada à diminuição da expressão gênica e proteica dos β_1 -AR no miocárdio, além de alterações na densidade e no acoplamento funcional desses receptores à proteína Gs, o que resulta em alterações nas vias de sinalização intracelular mediadas pelo sistema adenilil ciclase-AMPC (He *et al.*, 2005; Kahaly; Dillmann, 2005; Klein; Danzi, 2007; Silva; Bianco, 2008).

Corroborando essa interpretação, os experimentos com salbutamol demonstraram responsividade funcional preservada do β_2 -AR, particularmente quando analisadas as diferenças entre as respostas ao isoproterenol ou à dobutamina em relação ao agonista seletivo β_2 . Esses resultados sugerem que no Hipo há redução a densidade e a funcionalidade do β_1 -AR, enquanto o β_2 -AR pode permanecer preservado. A confirmação molecular desses resultados, com evidência de expressão diferencial dos subtipos β -adrenérgicos, sustenta a hipótese de uma disfunção primária e seletiva do receptor β_1 (Bahouth, 1991).

Esse comprometimento funcional foi acompanhado pela redução da fosforilação de substratos da PKA, indicando a supressão da cascata de sinalização β_1 -adrenérgica clássica. Considerando que a ativação da PKA depende da sinalização mediada pelo β_1 -AR via proteína Gs e AC, esse achado é coerente com a diminuição da responsividade β_1 observada no grupo Hipo. Evidências experimentais sustentam essa interpretação, uma vez que a ausência do β_1 -AR foi associada à redução dos níveis de PKA fosforilada em camundongos knockout (Da Silveira *et al.*, 2023). Como esse receptor representa o principal mediador das respostas cronotrópicas e inotrópicas positivas no coração, sua regulação negativa fornece uma explicação mecanística para a diminuição da responsividade à estimulação simpática observada em animais hipotireoidianos.

É importante ressaltar que a responsividade β -adrenérgica prejudicada não parece resultar de defeitos nas etapas subsequentes à geração de AMPC. A restauração da resposta da frequência cardíaca após a administração da forskolina — um ativador direto da AC — indica que as vias de sinalização intracelular após a ativação dos receptores β permanecem funcionalmente preservadas. Esse achado encontra suporte fisiológico no fato de que existem

vias de sinalização intracelular independentes do receptor acoplado a proteína G, incluindo sistemas de AC ativados diretamente por HTs (Levey; Epstein, 1969; Maghsoudi *et al.*, 2024). Essa descoberta coloca o defeito primário a montante da produção de AMPc, muito provavelmente ao nível do receptor. A preservação da responsividade à forskolina reforça a ideia de que o comprometimento observado no Hipo não decorre de uma falha global da cascata AMPc/PKA, mas sim de alterações que antecedem a ativação da AC, localizadas no receptor.

Em contraste com a regulação negativa do β_1 -AR, o grupo Hipo apresentou aumento na expressão do β_2 -AR. Diferentemente do β_1 -AR, o β_2 -AR possui maior versatilidade de sinalização, podendo atuar tanto pela via clássica dependente de AMPc/PKA quanto por vias alternativas envolvendo Gi e β -arrestina (Drake *et al.*, 2008; Xiao, 2001). Essa característica permite que os receptores β_2 ativem cinases nas etapas subsequentes da sinalização, incluindo ERK1/2, independentemente da ativação clássica da PKA (Shenoy *et al.*, 2006). Este fator pode explicar por que a estimulação com salbutamol produziu respostas cronotrópicas relativamente preservadas, apesar da redução da responsividade β_1 -adrenérgica.

Em condições de disfunção cardíaca, entretanto, o β_2 -AR tende a acoplar-se preferencialmente à proteína Gi, o que reduz a produção de AMPc e atenua a ativação da PKA, antagonizando os efeitos da estimulação β -adrenérgica clássica (Communal *et al.*, 1999; Xiao *et al.*, 2003; He *et al.*, 2005). XIAO *et al.* (2003) demonstraram que a inibição da proteína Gi por meio da toxina pertussis restaurou completamente a resposta inotrópica positiva mediada pelo receptor β_2 -adrenérgico em um modelo experimental de insuficiência cardíaca em ratos, evidenciando o papel central da sinalização via Gi na atenuação da contratilidade cardíaca. O estudo também identificou redução seletiva na densidade dos β_1 -AR, enquanto o acoplamento do β_2 -AR à proteína Gs permaneceu preservado, indicando que a disfunção contrátil associada ao β_2 -AR decorre principalmente do aumento da sinalização via Gi, e não de comprometimento da via Gs. Os autores sugerem que a disfunção observada decorre predominantemente do aumento da sinalização inibitória mediada por Gi, e não de falhas na via clássica Gs–adenilil ciclase (Xiao *et al.*, 2003).

Esse rearranjo molecular contribui para a redução da produção de AMPc e para a atenuação da ativação da PKA, resultando em antagonismo da estimulação mediada pelo β_1 -AR sobre os canais de cálcio tipo L e proteínas-alvo citoplasmáticas (como a fosfolambano e as proteínas contráteis dos miofilamentos) (Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021; Xiao, 2001; Xiao *et al.*, 2003). Assim, o padrão observado no grupo Hipo sugere que a disfunção β -adrenérgica envolve não apenas a redução da ativação do receptor, mas também uma

reorganização pós-receptor que impacta a excitabilidade cardíaca e a modulação autonômica global (Fig. 9).

Rearranjo da Sinalização β -Adrenérgica no Hipotireoidismo

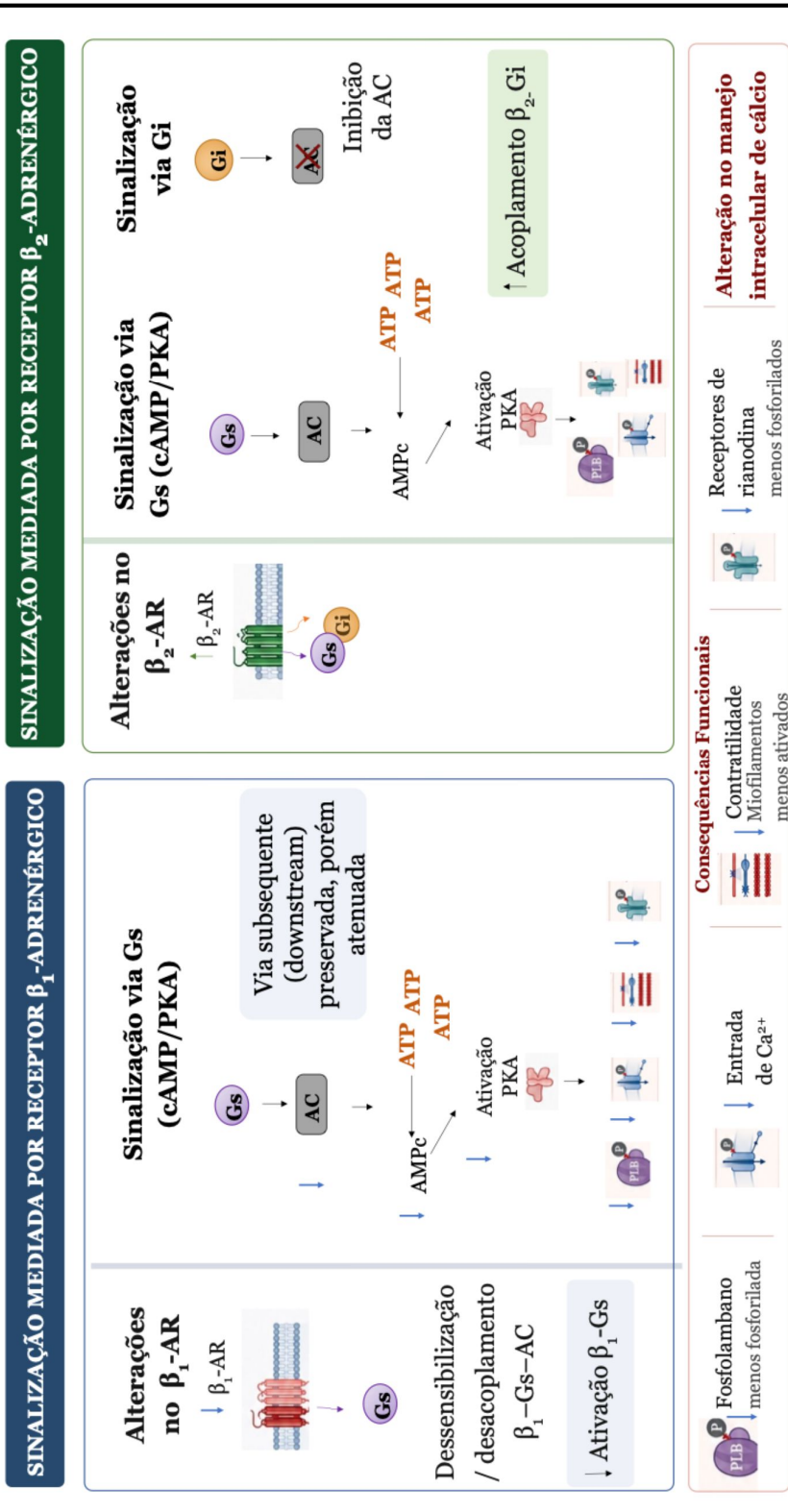


Figura 9. Modelo proposto para o rearranjo da sinalização β -adrenérgica cardíaca no Hipo: A deficiência de hormônios tireoidianos está associada à redução seletiva da expressão dos β_1 -AR, com consequente atenuação da via clássica Gs-AC-AMPc-PKA. Em contrapartida, o aumento da expressão dos β_2 -AR preserva a ativação dessa via, porém com possível acoplamento preferencial do β_2 -AR à proteína Gi, exercendo efeito inibitório sobre a AC e antagonizando a sinalização mediada por β_1 -AR/Gs. Esse rearranjo molecular contribui para a redução da produção de AMPc e para a menor ativação PKA, culminando em menor fosforilação de proteínas envolvidas no manejo intracelular de Ca^{2+} , comprometimento do acoplamento excitação-contracção e redução da contratilidade miocárdica. Setas azuis indicam redução; "X" vermelho representa a inibição da atividade da AC. Siglas: β_1 -AR, receptor β_1 -adrenérgico; β_2 -AR, receptor β_2 -adrenérgico; Gs, proteína G estimulatória; AC, adenilil ciclase; AMPc, adenosina monofosfato; PKA, adenosina trifosfato; Ca^{2+} , cálcio.

Do ponto de vista fisiopatológico, esses achados são coerentes com o papel dos HTs na regulação gênica de proteínas-chave envolvidas na excitabilidade e no controle autonômico cardíaco (Klein; Danzi, 2007; Klein; Ojamaa, 2001). A deficiência hormonal favorece a redução da expressão do receptor β_1 -adrenérgico e pode induzir dessensibilização ou desacoplamento funcional da sinalização β_1 -Gs-adenilil ciclase, culminando em atenuação da resposta simpática, e menor capacidade de adaptação cronotrópica (He *et al.*, 2005; Revelli *et al.*, 1991). Nesse contexto, a sinalização β -adrenérgica também influencia diretamente o manuseio intracelular de cálcio, a regulação de canais iônicos e a fosforilação de proteínas envolvidas na contratilidade, de modo que alterações no acoplamento receptor-proteína G podem repercutir de forma significativa na excitabilidade miocárdica (Song *et al.*, 2001).

Assim, a possível preservação relativa da sinalização mediada por β_2 , associada à integridade das vias intracelulares, sugere um rearranjo compensatório do sistema adrenérgico cardíaco no Hipo, caracterizado por disfunção seletiva da sinalização β_1 -dependente (Kuschel *et al.*, 1999; Motiejunaite; Amar; Vidal-Petiot, 2021; Xiao, 2001; Xiao *et al.*, 2003). Essa reprogramação pode representar um mecanismo compensatório, uma vez que a hiperativação crônica da via β_1 está associada a maior consumo de oxigênio miocárdico, sobrecarga de cálcio, estresse oxidativo e potencial arritmogênico. Assim, o aumento relativo da expressão do β_2 -AR e o desvio da sinalização para vias menos dependentes da cascata β_1 clássica podem contribuir para a manutenção parcial da função cardíaca em um ambiente de deficiência de hormônio tireoidiano, modulando de forma mais equilibrada a resposta autonômica.

Nossos achados fornecem uma explicação mecanicista para a bradicardia e o débito cardíaco reduzido observados no Hipo, enfatizando a importância do papel β_2 -AR nas alterações cardíacas provocadas pelo Hipo. A interação entre disfunção autonômica e comprometimento no receptor destaca potenciais alvos terapêuticos para o manejo de complicações cardiovasculares associadas ao Hipo.

6.1 Limitações do Estudo

O modelo experimental empregado baseou-se na indução de Hipo agudo, o que pode não reproduzir integralmente as adaptações cardiovasculares observadas em condições de hipotireoidismo crônico, especialmente no que se refere ao remodelamento autonômico e molecular de longo prazo. Além disso, os experimentos foram conduzidos exclusivamente em camundongos machos jovens, o que limita a extrapolação dos resultados para animais de outras faixas etárias e para o sexo feminino. Essa limitação é particularmente relevante no contexto

das doenças tireoidianas, uma vez que o hipotireoidismo e a autoimunidade tireoidiana apresentam maior prevalência em fêmeas, podendo haver diferenças sexuais na resposta cardiovascular e metabólica à doença (Benseñor *et al.*, 2021; Strikić Đula *et al.*, 2022; Wyne *et al.*, 2022; Zamwar; Muneshwar, 2023). Outro aspecto relevante refere-se ao uso predominante de tecido atrial para as análises moleculares, embora a maior densidade funcional de β -AR, particularmente do subtipo β_1 , esteja localizada no ventrículo, o que pode limitar a representatividade dos achados em relação à função contrátil ventricular.

6.2 Perspectivas

Pesquisas futuras deverão concentrar-se na análise comparativa do miocárdio ventricular, com o objetivo de aprofundar a compreensão das alterações regionais da sinalização β -adrenérgica no Hipo, incluindo estudos em fêmeas, a fim de avaliar possíveis diferenças sexo-dependentes na resposta cardiovascular. Nesse contexto, serão realizados experimentos adicionais de Western blot para avaliação da expressão e fosforilação de ERK1/2 nos grupos tratados com salbutamol e isoproterenol, visando investigar a ativação de componentes subsequentes da sinalização associada ao receptor β_2 -adrenérgico.

Considerando o prolongamento do intervalo QT corrigido observado no modelo, propõe-se a utilização de protocolos experimentais pró-arrítmicos, como administração de epinefrina associada à cafeína ou agonistas de canais de cálcio do tipo L, com o objetivo de avaliar se o Hipo altera a susceptibilidade a eventos arrítmicos e à instabilidade elétrica cardíaca.

Também será investigada a participação da modulação parassimpática por meio da avaliação da expressão do receptor muscarínico M2 por Western blot, considerando sua possível interação funcional com a sinalização adrenérgica no Hipo. Adicionalmente, serão conduzidos experimentos funcionais com administração de atropina, antagonista competitivo dos receptores muscarínicos, com o objetivo de estimar o tônus vagal basal e avaliar sua influência sobre a responsividade β -adrenérgica. Após o bloqueio muscarínico, serão realizadas análises de Western blot para PKA e p-PLB (Ser16), permitindo verificar se a remoção do freio vagal restaura a ativação da via AMPc/PKA no grupo Hipo. Essa abordagem possibilitará determinar se a disfunção cronotrópica observada decorre exclusivamente de comprometimento do receptor β_1 -adrenérgico ou se envolve interação recíproca com a via Gi dependente do receptor M2.

No âmbito molecular, serão realizadas análises de expressão gênica por RT-qPCR dos principais componentes da cascata β -adrenérgica, incluindo *Adrb1*, *Adrb2*, *Gnas*, *Gnai2*, *Adcy5*, *Adcy6*, *Grk2*, *Arrb2* e *Pde4d*, permitindo caracterizar de forma integrada alterações nos receptores, proteínas G, adenilil ciclase, mecanismos de dessensibilização e degradação de AMPc. Será igualmente incluída a avaliação da expressão do gene *Chrm2*, possibilitando a análise integrada da sinalização simpática e parassimpática no miocárdio.

Assim esse estudo contribuirá para uma compreensão mais integrada dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na disfunção cardíaca associada ao Hipo, além de favorecer a identificação de potenciais alvos terapêuticos para a prevenção e o tratamento das complicações cardiovasculares dessa condição.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o Hipo experimental induz um remodelamento acentuado da sinalização adrenérgica cardíaca, caracterizada pela regulação negativa do receptor β_1 -adrenérgico, redução da ativação da PKA, preservação da responsividade da AC e aumento da expressão do receptor β_2 -adrenérgico. Em conjunto, esses achados refletem uma reprogramação funcional da sinalização adrenérgica, com uma possível contribuição de vias alternativas associadas ao β_2 -AR. Esse cenário fornece uma explicação para a adaptação cardíaca durante a deficiência de HTs e revelam potenciais alvos terapêuticos para o manejo das complicações cardiovasculares associadas ao Hipo.

REFERÊNCIAS

- ANYETEI-ANUM, C. S.; ROGGERO, V. R.; ALLISON, L. A. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. **Journal of Endocrinology**, [S.l.], v. 237, n. 1, p. R19–R34, abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0708>.
- BAHOOTH, S. W. Thyroid hormones transcriptionally regulate the beta 1-adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v. 266, n. 24, p. 15863–15869, ago. 1991. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)98488-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)98488-7).
- BASSETT, J. H. D.; HARVEY, C. B.; WILLIAMS, G. R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [S.l.], v. 213, n. 1, p. 1–11, dez. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.033>.
- BENSENOR, I. M. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S.l.], v. 52, n. 2, p. e8417, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198417>.
- BENSEÑOR, I. M.; SGARBI, J. A.; JANOVSKY, C. C. P. S.; PITTITO, B. A.; DINIZ, M. D. F. H. S.; ALMEIDA, M. D. C. C. D.; ALVIM, S. M.; BARRETO, S. M.; GIATTI, L.; DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; FONSECA, M. D. J. M.; GRIEP, R. H.; MOLINA, M. D. C. B.; MILL, J. G.; SANTOS, I. D. S.; GOULART, A. C.; LOTUFO, P. A. Incidence of thyroid diseases: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Archives of Endocrinology and Metabolism**, [S.l.], 12 abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000348>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972021005005204&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 24 ago. 2026.
- BERS, D. M. Cardiac excitation–contraction coupling. [S.l.], 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/415198a>.
- BIANCO, A. C.; DA CONCEIÇÃO, R. R. The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. In: PLATEROTI, M.; SAMARUT, J. (org.). **Thyroid Hormone Nuclear Receptor**. New York, NY: Springer New York, 2018. v. 1801, p. 67–83. (Methods in Molecular Biology). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7902-8_8. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7902-8_8. Acesso em: 9 jun. 2026.
- BIANCO, A. C.; SALVATORE, D.; GEREBEN, B.; BERRY, M. J.; LARSEN, P. R. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. **Endocrine Reviews**, [S.l.], v. 23, n. 1, p. 38–89, 1 fev. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455>.
- BILLMAN, G. E. Heart Rate Variability ? A Historical Perspective. **Frontiers in Physiology**, [S.l.], v. 2, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2011.00086/abstract>. Acesso em: 25 jan. 2026.
- BIONDI, B.; KAHALY, G. J.; ROBERTSON, R. P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. **Endocrine Reviews**, [S.l.], v. 40, n. 3, p. 789–824, 1 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>.

BOGDAN, C.; IVAN, V. M.; APOSTOL, A.; SANDU, O. E.; MARALESCU, F.-M.; LIGHEZAN, D. F. Hypothyroidism and Heart Rate Variability: Implications for Cardiac Autonomic Regulation. **Diagnostics**, [S.l.], v. 14, n. 12, p. 1261, 14 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121261>.

BORTOLOTO, V. C.; ARAUJO, S. M.; PINHEIRO, F. C.; POETINI, M. R.; DE PAULA, M. T.; MEICHTRY, L. B.; DE ALMEIDA, F. P.; MUSACHIO, E. A. S.; GUERRA, G. P.; PRIGOL, M. Modulation of glutamate levels and Na⁺,K⁺-ATPase activity contributes to the chrysin memory recovery in hypothyroidism mice. **Physiology & Behavior**, [S.l.], v. 222, p. 112892, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112892>.

BRENT, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 122, n. 9, p. 3035–3043, 4 set. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI60047>.

BRODDE, O.-E.; BRUCK, H.; LEINEWEBER, K.; SEYFARTH, T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. **Basic Research in Cardiology**, [S.l.], v. 96, n. 6, p. 528–538, 1 dez. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s003950170003>.

BRUSSEAU, V.; TAUVERON, I.; BAGHERI, R.; UGBOLUE, U. C.; MAGNON, V.; NAVEL, V.; BOUILLON-MINOIS, J.-B.; DUTHEIL, F. Heart rate variability in hypothyroid patients: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, [S.l.], v. 17, n. 6, p. e0269277, 3 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269277>.

CACCIATORI, V.; GEMMA, M.; BELLAVERE, F.; CASTELLO, R.; DE GREGORI, M.; ZOPPINI, G.; THOMASETH, K.; MOGHETTI, P.; MUGGEO, M. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism. **European Journal of Endocrinology**, [S.l.], p. 327–333, 1 set. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430327>.

CAPPOLA, A. R.; DESAI, A. S.; MEDICI, M.; COOPER, L. S.; EGAN, D.; SOPKO, G.; FISHMAN, G. I.; GOLDMAN, S.; COOPER, D. S.; MORA, S.; KUDENCHUK, P. J.; HOLLENBERG, A. N.; MCDONALD, C. L.; LADENSON, P. W.; CELI, F. S.; DILLMAN, W.; ELLERVIK, C.; GERDES, A. M.; HO, C.; IERVASI, G.; LERMAN, A.; MAKINO, A.; OJAMAA, K.; PEETERS, R.; PINGITORE, A.; RAZVI, S.; WASSNER, A. J. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. **Circulation**, [S.l.], v. 139, n. 25, p. 2892–2909, 18 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859>.

CARVALHO, D. P.; DUPUY, C. Thyroid hormone biosynthesis and release. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [S.l.], v. 458, p. 6–15, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>.

CASIS, O.; ECHEAZARRA, L.; SÁENZ-DÍEZ, B.; GALLEGGO, M. Deciphering the roles of triiodothyronine (T3) and thyroid-stimulating hormone (TSH) on cardiac electrical remodeling in clinical and experimental hypothyroidism. **Journal of Physiology and Biochemistry**, [S.l.], v. 80, n. 1, p. 1–9, fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13105-023-01000-z>.

CATAI, A. M.; PASTRE, C. M.; GODOY, M. F. D.; SILVA, E. D.; TAKAHASHI, A. C. D. M.; VANDERLEI, L. C. M. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation

checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, [S.l.], v. 24, n. 2, p. 91–102, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>.

CELIK, A.; AYATAN, P.; DURSUN, H.; KOC, F.; OZBEK, K.; SAGCAN, M.; KADI, H.; CEYHAN, K.; ONALAN, O.; ONRAT, E. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Hypothyroidism before and after Treatment: Heart Rate Variability and Turbulence in Hypothyroidism. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, [S.l.], v. 16, n. 4, p. 344–350, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2011.00461.x>.

CHAKER, L.; BIANCO, A. C.; JONKLAAS, J.; PEETERS, R. P. Hypothyroidism. **The Lancet**, [S.l.], v. 390, n. 10101, p. 1550–1562, set. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1).

CHAULIN, A. M.; GRIGORIEVA, J. V.; SUVOROVA, G. N.; DUPLYAKOV, D. V. Experimental Modeling Of Hypothyroidism: Principles, Methods, Several Advanced Research Directions In Cardiology. **Russian Open Medical Journal**, [S.l.], v. 10, n. 3, p. e0311, 30 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0311>.

CHENG, S.-Y.; LEONARD, J. L.; DAVIS, P. J. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. **Endocrine Reviews**, [S.l.], v. 31, n. 2, p. 139–170, 1 abr. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0007>.

CHENG, W.; ZHU, Y.; WANG, H. The MAPK pathway is involved in the regulation of rapid pacing-induced ionic channel remodeling in rat atrial myocytes. **Molecular Medicine Reports**, [S.l.], v. 13, n. 3, p. 2677–2682, mar. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4862>.

CORONA, G.; CROCE, L.; SPARANO, C.; PETRONE, L.; SFORZA, A.; MAGGI, M.; CHIOVATO, L.; ROTONDI, M. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. **Journal of Endocrinological Investigation**, [S.l.], v. 44, n. 12, p. 2535–2544, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01590-9>.

COTE, G. J.; GRUBBS, E. G.; HOFMANN, M.-C. Thyroid C-Cell Biology and Oncogenic Transformation. In: RAUE, F. (org.). **Medullary Thyroid Carcinoma**. Cham: Springer International Publishing, 2015. v. 204, p. 1–39. (Recent Results in Cancer Research). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22542-5_1. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22542-5_1. Acesso em: 9 jun. 2026.

DA SILVEIRA, A. L. B.; SEARA, F. A. C.; LUSTRINO, D.; MECAWI, A. S.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; KETTELHUT, Í. C.; CHAKUR-BRUM, P.; REIS, L. C.; OLIVARES, E. L. Thyroid hormone induces restrictive cardiomyopathy in $\beta 1$ -adrenoceptor knockout mice. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, [S.l.], v. 101, n. 12, p. 620–629, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2023-0153>.

DAAKA, Y.; LUTTRELL, L. M.; LEFKOWITZ, R. J. Switching of the coupling of the $\beta 2$ -adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. **Nature**, [S.l.], v. 390, n. 6655, p. 88–91, nov. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/36362>.

DAVIS, P. J.; GOGLIA, F.; LEONARD, J. L. Nongenomic actions of thyroid hormone. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 111–121, fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.205>.

DAVIS, P. J.; LEONARD, J. L.; DAVIS, F. B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. **Frontiers in Neuroendocrinology**, [S.l.], v. 29, n. 2, p. 211–218, maio 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.09.003>.

DAVIS, P. J.; LIN, H.-Y.; MOUSA, S. A.; LUIDENS, M. K.; HERCBERGS, A. A.; WEHLING, M.; DAVIS, F. B. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. **Steroids**, [S.l.], p. S0039128X11000523, fev. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.012>.

DEWIRE, S. M.; AHN, S.; LEFKOWITZ, R. J.; SHENOY, S. K. β -Arrestins and Cell Signaling. **Annual Review of Physiology**, [S.l.], v. 69, n. 1, p. 483–510, 1 mar. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.022405.154749>.

DILLMANN, W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. **Heart Failure Reviews**, [S.l.], v. 15, n. 2, p. 125–132, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10741-008-9125-7>.

DORE, R.; MITTAG, J. Thyroid Hormone Receptors in Control of Heart Rate. **Endocrinology**, [S.l.], v. 165, n. 9, p. bqae093, 26 jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae093>.

DRAKE, M. T.; VIOLIN, J. D.; WHALEN, E. J.; WISLER, J. W.; SHENOY, S. K.; LEFKOWITZ, R. J. β -Arrestin-biased Agonism at the β 2-Adrenergic Receptor. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v. 283, n. 9, p. 5669–5676, fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M708118200>.

FALCONE, C.; MATRONE, B.; BOZZINI, S.; GUASTI, L.; FALCONE, R.; BENZI, A.; COLONNA, A.; SAVULESCU, I.; VAILATI, A.; PELISSERO, G. Time-Domain Heart Rate Variability in Coronary Artery Disease Patients Affected by Thyroid Dysfunction. **International Heart Journal**, [S.l.], v. 55, n. 1, p. 33–38, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1536/ihj.13-198>.

FEKETE, C.; LECHAN, R. M. Central Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Under Physiological and Pathophysiological Conditions. **Endocrine Reviews**, [S.l.], v. 35, n. 2, p. 159–194, 1 abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1087>.

FERNANDEZ-RUOCCO, J.; GALLEGO, M.; RODRIGUEZ-DE-YURRE, A.; ZAYAS-ARRABAL, J.; ECHEAZARRA, L.; ALQUIZA, A.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, V.; RODRIGUEZ-ROBLEDÓ, J. M.; BRITO, O.; SCHLEIER, Y.; SEPULVEDA, M.; OSHIYAMA, N. F.; VILA-PETROFF, M.; BASSANI, R. A.; MEDEI, E. H.; CASIS, O. High Thyrotropin Is Critical for Cardiac Electrical Remodeling and Arrhythmia Vulnerability in Hypothyroidism. **Thyroid**, [S.l.], v. 29, n. 7, p. 934–945, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0709>.

GARBER, J. R.; COBIN, R. H.; GHARIB, H.; HENNESSEY, J. V.; KLEIN, I.; MECHANICK, J. I.; PESSAH-POLLACK, R.; SINGER, P. A.; WOEBER, K. A. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. **Endocrine Practice**, [S.l.], v. 18, n. 6, p. 988–1028, nov. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>.

GHIGO, A.; LI, M. Phosphoinositide 3-kinase: friend and foe in cardiovascular disease. **Frontiers in Pharmacology**, [S.l.], v. 6, 13 ago. 2015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00169>. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2015.00169/abstract>. Acesso em: 1 jun. 2026.

GONDIM, A. N. S.; LARA, A.; SANTOS-MIRANDA, A.; ROMAN-CAMPOS, D.; LAUTON-SANTOS, S.; MENEZES-FILHO, J. E. R.; DE VASCONCELOS, C. M. L.; CONDE-GARCIA, E. A.; GUATIMOSIM, S.; CRUZ, J. S. (-)-Terpinen-4-ol changes intracellular Ca²⁺ handling and induces pacing disturbance in rat hearts. **European Journal of Pharmacology**, [S.l.], v. 807, p. 56–63, jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.022>.

GROENEWEG, S.; VAN GEEST, F. S.; PEETERS, R. P.; HEUER, H.; VISSER, W. E. Thyroid Hormone Transporters. **Endocrine Reviews**, [S.l.], v. 41, n. 2, p. 146–201, 1 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz008>.

HE, J.-Q.; BALIJEPALLI, R. C.; HAWORTH, R. A.; KAMP, T. J. Crosstalk of β -Adrenergic Receptor Subtypes Through G_i Blunts β -Adrenergic Stimulation of L-Type Ca²⁺ Channels in Canine Heart Failure. **Circulation Research**, [S.l.], v. 97, n. 6, p. 566–573, 16 set. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000181160.31851.05>.

HEEMSTRA, K. A.; BURGGRAAF, J.; VAN DER KLAAUW, A. A.; ROMIJN, J. A.; SMIT, J. W. A.; CORSSMIT, E. P. M. Short-term overt hypothyroidism induces sympathovagal imbalance in thyroidectomized differentiated thyroid carcinoma patients. **Clinical Endocrinology**, [S.l.], v. 72, n. 3, p. 417–421, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03655.x>.

IYER, V.; ROMAN-CAMPOS, D.; SAMPSON, K. J.; KANG, G.; FISHMAN, G. I.; KASS, R. S. Purkinje Cells as Sources of Arrhythmias in Long QT Syndrome Type 3. **Scientific Reports**, [S.l.], v. 5, n. 1, p. 13287, 20 ago. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep13287>.

JABBAR, A.; PINGITORE, A.; PEARCE, S. H. S.; ZAMAN, A.; IERVASI, G.; RAZVI, S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 39–55, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>.

JOSE, A.; MAROLI, R.; GEORGE, P. Autonomic Functions in Hypothyroidism. **Journal of Indian College of Cardiology**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 23–28, jan. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jicc.jicc_15_22.

KAHALY, G. J.; DILLMANN, W. H. Thyroid Hormone Action in the Heart. **Endocrine Reviews**, [S.l.], v. 26, n. 5, p. 704–728, 1 ago. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2003-0033>.

KARIM, S.; CHAHAL, A.; KHANJI, M. Y.; PETERSEN, S. E.; SOMERS, V. K. Autonomic Cardiovascular Control in Health and Disease. In: PRAKASH, Y. S. (org.). **Comprehensive Physiology**. 1. ed. [S.l.]: Wiley, 30 mar. 2023. ed. 1, p. 4493–4511. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c210037>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c210037>. Acesso em: 24 jan. 2026.

KLEIN, I.; DANZI, S. Thyroid Disease and the Heart. **Circulation**, [S.l.], v. 116, n. 15, p. 1725–1735, 9 out. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>.

KLEIN, I.; OJAMAA, K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 344, n. 7, p. 501–509, 15 fev. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707>.

KŁOSOWICZ, M.; URBĄNCZUK, M.; BURBELKA, A.; GALA-BŁĄDZIŃSKA, A.; BALAWENDER, K. Impact of Thyroid Hormone Imbalance on Electrocardiographic Parameters: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, [S.l.], v. 14, n. 24, p. 8755, 10 dez. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm14248755>.

KMECOVA, J.; KLIMAS, J. Heart rate correction of the QT duration in rats. **European Journal of Pharmacology**, [S.l.], v. 641, n. 2–3, p. 187–192, set. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.038>.

KUSCHEL, M.; ZHOU, Y.-Y.; CHENG, H.; ZHANG, S.-J.; CHEN, Y.; LAKATTA, E. G.; XIAO, R.-P. Gi Protein-mediated Functional Compartmentalization of Cardiac β_2 -Adrenergic Signaling. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v. 274, n. 31, p. 22048–22052, jul. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.22048>.

LEFKOWITZ, R. J.; SHENOY, S. K. Transduction of Receptor Signals by β -Arrestins. **Science**, [S.l.], v. 308, n. 5721, p. 512–517, 22 abr. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1109237>.

LEVEY, G. S.; EPSTEIN, S. E. Myocardial adenyl cyclase: activation by thyroid hormones and evidence for two adenyl cyclase systems. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 48, n. 9, p. 1663–1669, 1 set. 1969. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI106131>.

LIU, Y.; CHEN, J.; FONTES, S. K.; BAUTISTA, E. N.; CHENG, Z. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. **Cardiovascular Research**, [S.l.], v. 118, n. 2, p. 386–398, 29 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab008>.

LUTTRELL, L. M.; FERGUSON, S. S. G.; DAAKA, Y.; MILLER, W. E.; MAUDSLEY, S.; DELLA ROCCA, G. J.; LIN, F.-T.; KAWAKATSU, H.; OWADA, K.; LUTTRELL, D. K.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J. β -Arrestin-Dependent Formation of β_2 Adrenergic Receptor-Src Protein Kinase Complexes. **Science**, [S.l.], v. 283, n. 5402, p. 655–661, 29 jan. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.283.5402.655>.

MAGHSOUDI, S.; SHUAIB, R.; VAN BASTELAERE, B.; DAKSHINAMURTI, S. Adenylyl cyclase isoforms 5 and 6 in the cardiovascular system: complex regulation and divergent roles. **Frontiers in Pharmacology**, [S.l.], v. 15, p. 1370506, 3 abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1370506>.

MAHMOODZADEH, S.; FLIEGNER, D.; DWORATZEK, E. Sex Differences in Animal Models for Cardiovascular Diseases and the Role of Estrogen. In: REGITZ-ZAGROSEK, V. (org.). **Sex and Gender Differences in Pharmacology**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. v. 214, p. 23–48. (Handbook of Experimental Pharmacology). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_2. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-30726-3_2. Acesso em: 2 jun. 2026.

- MELSOM, C. B.; ØRSTAVIK, Ø.; OSNES, J.-B.; SKOMEDAL, T.; LEVY, F. O.; KROBERT, K. A. Gi Proteins Regulate Adenylyl Cyclase Activity Independent of Receptor Activation. **PLoS ONE**, [S.l.], v. 9, n. 9, p. e106608, 9 set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106608>.
- MONTALVO, D.; PÉREZ-TREVIÑO, P.; MADRAZO-AGUIRRE, K.; GONZÁLEZ-MONDELLINI, F. A.; MIRANDA-ROBLERO, H. O.; RAMONFAUR-GRACIA, D.; JACOBO-ANTONIO, M.; MAYORGA-LUNA, M.; GÓMEZ-VÍQUEZ, Norma. L.; GARCÍA, N.; ALTAMIRANO, J. Underlying mechanism of the contractile dysfunction in atrophied ventricular myocytes from a murine model of hypothyroidism. **Cell Calcium**, [S.l.], v. 72, p. 26–38, jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.01.005>.
- MOTIEJUNAITE, J.; AMAR, L.; VIDAL-PETIOT, E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. **Annales d'Endocrinologie**, [S.l.], v. 82, n. 3–4, p. 193–197, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012>.
- MULLUR, R.; LIU, Y.-Y.; BRENT, G. A. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. **Physiological Reviews**, [S.l.], v. 94, n. 2, p. 355–382, abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>.
- NERBONNE, J. M.; KASS, R. S. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. **Physiological Reviews**, [S.l.], v. 85, n. 4, p. 1205–1253, out. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2005>.
- ORTIGA-CARVALHO, T. M.; CHIAMOLERA, M. I.; PAZOS-MOURA, C. C.; WONDISFORD, F. E. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In: TERJUNG, R. (org.). **Comprehensive Physiology**. 1. ed. [S.l.]: Wiley, 13 jun. 2016. ed. 1, p. 1387–1428. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150027>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c150027>. Acesso em: 13 jan. 2026.
- PARKS, R. J.; HOWLETT, S. E. Sex differences in mechanisms of cardiac excitation–contraction coupling. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, [S.l.], v. 465, n. 5, p. 747–763, maio 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1233-0>.
- PASCHOU, S. A.; BLETSA, E.; STAMPOULOGLOU, P. K.; TSIGKOU, V.; VALATSOU, A.; STEFANAKI, K.; KAZAKOU, P.; SPARTALIS, M.; SPARTALIS, E.; OIKONOMOU, E.; SIASOS, G. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. **Endocrine**, [S.l.], v. 75, n. 3, p. 672–683, mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-02982-4>.
- PEARCE, S. H. S.; BRABANT, G.; DUNTAS, L. H.; MONZANI, F.; PEETERS, R. P.; RAZVI, S.; WEMEAU, J.-L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. **European Thyroid Journal**, [S.l.], v. 2, n. 4, p. 215–228, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000356507>.
- PERCIE DU SERT, N.; HURST, V.; AHLUWALIA, A.; ALAM, S.; AVEY, M. T.; BAKER, M.; BROWNE, W. J.; CLARK, A.; CUTHILL, I. C.; DIRNAGL, U.; EMERSON, M.; GARNER, P.; HOLGATE, S. T.; HOWELLS, D. W.; KARP, N. A.; LAZIC, S. E.; LIDSTER, K.; MACCALLUM, C. J.; MACLEOD, M.; PEARL, E. J.; PETERSEN, O. H.; RAWLE, F.; REYNOLDS, P.; ROONEY, K.; SENA, E. S.; SILBERBERG, S. D.; STECKLER, T.; WÜRBEL, H. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for

reporting animal research. **PLOS Biology**, [S.l.], v. 18, n. 7, p. e3000410, 14 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>.

RAJENDRA ACHARYA, U.; PAUL JOSEPH, K.; KANNATHAL, N.; LIM, C. M.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, [S.l.], v. 44, n. 12, p. 1031–1051, dez. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.

RAZVI, S.; JABBAR, A.; PINGITORE, A.; DANZI, S.; BIONDI, B.; KLEIN, I.; PEETERS, R.; ZAMAN, A.; IERVASI, G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.l.], v. 71, n. 16, p. 1781–1796, abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.045>.

REVELLI, J. P.; PESCHINI, R.; MUZZIN, P.; SEYDOUX, J.; FITZGERALD, M. G.; FRASER, C. M.; GIACOBINO, J. P. Changes in β 1- and β 2-adrenergic receptor mRNA levels in brown adipose tissue and heart of hypothyroid rats. **Biochemical Journal**, [S.l.], v. 277, n. 3, p. 625–629, 1 ago. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/bj2770625>.

RODEFELD, M. D.; BEAU, S. L.; SCHUESSLER, R. B.; BOINEAU, J. P.; SAFFITZ, J. E. β -Adrenergic and Muscarinic Cholinergic Receptor Densities in the Human Sinoatrial Node: Identification of a High β_2 -Adrenergic Receptor Density. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, [S.l.], v. 7, n. 11, p. 1039–1049, nov. 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00479.x>.

SASSI, R.; CERUTTI, S.; LOMBARDI, F.; MALIK, M.; HUIKURI, H. V.; PENG, C.-K.; SCHMIDT, G.; YAMAMOTO, Y.; DOCUMENT REVIEWERS;; GORENEK, B.; LIP, G. Y. H.; GRASSI, G.; KUDAIBERDIEVA, G.; FISHER, J. P.; ZABEL, M.; MACFADYEN, R. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. **Europace**, [S.l.], v. 17, n. 9, p. 1341–1353, set. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>.

SCHUSSLER, G. C. The Thyroxine-Binding Proteins. **Thyroid**, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 141–149, fev. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.141>.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Frontiers in Public Health**, [S.l.], v. 5, p. 258, 28 set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.

SHEN, M. J.; ZIPES, D. P. Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias. **Circulation Research**, [S.l.], v. 114, n. 6, p. 1004–1021, 14 mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302549>.

SHENOY, S. K.; DRAKE, M. T.; NELSON, C. D.; HOUTZ, D. A.; XIAO, K.; MADABUSHI, S.; REITER, E.; PREMONT, R. T.; LICHTARGE, O.; LEFKOWITZ, R. J. β -Arrestin-dependent, G Protein-independent ERK1/2 Activation by the β_2 Adrenergic Receptor. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v. 281, n. 2, p. 1261–1273, jan. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M506576200>.

SILVA, J. E. Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation. **Physiological Reviews**, [S.l.], v. 86, n. 2, p. 435–464, abr. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2005>.

SILVA, J. E.; BIANCO, S. D. C. Thyroid–Adrenergic Interactions: Physiological and Clinical Implications. **Thyroid**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 157–165, fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0252>.

SINHA, R. A.; SINGH, B. K.; YEN, P. M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 259–269, maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.10>.

SONG, L.-S.; WANG, S.-Q.; XIAO, R.-P.; SPURGEON, H.; LAKATTA, E. G.; CHENG, H. β -Adrenergic Stimulation Synchronizes Intracellular Ca^{2+} Release During Excitation-Contraction Coupling in Cardiac Myocytes. **Circulation Research**, [S.l.], v. 88, n. 8, p. 794–801, 27 abr. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/hh0801.090461>.

SOUZA, D. S.; MARQUES, L. P.; COSTA, A. D.; CRUZ, J. S.; RHANA, P.; SANTOS-MIRANDA, A.; JOVIANO-SANTOS, J. V.; DURÇO, A. O.; VASCONCELOS, C. M. L.; ROMAN-CAMPOS, D. Experimental hypothyroidism induces cardiac arrhythmias and ranolazine reverts and prevents the phenotype. **Life Sciences**, [S.l.], v. 308, p. 120945, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120945>.

STILES, G. L.; STADEL, J. M.; DE LEAN, A.; LEFKOWITZ, R. J. Hypothyroidism modulates beta adrenergic receptor adenylate cyclase interactions in rat reticulocytes. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 68, n. 6, p. 1450–1455, 1 dez. 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI110397>.

STRIKIĆ ĐULA, I.; PLEIĆ, N.; BABIĆ LEKO, M.; GUNJAČA, I.; TORLAK, V.; BRDAR, D.; PUNDA, A.; POLAŠEK, O.; HAYWARD, C.; ZEMUNIK, T. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. **Biology**, [S.l.], v. 11, n. 3, p. 394, 2 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology11030394>.

TAYLOR, P. N.; ALBRECHT, D.; SCHOLZ, A.; GUTIERREZ-BUEY, G.; LAZARUS, J. H.; DAYAN, C. M.; OKOSIEME, O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 301–316, maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.

TEDESCHI, L.; VASSALLE, C.; IERVASI, G.; SABATINO, L. Main Factors Involved in Thyroid Hormone Action. **Molecules**, [S.l.], v. 26, n. 23, p. 7337, 3 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26237337>.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International Journal of Cardiology**, [S.l.], v. 141, n. 2, p. 122–131, maio 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.

UDOVČIC, M.; KANSARA, A. HYPOTHYROIDISM AND THE HEART. [S.l.], 2017.

WILLIAMS, L. T.; LEFKOWITZ, R. J.; WATANABE, A. M.; HATHAWAY, D. R.; BESCH, H. R. Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v. 252, n. 8, p. 2787–2789, abr. 1977. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)40528-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)40528-X).

WYNE, K. L.; NAIR, L.; SCHNEIDERMAN, C. P.; PINSKY, B.; ANTUNEZ FLORES, O.; GUO, D.; BARGER, B.; TESSNOW, A. H. Hypothyroidism Prevalence in the United States: A Retrospective Study Combining National Health and Nutrition Examination Survey and Claims Data, 2009–2019. **Journal of the Endocrine Society**, [S.l.], v. 7, n. 1, p. bvac172, 17 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac172>.

XIAO, R.-P. β -Adrenergic Signaling in the Heart: Dual Coupling of the β_2 -Adrenergic Receptor to G_s and G_i Proteins. **Science's STKE**, [S.l.], v. 2001, n. 104, 16 out. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1126/stke.2001.104.re15>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/stke.2001.104.re15>. Acesso em: 3 fev. 2026.

XIAO, R.-P.; ZHANG, S.-J.; CHAKIR, K.; AVDONIN, P.; ZHU, W.; BOND, R. A.; BALKE, C. W.; LAKATTA, E. G.; CHENG, H. Enhanced G_i Signaling Selectively Negates β_2 -Adrenergic Receptor (AR)– but Not β_1 -AR–Mediated Positive Inotropic Effect in Myocytes From Failing Rat Hearts. **Circulation**, [S.l.], v. 108, n. 13, p. 1633–1639, 30 set. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000087595.17277.73>.

YEN, P. M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. **Physiological Reviews**, [S.l.], v. 81, n. 3, p. 1097–1142, 1 jul. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097>.

ZAMWAR, U. M.; MUNESHWAR, K. N. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. **Cureus**, [S.l.], 30 set. 2023. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.46241>. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/175208-epidemiology-types-causes-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment-of-hypothyroidism>. Acesso em: 24 ago. 2026.

ZHANG, X.; YOUNG, C.; MORISHITA, Y.; KIM, K.; KABIL, O. O.; CLARKE, O. B.; DI JESO, B.; ARVAN, P. Defective Thyroglobulin: Cell Biology of Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 23, n. 21, p. 13605, 6 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232113605>.

ZHOU, X.-L.; HAN, Y.; MAIL, W.; LIU, J.; WANG, H.; FENG, L.; GAO, L.; ZHAO, J.-J. Different Doses and Routes of Administration of Methimazole Affect Thyroid Status in Methimazole-Induced Hypothyroidism in Rats. **West Indian Medical Journal**, [S.l.], 21 maio 2015. DOI: <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.241>. Disponível em: <https://www.mona.uwi.edu/fms/wimj/article/2126>. Acesso em: 16 jun. 2026.

APÊNDICE

Figura 1

Frequência Cardíaca

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	284.8	70.24	5	299.1	75.08	5
Dia 11	268.5	62.74	5	240.6	27.97	5
Dia 21	270.4	44.42	5	195.1	38.32	5

Intervalo PR

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	42.8	5.848	5	40	4.561	5
Dia 11	43.4	4.219	5	46	2.608	5
Dia 21	43.2	3.493	5	51.67	2.338	5

Complexo QRS

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	14.2	3.114	5	15.8	2.28	5
Dia 11	16	3.082	5	18.67	2.503	5
Dia 21	18.4	4.219	5	19	1.549	5

\q

Intervalo Qtc

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	32.75	3.506	5	30.97	3.69	5
Dia 11	32.24	7.982	5	46.79	4.87	5
Dia 21	33.68	6.458	5	51.17	5.854	5

Figura 2

VLF

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	4,677	2,036	6	4,677	2,036	6
Dia 11	4,555	3,916	6	6,583	2,264	6
Dia 21	4,122	1,427	6	7,981	4,054	6

HF

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	76,75	5,407	6	74,82	5,195	6
Dia 11	74,71	7,051	6	79,91	7,895	6
Dia 21	78,65	1,636	6	74,89	10,45	6

LF

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	26,53	6,719	6	26,08	5,196	6
Dia 11	26,94	3,459	6	23,89	5,703	6
Dia 21	27,24	2,408	6	26,36	9,978	6

LF/HF

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	0,319	0,2044	6	0,3533	0,08828	6
Dia 11	0,3803	0,0682	6	0,2746	0,127	6
Dia 21	0,3968	0,0342	6	0,3738	0,1888	6

RMSSD

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	19,15	8,809	6	20,5	2,18	6
Dia 11	22,97	13,24	6	26,9	1,893	6
Dia 21	22,81	13,75	6	67,13	12,55	6

SDNN

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Dia 0	10,6	6,127	6	11,8	4,481	6
Dia 11	10,49	1,738	6	8,805	2,306	6
Dia 21	11,07	1,717	6	6,262	1,47	6

Figura 3

$\beta 1$	
Ctr	Hipo
1,05	0,4
0,35*	0,05
0,88	1,39*
1,33	1,21
0,91	0,74
2,06	0,83

PLB	
Ctr	Hipo
1,07146198	1,199623998
0,83881034	1,040016715
1,0337295	0,4601994745*
1,05628088	1,119735204
0,94229484	1,104049334
1,08468755*	1,173338958

$\beta 2$	
Ctr	Hipo
0,53	0,76
0,72	1,15
0,54	1,1
0,65	1,07
0,6	0,31*
2,96*	1,09

p-PLB	
Ctr	Hipo
1,37875577	0,427731716
1,67410088	0,465094263
1,32265489	0,487555208
1,29744987	0,38907991
0,3632799743*	2,518384124*
1,82212333	0,969817955

PKA	
Ctr	Hipo
2,283320231	1,402544757
2,436563283	0,563927338
1,942754285*	1,523997923
3,74883245	1,152719095
3,779163486	3,369675996*
2,171176367	0,825942307

p-PLB/PLB	
Ctr	Hipo
1,2867986	0,356554818
1,99580383	0,447198835
1,27949805	1,05944321
1,22831899	0,381549944
0,385526863*	1,931203106*
3,52370904	0,761633773

Figura 4

Frequência Cardíaca						
	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Antes	1	6,33	6	1	1,869	6
Depois	78,1	7,92	6	40,4	0,4811	6

PKA

Ctr	Hipo
0,93165851	0,77987812
0,99161392	0,64798212
0,91965697	0,67696893
1,05561204	0,86051926
1,10145857	0,76388557
1,10145857	0,76388557

Figura 5

Frequência Cardíaca						
	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Antes	1	2,147425	5	1	2,147425	5
Depois	58,4	3,53	5	58,4	3,53	5

PKA

Ctr	Hipo
1,48142271	1,334528693
1,3062935	1,476539987*
1,51791724	1,099155848
1,11349928	0,623508754
0,3411106023*	0,398651568
0,95446002	0,679846404

Figura 6

Frequência Cardíaca						
	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Antes	1	0	5	1	0	5
Depois	51,4	1,263	5	36,3	1,213	5

p-PKA	
Ctr	Hipo
1,481422707	1,334528693
1,306293503	1,476539987
1,517917237	1,099155848
1,113499279	0,929011302
0,3411106023*	0,398651568*
0,554460024	1,180036154

p-PLB	
Ctr	Hipo
1,26353338	1,09862647
1,41418709	1,34923866
1,14261941	1,00317052
0,84839434	0,6801578
0,73942082	0,73601539
0,66082657	0,56091411

Figura 7

Diferença % (ISO - Dobutamina)					
Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
1	0	5	1	0	5
29,65	13,01	5	12,69	7,172	5

Diferença % (ISO - Salbutamol)					
Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
1	0	5	1	0	5
32,26	22,19	5	-14,52	30,79	5

Diferença % (Dobutamina - Salbutamol)					
Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
1	0	5	1	0	5
1,025	1,983	5	-3,853	3,515	5

Figura 8

Frequência Cardíaca

	Ctr	Ctr	Ctr	Hipo	Hipo	Hipo
Antes	1	0,8736223	5	1	0,326689	6
Depois	28,9	7,133	5	32,7	8,772	6

PLB

Ctr	Hipo
0,93971568	1,62962876
1,01818997	2,48242706
1,4133507	3,28924721
1,00780472	1,98354086
3,2609772	2,34880006

p-PLB

Ctr	Hipo
0,7935043	1,52114285
0,84380573	2,63867778
1,16325434	1,80128122
0,4872502	1,30896
1,48222981	1,40053772

p-PLB/PLB

Ctr	Hipo
0,84440891	0,93342907
0,82873114	1,06294272
0,8230472	0,5476272
0,4834768	0,65991078
0,56705714	1,11836317

ANEXO I



**Universidade
Federal de
Sergipe**

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**

São Cristóvão, 18 de abril de 2024

CEUA N [8074180424](#)

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE PROPOSTA À COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CPF: [024.999.465-80](#)

Título do projeto: [Avaliação eletrofisiológica e morfológica dos átrios direito e esquerdo em um modelo](#)

[de hipotireoidismo em ratos](#) Responsável: [Diego Santos de Souza](#)

Equipe: [Aimee Obolari Durço, Maria Eduarda Almeida Silva](#)

Telefone: [73 998614544](#) e-mail: ds.biofisica@gmail.com

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe, avaliará os documentos seguindo calendário de reuniões vigentes. Todo o processo poderá ser acompanhado no sistema (<http://www.ceua.ufs.br/>) por meio da sua senha de acesso.

Prof Dr. Josemar Sena Batista
Presidente da CEPA
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal
Vice-presidente da CEPA
Universidade Federal de Sergipe

Hipotireoidismo e Seu Impacto no Coração: O Que Você Precisa Saber

Hipotireoidismo é uma doença na qual a tireoide não produz hormônios suficientes (T3 - Triiodotironina e T4 - Tiroxina) para atender às necessidades do corpo. Esses hormônios influenciam na velocidade com que o corpo realiza suas funções, o quanto nosso corpo gera e consome de energia, ou seja, esses hormônios regulam o nosso metabolismo, e por isso afetam praticamente todos os órgãos do corpo, incluindo o coração. Às vezes nesse contexto, a saúde do coração é deixada de lado, mas é bom lembrarmos que o hipotireoidismo pode, de fato, trazer consequências ruins para o coração. Por isso, essa matéria vai abordar como o hipotireoidismo afeta a saúde do coração, os sinais e sintomas a serem observados, e as opções de tratamento disponíveis.

Para entender como o hipotireoidismo afeta o coração, é importante conhecer o papel dos hormônios tireoidianos. No coração, os hormônios da tireoide desempenham algumas funções, como por exemplo, ajudam a controlar a frequência e a força dos batimentos cardíacos. Logo, o coração depende dos hormônios tireoidianos para manter seu ritmo normal, e quando os níveis desses hormônios estão baixos (hipotireoidismo), a frequência cardíaca pode ficar mais lenta do que o normal, uma condição chamada de bradicardia. Em alguns casos, essa bradicardia pode causar cansaço excessivo e falta de energia, já que o coração não consegue fornecer oxigênio suficiente para o que o corpo necessita. Além disso, o ritmo do coração pode ser afetado. Pessoas com hipotireoidismo têm um risco maior de desenvolver arritmias, que são alterações no ritmo cardíaco. Essas arritmias podem variar de leves a graves e, em alguns casos, aumentar o risco de complicações cardíacas mais sérias, como por exemplo, levar à insuficiência cardíaca.

Uma pesquisa conduzida pela Universidade Federal de Sergipe (UFS) em conjunto com a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), forneceu importantes informações sobre as arritmias induzidas pelo hipotireoidismo. Este trabalho revelou que as arritmias causadas pelo hipotireoidismo eram devidas principalmente à estimulação adrenérgica - isso significa que quando o batimento cardíaco aumenta durante situações de exercício intenso ou no estresse do dia a

dia, há um risco aumentado para arritmias.

Outro impacto do hipotireoidismo no coração é o aumento da pressão arterial, a famosa hipertensão. Já é sabido que pessoas com hipotireoidismo têm maior chance para desenvolver em especial a hipertensão diastólica, onde a pressão de manutenção (ou "pressão mínima") está elevada. Esse tipo de hipertensão faz com que o coração trabalhe mais, o que ao longo do tempo pode prejudicar o coração ao ponto de levar a problemas como a insuficiência cardíaca. O hipotireoidismo também contribui para o aumento dos níveis de colesterol no sangue, especialmente o colesterol LDL (low-density lipoprotein), conhecido como "colesterol ruim". Isso pode aumentar o risco para aterosclerose, uma condição na qual o acúmulo excessivo de gordura nos vasos endurece e estreita as artérias, e por fim dificulta o fluxo sanguíneo para o coração.

Os sintomas cardíacos associados ao hipotireoidismo podem ser facilmente confundidos com outras condições, por isso é importante estar atento e buscar orientação médica ao identificar:

Frequência cardíaca mais lenta ou irregular; cansaço extremo e falta de ar ao realizar atividades simples; sensação de pressão ou dor no peito; aumento da pressão arterial, especialmente a pressão diastólica, e níveis elevados de colesterol. Esses sintomas combinados podem indicar que o hipotireoidismo está afetando o coração, e uma intervenção pode ser necessária. Mas e agora, se você tem hipotireoidismo e o médico disse que está afetando o seu coração, será que tem como reverter essa situação?

A boa notícia é que o hipotireoidismo é uma condição tratável, e a reposição hormonal pode ajudar a aliviar muitos dos sintomas, inclusive alguns dos efeitos no coração. O tratamento geralmente envolve o uso de um medicamento chamado levotiroxina, um hormônio artificial que substitui o hormônio tireoidiano e ajuda a normalizar seus níveis no corpo. E lembra daquele estudo da UFS e UNIFESP que falamos? Ele também mostrou que as arritmias que não são tratadas com a reposição hormonal podem ser revertidas e até mesmo prevenidas com um remédio antiarrítmico (ranolazina). Os resultados inovadores dessa pesquisa já foram

publicados na revista científica *Lifes* em 2022 (<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120945>), e apresentados no Congresso da Sociedade Internacional de Cardiologia (International Society for Research) em Berlim, na Alemanha.

Além desses tratamentos, adotar de vida saudável pode contribuir para a saúde do coração. Praticar exercícios regularmente, principalmente musculação, uma dieta equilibrada e controlar os níveis de colesterol, especialmente em pessoas com hipotireoidismo. Então, foi diagnosticado com hipotireoidismo, fundamental manter um acompanhamento médico regular - esse profissional vai a dose da medicação conforme necessitar exames para avaliar a saúde vascular. Agora que sabemos que o coração é um dos órgãos mais impactados pelo equilíbrio hormonal, é bom ter em mente uma abordagem preventiva e proativa para evitar complicações graves.

O hipotireoidismo é mais do que uma condição que causa cansaço e ganho de peso. Como vimos, ele também afeta fundamentalmente a saúde do coração. Com tratamento adequado e acompanhamento médico cuidadoso, é possível minimizar esses riscos e viver de maneira saudável. Se você ou alguém que você conhece tem hipotireoidismo, fique atento aos sinais e siga as orientações médicas para proteger o coração.

Camila Souza Gama Rocha
Bacharel em Farmácia. Pós-graduada em Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFS. millinha.gama@gmail.com

Prof. Dr. Lino Sérgio Rocha Conceição
Bacharel em Fisioterapia. Pós-doutor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Professor Substituto do Departamento de Terapia da UFS. linosergiorocha@gmail.com

Prof. Dr. Diego Santos de Souza
Bacharel em Enfermagem. Professor do Departamento de Fisiologia e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFS. santos.dss@outlook.com



Chapter Three - Thyroid hormone deficiency-induced cardiac ion channel dysfunction: Molecular mechanisms and arrhythmic implications

Luiz Fernando Santos Matos, Emanuel Barbosa dos Santos, [Camila Souza Gama Rocha](#),
João Vítor Santos Gomes, Natalia Rocha Medeiros Marques, [Diego Santos Souza](#)

[Show more](#)

Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2026.01.002>

[Get rights and content](#)

Abstract

Thyroid hormones are essential regulators of cardiac excitability, contractility, and rhythm. Hypothyroidism induces profound electrophysiological remodeling through both genomic and non-genomic pathways, leading to altered expression and function of key ion channels, including HCN, Kv, and Ca²⁺-handling proteins. These changes result in



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Effect of high-intensity interval training versus moderate intensity continuous training in heart failure patients on cardiorespiratory fitness and quality of life: a systematic review and meta-analysis

Lino Sergio Rocha Conceição^{a,d,*}, Mansueto Gomes-Neto^{a,b}, Camila Souza Gama Rocha^c, Acauã Oliveira Coelho^a, Vitor Oliveira Carvalho^{a,d}

^a The GrEAt Group - Grupo de Estudo em Atividade física, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Sergipe - UFS, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

^b Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, Brazil

^c Programa de pós graduação em ciências fisiológicas - PROCFIS, Universidade Federal de Sergipe - UFS, Brazil

^d Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe - PPGCS - UFS, Sergipe, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Heart failure is a major global health problem. High-intensity interval training (HIIT) is a form of aerobic exercise that involves repeated bouts of high-intensity effort interspersed with recovery periods. Previous meta-analyses have shown that HIIT has superior effects compared to moderate intensity continuous training (MICT) in terms of VO₂peak improvements; however, discussions now focus on how exercise protocols may contribute to this superiority. Therefore, the aim of this study perform a systematic review of the effects of HIIT versus MICT on cardiorespiratory fitness and health related quality of life (HRQoL) in individuals with heart failure.

Methods: We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline. We performed a comprehensive search in the following databases: PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials and PEDro up to April 2025.

Results: 18 studies were included in this systematic review. HIIT improved VO₂ peak by 1.49 mL/kg/min (95 % confidence interval [CI]: 0.74 to 2.24; I² = 61.2 %; N = 682) compared to the MICT group. However, our subanalysis of isocaloric exercise protocols according to the left ventricular ejection fraction (LVEF) showed no statistical significance between HIIT and MICT exercise training groups. No statistical difference was observed between HIIT and MICT for HRQoL.

Conclusion: This systematic review demonstrates that HIIT is superior to MICT in an overall context of HFrEF and HFpEF collectively. However, when comparing HIIT and MICT under isocaloric conditions, and considering LVEF, the superiority of HIIT over MICT in improving VO₂peak disappears.

1. Introduction

Heart failure is a major global health problem. The condition is associated with significant morbidity and mortality rates [1,2]. This clinical syndrome is characterized by impaired cardiac function, which leads to poor cardiorespiratory fitness and a reduced health related quality of life (HRQoL) [2]. Additionally, reduced cardiorespiratory

exercising at 70–85 % of peak oxygen consumption (VO₂peak), 75–90 % of maximal heart rate, 70–85 % of heart rate reserve, or a rating of 14–16 on the Borg scale [5,6].

Previous meta-analyses have shown that HIIT has superior effects compared to moderate intensity continuous training (MICT) in terms of VO₂peak improvements; however, discussions now focus on how exercise protocols may contribute to this superiority [7–11]. Furthermore,

Chapter Three - Thyroid hormone deficiency-induced cardiac ion channel dysfunction: Molecular mechanisms and arrhythmic implications

Luiz Fernando Santos Matos, Emanuel Barbosa dos Santos, [Camila Souza Gama Rocha](#),
João Vítor Santos Gomes, Natalia Rocha Medeiros Marques, Diego Santos Souza  

[Show more](#) 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2026.01.002> 

[Get rights and content](#) 

Abstract

Thyroid hormones are essential regulators of cardiac excitability, contractility, and rhythm. Hypothyroidism induces profound electrophysiological remodeling through both genomic and non-genomic pathways, leading to altered expression and function of key ion channels, including HCN, Kv, and Ca²⁺-handling proteins. These changes result in