

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - ICBIM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E ESTRUTURAL
APLICADAS

LÍVIA PROMETTI DE REZENDE

**EFEITOS DO HIPOTIREOIDISMO MATERNO NO
DESENVOLVIMENTO E FUNCIONAMENTO GASTROINTESTINAL
DA PROLE JOVEM DE RATOS *WISTAR***

UBERLÂNDIA

2018

LÍVIA PROMETTI DE REZENDE

**EFEITOS DO HIPOTIREOIDISMO MATERNO NO
DESENVOLVIMENTO E FUNCIONAMENTO GASTROINTESTINAL
DA PROLE JOVEM DE RATOS *WISTAR***

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Biologia Celular.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Ana Paula Coelho Balbi

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Borges Bispo-da-Silva

UBERLÂNDIA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

R467e
2018

Rezende, Lívia Prometti de, 1994

Efeitos do hipotireoidismo materno no desenvolvimento e funcionamento gastrointestinal da prole jovem de ratos Wistar [recurso eletrônico] / Lívia Prometti de Rezende. - 2018.

Orientadora: Ana Paula Coelho Balbi.

Coorientador: Luiz Borges Bispo-da-Silva.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.1252>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Citologia. 2. Hipotireoidismo. 3. Trato gastrointestinal. 4. Rato como animal de laboratório. I. Balbi, Ana Paula Coelho, 1976, (Orient.). II. Bispo-da-Silva, Luiz Borges, 1978, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas. IV. Título.

CDU: 576.3

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural
Aplicadas

Rua Piauí, Bloco 2B, Sala 2B218 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: 34 3225-8484 - ppgbc@icbim.ufu.br



ATA

Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO junto ao Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de: Dissertação de Mestrado Acadêmico

Número: 006/2018 do PPGBC

Data: **13 de Julho de 2018**

Discente: **Lívia Prometti de Rezende**

Matrícula nº 11622BCE001

Título do Trabalho: **“Efeitos do hipotireoidismo materno para o desenvolvimento e funcionamento gastrointestinal da prole jovem de ratos Wistar”**

Área de concentração: Biologia Celular

Linha de Pesquisa: Biologia Celular de Doenças Infecciosas e Degenerativas

Projeto de Pesquisa vinculado:

Às oito horas do dia treze de julho do ano de 2018 na Sala de Práticas Virtuais do Bloco 2A - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas, assim composta: Prof. Dr. Alexandre Barcelos Morais da Silveira – UFU; Dra. Lígia Carolina da Silva Prado – UFTM e Profa. Dra. Ana Paula Coelho Balbi orientadora da candidata. Iniciando os trabalhos a presidente da mesa Profa. Dra. Ana Paula Coelho Balbi - apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa. A seguir o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, às examinadoras, que passaram a arguir o candidato. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais.

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata **Lívia Prometti de Rezende aprovada**. Sugerindo, (se couber) o novo título para o trabalho: sem sugestões de mudança.

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 10 horas e 30 minutos. Foi lavrada a

presente ata que após lida e conferida foi assinada pela Banca Examinadora:

Profa. Dra. Ana Paula Coelho Balbi – UFU/Orientadora; Prof. Dr. Alexandre Barcelos Moraes da Silveira – UFU; Dra. Lígia Carolina da Silva Prado – UFTM.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Coelho Balbi, Presidente de Comissão**, em 13/07/2018, às 10:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Barcelos Moraes da Silveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 13/07/2018, às 10:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ligia Carolina da Silva Prado, Usuário Externo**, em 13/07/2018, às 10:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0569889** e o código CRC **E7CFF931**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pela oportunidade de trilhar esse caminho e pelo amparo.

Agradeço imensamente ao meu noivo Fábio, que tanto me incentivou para chegar até aqui, sempre acreditando na minha capacidade. Obrigada pelo apoio, carinho e compreensão para os momentos mais difíceis, com o seu amor, eu sei que sou mais forte.

Serei eternamente grata aos meus pais e irmã (Ângela, Aron e Letycia), que me ensinaram bons valores, orientaram nos caminhos da vida, além de me acompanharem nessa trajetória, vocês fazem parte dessa conquista.

Agradeço profundamente a minha orientadora, Prof^a Dr^a Ana Paula Coelho Balbi, por toda dedicação neste trabalho e na minha formação acadêmica. Seu carinho, confiança, amizade e esse coração enorme, fizeram dessa caminhada, mais leve.

Tenho muito a agradecer à minha parceira de mestrado (Jéssica), pela amizade, ajuda nos experimentos, projetos, brincadeiras, risadas e ainda, pelo enorme aprendizado que juntas tivemos. Seu apoio foi essencial na realização deste trabalho.

Agradeço também ao meu coorientador Prof. Dr. Luiz Borges Bispo da Silva, que também se dedicou para elaboração deste trabalho, nos auxiliando com seus conhecimentos e experiência.

Devo agradecer a banca examinadora, Prof Dr. Alexandre Barcelos Morais da Silveira e Dr^a Lígia Carolina da Silva Prado, que aceitaram dispor de seus tempos para estarem na banca, trazendo-nos contribuições.

RESUMO

Os períodos gestacional e neonatal são períodos críticos de multiplicação e diferenciação celular, importantes para uma adequada formação de órgãos e tecidos. Sabe-se que estímulos adversos apresentados às mães podem alterar permanentemente o ambiente intrauterino, repercutindo na saúde do filho. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi investigar as repercussões do hipotireoidismo materno para o desenvolvimento e funcionamento do trato gastrointestinal da prole jovem de ratas *Wistar*. Para isso, as ratas grávidas foram separadas, receberam ração *ad libitum* e seus filhotes machos de 30 dias divididos nos grupos: Controle (C): mães que receberam água durante a gestação e lactação; Experimental 1 (E1): mães que receberam metimazol diluído na água de beber (0,02%), do 8º dia de gestação até o 21º dia de amamentação; Experimental 2 (E2): mães que receberam metimazol diluído na água de beber (0,02%), do 8º dia de gestação até o último dia de gestação. Os hormônios tireoidianos (T_3 e T_4 livres) foram dosados nas ratas lactantes (5º dia), os consumos hídrico e alimentar determinados, bem como o ganho de peso na gestação. Os filhotes foram avaliados quanto ao peso corporal, número de filhotes, hormônios tireoidianos (T_3 e T_4 livres) e desenvolvimento do estômago e intestino delgado. Quanto ao funcionamento gastrointestinal, avaliou-se parâmetros como: susceptibilidade a úlceras, motilidade gastrintestinal, acúmulo de líquido intestinal (enteropooling) e motilidade colônica. As mães do grupo E2 ganharam menos peso durante a gestação, porém a variação de peso corporal não foi alterada entre os grupos. O grupo E1 ingeriu menos líquido, mas não houve diferença entre os grupos no consumo de ração. As mães do grupo E1 apresentaram diminuição de T_3 e T_4 livres, quando comparadas às mães dos grupos C e E2. Não houve diferença entre os grupos no número de filhotes. Os níveis de T_3 não foram diferentes e os de T_4 foram menores em E1. O peso corporal e a área do estômago foram menores nos filhotes dos grupos experimentais, o peso do estômago e a susceptibilidade a úlcera foram menores em E1. O comprimento do intestino delgado não foi alterado, porém o seu peso foi menor em E1 e E2, assim como a motilidade deste órgão em E2. O enteropooling foi maior nos animais dos grupos C e E1 que receberam óleo de rícino, em relação aos que receberam salina, enquanto os filhotes do grupo E2, que receberam óleo de rícino, apresentaram menor enteropooling em comparação aos grupos C e E1, nas mesmas condições. Por fim, a motilidade do colon distal não foi alterada. Conclui-se que o hipotireoidismo materno afeta o crescimento corporal, bem como o desenvolvimento do estômago e intestino delgado da

prole, mas interfere de forma diversa no funcionamento do trato gastrointestinal dos filhotes, dependendo do período de indução.

Palavras-chave: Hipotireoidismo materno, trato gastrointestinal, ratos *Wistar*.

ABSTRACT

The gestational and neonatal periods are critical periods of cell multiplication and differentiation, important for an adequate formation of organs and tissues. It is known that adverse stimuli presented to mothers can permanently alter the intrauterine environment, affecting the child health. Thus, the objective of this study was to investigate the repercussions of maternal hypothyroidism for the development and functioning of the gastrointestinal tract of the *Wistar* rats young offspring. For this, the pregnant rats were separated, received food ad libitum and their 30-days-old male pups divided into the groups: Control (C): mothers who received water during gestation and lactation; Experimental 1 (E1): mothers who received methimazole diluted in drinking water (0.02%) from the 8th day of gestation to the 21st day of breastfeeding; Experimental 2 (E2): mothers who received methimazole diluted in drinking water (0.02%) from the 8th day of gestation to the last day of gestation. Thyroid hormones (free T₃ and T₄) were measured in the lactating rats (5th day), the water and food intake determined, as well as the weight gain during pregnancy. Pups were evaluated for body weight, number of puppies, thyroid hormones (free T₃ and T₄) and development of the stomach and small intestine. Regarding gastrointestinal functioning, parameters such as: susceptibility to ulcers, gastrointestinal motility, intestinal fluid accumulation (enteropooling) and colonic motility were evaluated. The mothers of the E2 group gained less weight during pregnancy, but the body weight variation was not altered between the groups. The E1 group consumed less liquid, but there was no difference between the groups in the feed consumption. The mothers of the E1 group had a decrease in free T₃ and T₄ when compared to the mothers of groups C and E2. There was no difference between groups in the number of pups. T₃ levels were not different and T₄ levels were lower in E1. Body weight and stomach area were lower in pups of experimental groups, stomach weight and ulcer susceptibility were lower in E1. The length of the small intestine was not altered, but its weight was lower in E1 and E2, as well as the motility of this organ in E2. Enteropooling was higher in the animals of groups C and E1 that received castor oil than those that received saline, whereas the E2 group, which received castor oil, presented lower enteropooling compared to groups C and E1, in the same groups conditions. Finally, the distal colon motility was not altered. It is concluded that maternal hypothyroidism affects the body growth as well as the development of the stomach and small intestine of the offspring, but it interferes in a different way in the operation of the gastrointestinal tract of the pups, depending on the period of induction.

Keywords: Maternal hypothyroidism, gastrointestinal tract, *Wistar* rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia da glândula tireoide.....	13
Figura 2. Aparência microscópica da tireoide.....	14
Figura 3. Reações envolvidas na geração de iodeto, MIT, DIT, T ₄ e T ₃	16
Figura 4. Representação esquemática da produção dos hormônios tireoideanos.....	17
Figura 5. Anatomia geral do sistema GI e sua divisão em segmentos funcionais.....	22
Figura 6. Organização geral das camadas que compõem a parede do TGI.....	23
Figura 7. Organização da barreira mucosa gástrica.....	26
Figura 8. Classificação em escore para as lesões gástricas.....	36
Figura 9. Determinação da distância percorrida pelo carvão ativado.....	36
Figura 10. Efeitos do hipotireoidismo materno sobre o peso corporal das ratas grávidas dos grupos C, E1 e E2.....	38
Figura 11. Avaliação dos consumos hídrico e alimentar maternos no período gestacional dos grupos C, E1 e E2.....	39
Figura 12. Níveis plasmáticos dos hormônios T ₃ (Tri-iodotironina) e T ₄ (Tetraiodotironina) maternos livres dos grupos C, E1 e E2.....	39
Figura 13. Avaliação do peso corporal dos filhotes de 30 dias de idade dos grupos C, E1 e E2.....	40
Figura 14. Níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos T ₃ (Tri-iodotironina) e T ₄ (Tetraiodotironina) livres dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	40
Figura 15. Avaliação do número de filhotes e da proporção entre machos e fêmeas em cada ninhada dos grupos C, E1 e E2.....	41
Figura 16. Área do estômago dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	41
Figura 17. Peso do estômago e relação peso do estômago- peso corporal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	42
Figura 18. Índice de úlcera nos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	42
Figura 19. Comprimento do intestino delgado nos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	43
Figura 20. Peso intestinal e relação peso intestinal-peso corporal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	43
Figura 21. Trânsito intestinal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	44
Figura 22. Acúmulo de líquido intestinal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	44
Figura 23. Trânsito colônico distal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de variância
ATD	Drogas anti-tireoide
CEUA/UFU	Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Uberlândia
CMM	Complexo Migratório Mioelétrico
DEFIS	Departamento de Fisiologia
DIT	Diiodotirosina
EPM	Erro padrão da média
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HCl	Ácido clorídrico
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
IC	Intestino cheio
ICBIM	Instituto de Ciências Biomédicas
IP	Intraperitoneal
IV	Intestino vazio
IU	Índice de úlcera
I ⁻	Iodeto
K ⁺	Potássio
LAT	Transportador de aminoácidos tipo-L
MCT	Transportador de monocarboxilato
MMI	Metimazol
MIT	Monoiodotirosina
NaCl	Cloreto de sódio
NTCP	Polipeptídeo cotransportador de taurocolato dependente de sódio
NIS	Proteína cotransportadora de sódio e iodeto

OATP	Polipeptídeo de transporte de ânions orgânicos
O ₂	Oxigênio
PCNA	Antígeno Celular Proliferativo Nuclear (Proliferative nuclear cell antigen)
PTU	Propiltiouracil
QI	Quociente de inteligência
SNE	Sistema nervoso entérico
TBG	Globulina ligadora da tiroxina ou Globulina de ligação a hormônio tireóideo
TGI	Trato gastrointestinal
TPO	Tireoperoxidase
TR	Receptores nucleares
TRH	Hormônio liberador de TSH
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
TTOC	Tempo de trânsito orocecal
TTR	Transtiretina
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina ou Tetraiodotironina
rT ₃	T ₃ reverso
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1.	Programação fetal.....	12
2.2.	Tireoide	13
2.3.	Síntese e ação dos hormônios tireoideanos.....	15
2.4.	Hipotireoidismo	18
2.5.	Hipotireoidismo na gestação.....	19
2.6.	Sistema digestório	21
2.7.	Estômago e úlcera gástrica	24
2.8.	Intestino delgado, motilidade e secreção	27
2.9.	Intestino grosso e motilidade	28
2.10.	Desenvolvimento do sistema digestório e efeitos do hipotireoidismo neste sistema	29
2.11.	Modelo experimental do hipotireoidismo materno	30
3.	OBJETIVOS	32
3.1-	Objetivo Geral	32
3.2-	Objetivos Específicos	32
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	33
4.1	Animais.....	33
4.2	Drogas e reagentes	33
4.3	Análises realizadas nas mães	34
4.3.1	Consumo e peso corporal materno	34
4.3.2	Dosagem de hormônios.....	34
4.4	Análises realizadas nos filhotes	34
4.4.1	Peso corporal e quantidade de filhotes	34
4.4.2	Dosagem de hormônios	34
4.4.3	Análise de órgãos	35
4.4.4	Avaliação da susceptibilidade à úlcera	35
4.4.5	Avaliação da motilidade gastrintestinal utilizando o modelo do trânsito do carvão ativado	36
4.4.6	Avaliação sobre o acúmulo de líquido intestinal (enteropooling) produzido pelo óleo de rícino	37
4.4.7	Estudo da motilidade do cólon distal	37
4.5	Análise estatística	37
5.	RESULTADOS.....	38

5.1 Dados maternos	38
5.1.1 Avaliação do peso corporal	38
5.1.2 Avaliação dos consumos hídrico e alimentar maternos	39
5.1.3 Dosagem de hormônios tireoidianos.....	39
5.2 Dados da prole	40
5.2.1 Avaliação do peso corporal.....	40
5.2.2 Dosagem dos hormônios tireoidianos	40
5.2.4 Determinação da área do estômago	41
5.2.5 Avaliação do peso do estômago	42
5.2.6 Avaliação da susceptibilidade à úlcera	42
5.2.7 Determinação do comprimento do intestino delgado	43
5.2.8 Avaliação do peso intestinal.....	43
5.2.9 Avaliação da motilidade intestinal.....	44
5.2.10 Avaliação sobre o acúmulo de líquido intestinal	44
5.2.11 Avaliação da motilidade do cólon distal	45
6. DISCUSSÃO	46
7. CONCLUSÃO.....	46
8. REFERÊNCIAS	52
ANEXO	60
.....	60

1. INTRODUÇÃO

Durante a vida intrauterina, uma série de eventos como multiplicação e diferenciação celular são necessários para o desenvolvimento e crescimento fetal. Sendo assim, os períodos gestacional e neonatal constituem fases cruciais para a completa formação de órgãos e tecidos, de forma que alterações nesse ambiente podem repercutir na saúde do filho na vida adulta. Estudos sobre o tema se intensificaram a partir da década de 90 e ficaram conhecidos como *fetal programming* (programação fetal) ou *early origins of health and disease* (origens precoces da saúde e da doença) (DRAKE et al, 2004; FOWDEN e FORHEAD, 2004).

Estas pesquisas são de extrema importância, pois fornecem dados de que a gestação e a lactação são períodos críticos de desenvolvimento e que o comportamento materno poderá refletir na saúde de sua prole durante a vida adulta, mostrando que esses processos carecem de maiores cuidados e atenção pela população. Além disso, modelos animais são grandes aliados para compreensão dos mecanismos envolvidos na programação, por permitirem ao pesquisador um maior controle das variáveis do estudo, respostas claras e em um período relativamente rápido, bem como garantir um grande volume de resultados sobre as mães e seus descendentes em comparação aos humanos (RABADÁN-DIEHL et al, 2013).

Nesse contexto, os hormônios tireoidianos participam ativamente dos processos iniciais do desenvolvimento, controlando o crescimento celular, maturação e o metabolismo de todos os tecidos (FORHEAD e FOWDEN, 2014). A deficiência desses hormônios provoca efeitos deletérios às atividades metabólicas de todos ou quase todos os tecidos corporais. Sabe-se que pacientes portadores do hipotireoidismo possuem alterações associadas à função gastrointestinal, com sintomas como constipação e retenção de gases (ÍSMAN, YEGEN, ALICAN, 2003; DAHER et al, 2009). Porém, a relação entre o hipotireoidismo materno durante a gestação e lactação e as possíveis alterações gastrointestinais que a prole pode apresentar, necessita de mais estudos. Desta forma, este trabalho busca avaliar as repercussões do hipotireoidismo em ratas *Wistar* grávidas e lactantes para o desenvolvimento e funcionalidade gastrointestinal da prole.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Programação fetal

Na gestação, estímulos adversos apresentados às mães podem alterar permanentemente a estrutura e função tecidual do feto, processo este que é conhecido como programação fetal (*fetal programming*). A programação baseia-se no fato de que alterações no ambiente intrauterino podem redirecionar vias de desenvolvimento durante períodos críticos, quando os tecidos ainda estão em fase de proliferação e diferenciação (CHAVATTE-PALMER et al, 2016; DRAKE e WALKER, 2004; GUILLOTEAU et al, 2010). Tais alterações são exemplificadas pela desnutrição materna, tabagismo, consumo de álcool, abuso de drogas, estresse emocional (CHEONG et al, 2016) e distúrbios endócrinos, uma vez que hormônios lipofílicos atravessam facilmente as barreiras biológicas, incluindo a barreira placentária (SECKL, 2004). Isto sugere que muitas doenças da vida adulta possam ser induzidas pela exposição ambiental adversa do feto durante a gestação e lactação (TARRADE et al, 2015; ZANDI-NEJAD et al, 2006).

Investigações sobre o programa fetal se intensificaram na década de 1990. Assim, em 1993, Barker e colaboradores sugeriram que elevadas concentrações séricas de colesterol total na vida adulta refletia um vínculo com taxas reduzidas de crescimento fetal durante a gestação tardia, quando a desnutrição fetal resultou em um crescimento desproporcional do fígado. Este crescimento hepático comprometido pode ter alterado permanentemente o metabolismo do colesterol da LDL (BARKER et al, 1993).

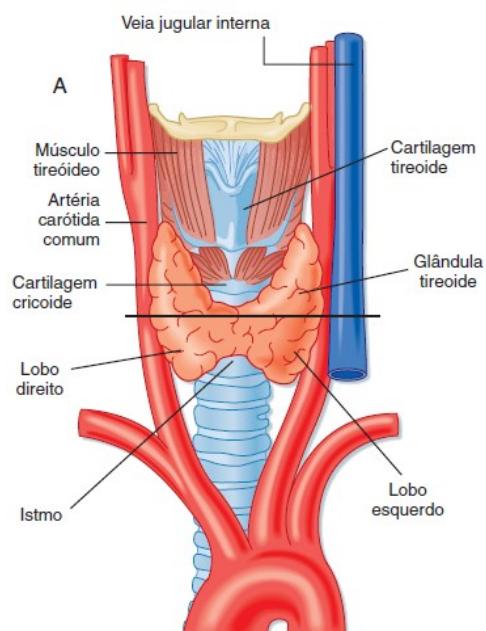
Recentemente, um estudo com ratas *Wistar* grávidas e diabéticas mostrou mudanças relevantes na estrutura renal no início dos estágios de desenvolvimento renal pós-natais, que provavelmente foram as responsáveis pela redução importante de função renal dos filhotes na vida adulta e, consequentemente, pelo quadro de hipertensão arterial (FRANÇA-SILVA, OLIVEIRA, BALBI, 2016). Outro trabalho utilizando ratas *Wistar* que ingeriram alta dose de cloreto de sódio durante a gravidez apontou que, nos rins da prole de um dia de idade, houve uma redução da α -actina de musculatura lisa (α -SMA), fibronectina, e expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no córtex renal, bem como uma redução no número de células angiotensina II positivas nos compartimentos túbulointersticial e glomerular, consequentemente resultando em uma interferência no desenvolvimento e função renal na vida adulta (BALBI et al, 2004).

Os mecanismos moleculares envolvidos na programação fetal ainda não estão completamente elucidados, porém, estudos experimentais apontam que modificações epigenéticas ocorrem durante o processo de desenvolvimento intrauterino. Na epigenética, a expressão de genes pode ser afetada, acarretando mudanças biológicas como densidade e sensibilidade de receptores, alterações hormonais, no metabolismo e na resposta a estressores fisiológicos. O controle epigenético é mediado por alterações na metilação do DNA e/ou modificações no empacotamento da cromatina, além de possível acetilação de histonas. Desta forma, sendo a epigenética capaz de criar marcas no fenótipo sem alteração da sequência do DNA, ela surge como uma das principais explicações de como a exposição a um ambiente inicial de vida inapropriado culmina em doenças na vida adulta (GABORY, ATTIG, JUNIEN, 2011; DRAKE e WALKER, 2004; TARRADE et al, 2015; KWON e KIM, 2017).

2.2. Tireoide

A tireoide é uma glândula endócrina que se localiza no plano mediano do pescoço, envolvendo parte da traqueia e da laringe, possui dois lobos, direito e esquerdo, conectados por uma ponte de tecido glandular chamado de istmo, podendo variar de tamanho e forma, sendo normalmente um pouco maior nas mulheres do que nos homens da mesma idade. (**Figura 1**) (DANGELO e FATTINI, 2007).

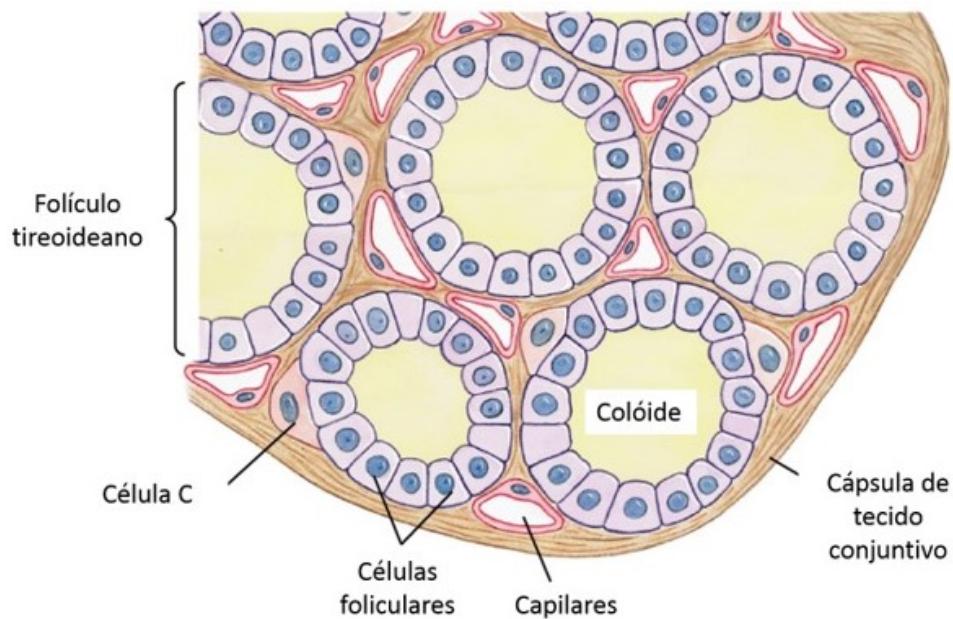
Figura 1. Anatomia da glândula tireoide.



A glândula tireoide possui dois lobos, direito e esquerdo, que são conectados pelo istmo. Fonte: BERNE e LEVY, 2009.

O folículo tireoidiano constitui a estrutura operante desta glândula, apresenta um formato esférico de aproximadamente 200 a 300 μm de diâmetro, sendo circundado por uma camada epitelial unicelular cuboidal, os tireócitos. Em sua face basolateral, os tireócitos encontram-se apoiados sobre uma lâmina basal ricamente vascularizada. Por outro lado, na face apical encontra-se o lúmen do epitélio folicular, repleto de coloide formado pela tireoglobulina, uma glicoproteína secretada e iodada pelos tireócitos. São estas células epiteliais que conferem à tireoide a capacidade de expandir seu volume, já que a quantidade de coloide varia de acordo com a atividade glandular. Outro tipo celular presente na tireoide são as células parafoliculares, também chamadas de células C, que não possuem localização específica, mas se encontram difundidas na glândula e são fontes do hormônio calcitonina, envolvido no metabolismo de cálcio (**Figura 2**) (BERNE e LEVY, 2009).

Figura 2. Aparência microscópica da tireoide.



A tireoide é constituída de capilares, células C e folículos tireoidianos, formados pelos tireócitos e coloide.
Fonte: pt-br.aia1317.wikia.com, com modificações.

Os dois principais hormônios secretados pela tireoide são a tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3), produzidos numa taxa de 93% e 7%, respectivamente. Esses hormônios são capazes de aumentar a taxa metabólica corporal, de maneira que a privação de secreção tireoidiana promove quedas de 40 a 50% na taxa metabólica basal. Apesar da T_4 ser produzida em maior quantidade, ela é um hormônio que, posteriormente nos tecidos, será

convertida em outro hormônio ativo, o T₃. Ainda, menos de 1% da produção da tireoide é o T₃ reverso, ou rT₃, o qual é destituído de atividade biológica. A conversão periférica de T₄ em T₃ é tarefa das desiodinases específicas para tironina, quais sejam: desiodinase tipo 1, que promove a maior parte da conversão e é expressa na tireoide, fígado, rins e musculatura esquelética; desiodinase do tipo 2, que ocorre nas células da glia do sistema nervoso central; desiodinase do tipo 3, também conhecida como “inativante”, possui a capacidade de converter o T₄ em rT₃ (BERNE e LEVY, 2009; GUYTON et al, 2006; VALERIE et al, 2007).

Para que a secreção destes hormônios ocorra em níveis normais é necessário um controle, realizado pela alça de *feedback* negativa do eixo hipotalâmico/hipofisário-tireoide. Este controle é dado primordialmente pelo hormônio estimulante da tireóide (TSH) secretado pela hipófise anterior, capaz de estimular os tireócitos e outras ações relacionadas ao seu metabolismo, inclusive a síntese e secreção dos hormônios. Por sua vez, a secreção de TSH é regulada pelo hormônio liberador de TSH (TRH) produzido no hipotálamo. Outro mecanismo para um estado de equilíbrio hormonal é a disponibilidade do iodo, denominado como mecanismo autorregulatório. Assim, em casos de deficiência de iodo o seu transporte é aumentado, e o oposto se dá quando há o excesso, tudo isso independentemente de alterações nos níveis de TSH (AIRES, 2008; GUYTON et al, 2006; POSTIGLIONE et al, 2002).

2.3. Síntese e ação dos hormônios tireoideanos

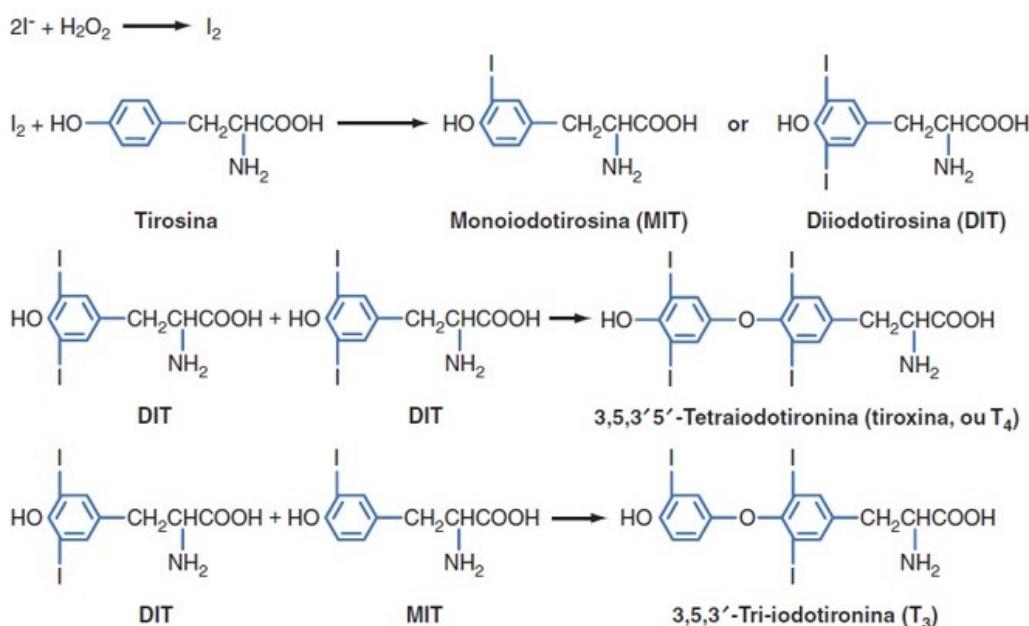
Além do aminoácido tirosina, a formação de T₄ e T₃ em quantidades normais depende de uma ingestão de cerca de 50 mg de iodo a cada ano, o que corresponde a aproximadamente 1 mg por semana (GUYTON et al, 2006). Na dieta ocidental, onde o iodo é suplementado no sal de cozinha, este se apresenta sob as formas orgânica e inorgânica. Porém, a forma orgânica é convertida em iodeto (I⁻) pela flora intestinal, que então é absorvido e uma vez na corrente sanguínea, pode ser captado pelos tireócitos (AIRES, 2008). Este iodeto é comumente concentrado na glândula tireoide, glândulas salivares, glândulas mamárias e plexo coroide. Dessa forma, um indivíduo estará protegido das repercussões de uma deficiência de iodeto por um período de 2 meses, visto que ocorre uma alta relação entre iodeto armazenado na forma de hormônio e a quantidade liberada diariamente (100:1) (BERNE e LEVY, 2009).

Devido à falta de gradiente eletroquímico favorável à entrada passiva do iodeto para dentro da célula, decorrente da maior concentração deste no interior da célula folicular, é necessário que o iodeto penetre a célula por um mecanismo de transporte ativo. A sua entrada constitui o primeiro passo para a formação dos hormônios tireoidianos, processo chamado de

captação do iodeto. Esta captação é realizada pela proteína NIS (cotransportadora de sódio e iodeto) na face basolateral celular, transportando dois íons sódio a favor do gradiente de concentração juntamente com um iodeto, contra o gradiente eletroquímico. A presença desse cotransportador não se restringe somente às células foliculares tireoidianas, mas ele também é expresso em outros tecidos, porém em níveis mais baixos, como as glândulas salivares e mamárias lactantes, mucosa gástrica e placenta (AIRES, 2008; DOUGLAS, 2006; GONÇALVES, 2017).

Uma vez dentro da célula, o iodeto rapidamente se difunde para a membrana apical, onde é transportado para o lúmen do folículo por um transportador iodeto-cloreto, chamado pendrina. No lúmen, o iodeto é prontamente oxidado a iodo e incorporado às moléculas de tirosina, que estão agrupadas por ligações peptídicas na proteína tireoglobulina. A tireoglobulina é sintetizada e secretada pelo retículo endoplasmático e aparelho de Golgi, sendo ela continuamente exocitada para o lúmen folicular para posterior iodação, formando a monoiodotirosina (MIT) e a di-iodotirosina (DIT). Posteriormente, ocorre o acoplamento das moléculas de tirosina iodadas que ainda estão acopladas a tireoglobulina, que pode ser tanto de duas moléculas de DIT, formando o T₄, quanto de uma molécula de MIT com DIT, resultando a formação do T₃, reações estas catalisadas pelo complexo enzimático tireoperoxidase (TPO) (Figura 3) (BERNE e LEVY, 2009; GUYTON et al, 2006).

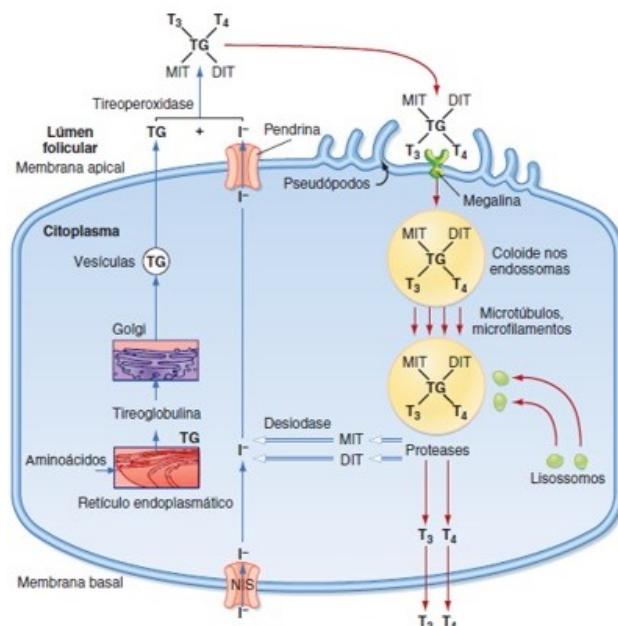
Figura 3. Reações envolvidas na geração de iodeto, MIT, DIT, T₄ e T₃.



Fonte: BERNE e LEVY, 2009.

Para que ocorra a liberação dos hormônios produzidos pelo folículo tireoidiano na corrente sanguínea, o primeiro passo é a ligação da tireoglobulina ao receptor megalina, seguido do englobamento de parte do coloide e endocitose. Uma vez dentro da célula, as vesículas contendo a tireoglobulina serão fundidas e degradadas pelos lisossomos, liberando seu conteúdo. O T₃ e o T₄ saem da célula pela face basal atingindo a corrente sanguínea, enquanto as moléculas de MIT e DIT são desiodadas pela ação da enzima desiodase intratireoidea, e dessa forma o iodeto pode ser reutilizado para própria síntese hormonal da tireoide (AIRES, 2008; BERNE e LEVY, 2009). Na **figura 4** estão ilustrados os passos da formação dos hormônios T₄ e T₃ e que foram descritos anteriormente.

Figura 4. Representação esquemática da produção dos hormônios tireoideanos.



Síntese (setas azuis) e secreção (setas vermelhas) dos hormônios tireoidianos pelas células epiteliais da tireoide. As setas brancas indicam as vias envolvidas na conservação do iodo e aminoácidos. Fonte: BERNE e LEVY, 2009.

Os hormônios T₃ e o T₄ após serem secretados na corrente sanguínea circulam em sua maior parte, ligados a proteínas plasmáticas. Dentre elas, a principal proteína ligante é a globulina ligadora da tiroxina (TBG), com a qual cerca de 70% dos hormônios tireoidianos circulantes se ligam. Ela é importante na manutenção do reservatório de T₄ circulante, tamponando alguma alteração aguda da função tireoidiana. Além disso, sua ligação evita a perda destes hormônios pela urina, favorecendo a conservação de iodeto. Outra proteína responsável pela ligação desses hormônios é a transtiretina (TTR), com ligação de

aproximadamente 10 a 15%. Já a albumina liga de 15-20% dos hormônios, enquanto 3% estão ligados a lipoproteínas (BERNE e LEVY, 2009).

A captação dos hormônios pela célula alvo, através de sua membrana celular, ocorre por meio de transportadores que podem ser separados em duas categorias, os transportadores de ânions orgânicos e os transportadores de aminoácidos. A primeira inclui o polipeptídeo de transporte de ânions orgânicos (OATP) e o polipeptídeo cotransportador de taurocolato dependente de sódio (NTCP), enquanto na segunda se encontram o transportador de monocarboxilato (MCT), e o transportador de aminoácidos tipo-L (LAT). Uma vez dentro da célula, a maior parte dos efeitos dos hormônios tireoidianos só irão se concretizar com a ligação destes aos receptores nucleares (TR), os TR α e TR β , regulando a transcrição de genes alvos. Porém, apesar de menos comum, esses hormônios também podem exercer efeitos por mecanismos não-genômicos dentro de segundos ou minutos, se ligando a receptores localizados na membrana plasmática e na mitocôndria, não dependente de síntese proteica e dos TR (AIRES, 2008; KINNE, SCHULEIN, KRAUSE, 2011).

Dentre as ações do hormônio tireoidiano, atuante em todas as células do corpo, algumas podem ser exemplificadas e destacadas, como: efeitos cardiovascular, com o aumento frequência cardíaca, que garante o suprimento de O₂ tecidual, assim como do volume de ejeção; aumento na taxa basal de consumo de oxigênio e a produção de calor; efeitos na musculatura esquelética quando há um excesso de T₃ e T₄, com o aumento da glicólise e glicogenólise; promoção do crescimento e maturação, pois apesar de pouca quantidade de hormônio atravessar a placenta, esse transporte é crucial para o desenvolvimento fetal até a completa ativação do eixo tireoidiano fetal, que ocorre somente no meio da gestação, sendo importante também, no desenvolvimento neurológico normal e formação adequada dos ossos; estímulo da sensação de fome e motilidade gastrointestinal, com aceleração de absorção de glicose e galactose, enquanto a de lipídeos diminui (BERNE e LEVY, 2009; DOUGLAS, 2006; PALKOWSKA-GOZDZIK, LACHOWICZ, ROSOLOWSKA-HUSZCZ, 2018).

2.4. Hipotireoidismo

A deficiência dos hormônios tireoidianos provoca o hipotireoidismo, um estado muito comum e mais prevalente em mulheres, idosos, e em alguns grupos étnicos. Dentre os seus sintomas estão a fadiga, bradicardia, ganho de peso, fraqueza muscular, hipertensão. É tratado por meio da reposição do hormônio sintético levotiroxina sódica, medicamento de atuação

efetiva que requer administração apenas uma vez ao dia e possui incidência de baixos efeitos colaterais. Essa desordem pode ser classificada de acordo com: 1) o momento de seu início (congênito/adquirido); 2) o nível endócrino de disfunção (primário/secundário ou central); 3) a gravidade (evidente ou clínico;brando ou subclínico) (PATEL et al, 2013; SILVA et al, 2011).

O hipotireoidismo primário pode emergir devido a uma disfunção na glândula tireoide, ao apresentar defeitos funcionais na síntese ou liberação dos hormônios. É também conhecido como tireoidite crônica autoimune ou doença de Hashimoto, verificado em regiões onde o iodo se encontra suficiente. Caracteriza-se por uma infiltração linfocítica na glândula pela ação de anticorpos contra constituintes próprios, como a TPO, tiroglobulina e receptor de TSH, capazes de bloquear a síntese hormonal, o crescimento da glândula e serem citotóxicos. Já o hipotireoidismo secundário emerge por uma alteração central, a partir do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, quando há um defeito na sinalização de TRH ou TSH. Pode ser causado por tumores, trauma, cirurgias e medicamentos (ALMANDOZ e GHARIB, 2012; SILVA et al, 2011).

Quando evidente ou clínico, caracteriza-se por elevados níveis de TSH e baixos níveis de T4 livre, enquanto o subclínico apresenta níveis normais de T4 livre e níveis séricos elevados de TSH. Portanto, se há suspeita clínica de algum desequilíbrio funcional da tireoide, exames laboratoriais são realizados para dosagem de hormônios tireoidianos e de TSH. Para esse diagnóstico é preciso que se avalie algumas questões como: integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide; ausência de doença concomitante e permanência dos referidos níveis hormonais ao longo de pelo menos 4 semanas. (ALMANDOZ e GHARIB, 2012; CHEN et al, 2014).

2.5. Hipotireoidismo na gestação

O hipotireoidismo é uma desordem frequente nas mulheres em idade reprodutiva, seja ele na sua forma clínica ou subclínica, podendo provocar complicações maternas e fetais (ANDERSEN et al, 2013; MANNISTO et al, 2013). Afeta as mulheres durante a gravidez em torno de 2-3%, dentre elas 0,3-0,5% possuem a forma evidente, enquanto 2-2,5% apresentam a forma subclínica (CIGNINI et al, 2012), consistindo como a segunda desordem endócrina mais comum neste grupo de pessoas (HAN et al, 2015). A tireoidite crônica autoimune é a causa mais comum de hipotireoidismo, com taxas acima de 90% dentre as mulheres grávidas (ALEMU et al, 2016).

As consequências destes níveis insuficientes de hormônios tireoidianos quando não tratados na gestação podem ser aborto espontâneo, nascimento prematuro, pré-eclâmpsia, complicações no nascimento, hipotireoidismo neonatal, alterações no desenvolvimento do cérebro fetal com diminuição no QI (quociente de inteligência) e cretinismo (hipotireoidismo congênito) (AJMANI et al, 2014; STOIAN et al, 2016). Ainda, os hormônios tireoidianos são de extrema importância para o desenvolvimento placentário, regulando a proliferação e invasão dos trofoblastos, eventos necessários para uma correta placentação (JOHNS et al, 2017). Essas complicações se devem ao fato de que a gravidez é um estado de várias mudanças hormonais e aumentada demanda metabólica, pois a tireoide fetal somente produz os hormônios tireoidianos após 16 semanas de gestação, ficando na dependência do funcionamento da tireoide materna durante a primeira metade da gravidez (YIM, 2016).

Durante a gestação, a tireoide materna sofre mudanças reversíveis em sua estrutura e função, a fim de suprir as necessidades energéticas da mãe e do filho. Dentre elas, há um aumento no tamanho da glândula em até 10% nas regiões onde o iodo se encontra repleto, porém, em regiões onde há deficiência de iodo, o aumento é de aproximadamente 20% a 40% (NAZARPOUR et al, 2015; ALEXANDER et al, 2017). No primeiro trimestre, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) passa a estimular a tireoide, devido a sua analogia estrutural com o TSH, acarretando em uma diminuição da concentração plasmática de TSH. A circulação de TBG aumenta, enquanto as concentrações de albumina diminuem. Além disso, as concentrações de T₄ e T₃ totais aumentam até atingir um platô no segundo trimestre, alcançando níveis que variam de 30-100% maiores do que antes da gravidez. Já os níveis de T₄ e T₃ livres variam entre populações, podendo estar diminuídos ou normais (CIGNINI et al, 2012; MOOG et al, 2017).

A necessidade de iodo nas mulheres grávidas é maior, devido ao aumento na síntese dos hormônios tireoidianos, aumento do clearance de iodo, e transferência deste para o feto pela placenta (MOOG et al, 2017). Mulheres com uma adequada ingestão de iodo antes e durante a gravidez possuem reservas deste em estoque e não apresentam problemas para se adaptarem à essas alterações. No entanto, nas regiões onde a ingestão de iodo é insuficiente, essas reservas diminuem gradualmente do primeiro ao terceiro trimestre de gravidez. Aliás, o iodo também é secretado no leite materno, e por isso as lactantes também possuem aumentada demanda (ALEXANDER et al, 2017).

Enquanto isso, a tireoide fetal que é totalmente dependente dos hormônios tireoidianos provindos do suprimento materno até meados da gestação, ainda continua recebendo uma significativa fração desses hormônios durante a segunda metade da gestação. A tireoide fetal

passa a captar iodo em 12 semanas de gestação, podendo sintetizar T₄ quando atinge 14 semanas. Apesar disso, ela somente passa a sintetizar quantidades significativas de seus hormônios em 18-20 semanas de gestação. Apenas no final da gestação, a tireoide fetal apresentará completa maturação (MOOG et al, 2017; SAHAY e NAGESH, 2012).

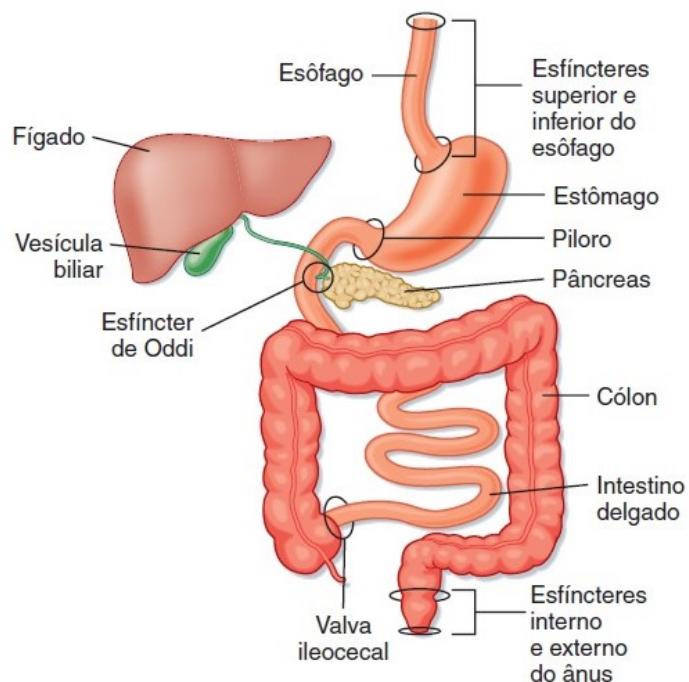
Em ratos, a tireóide aparece por volta do nono dia embrionário (E9), quando a glândula já é capaz de concentrar tireoglobulina e realizar a captação de iodeto. A detecção hormonal tireoidiana no embrião de rato acontece já em E9, com níveis diferentes de T₃ e T₄, sendo T₃ o mais abundante, até esse momento a fonte hormonal do embrião é materna. Há evidências de que mesmo pequenas deficiências de iodo materno são capazes de diminuir os níveis de T₄ do feto (KLEIN et al., 2001), demonstrando que os níveis sorológicos normais maternos de T₄ são fundamentais para a manutenção dos níveis adequados deste hormônio no embrião e uma adequada conversão local em T₃. Os níveis totais de T₃ e T₄ aumentam significativamente de E18 até o nascimento, pela maturação da glândula tireoide. Após o nascimento, os níveis plasmáticos de T₄ sobem de forma acentuada até atingirem um pico no décimo sétimo dia pós-natal (DPN17), seguidos por uma elevação, em paralelo, dos níveis de T₃, que irão atingir seu pico em DPN28. Os níveis totais de T₃, que serão padrão em ratos adultos, são alcançados em DPN40 (FISHER et al., 1976; FISHER; KLEIN, 1981; WALKER, DUBOIS, DUSSAULT, 1980).

2.6. Sistema digestório

Anatomicamente, o sistema digestório abrange o trato gastrointestinal (TDI) e órgãos anexos. O primeiro é composto pela cavidade oral, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso. Já os órgãos anexos são as glândulas salivares, fígado, pâncreas e as vias biliares, capazes de lançar suas secreções na luz do TDI (**Figura 5**) (DANGELO e FATTINI, 2007). Esse sistema possui como função, obter a partir dos alimentos ingeridos, moléculas necessárias para manutenção, crescimento e demais necessidades energéticas do organismo (JUNQUEIRA et al, 2013), fornecendo ao corpo um suprimento contínuo de água, eletrólitos e substâncias nutritivas. Para isso, faz-se necessária a movimentação do alimento pelo trato digestivo, secreção de fluidos digestivos, digestão dos alimentos, absorção dos produtos da digestão, de água e dos vários eletrólitos e circulação de sangue através dos órgãos gastrointestinais para transporte das substâncias absorvidas. Todas essas funções são controladas pelos sistemas nervoso (Sistema Nervoso Entérico - SNE) e hormonal locais, e também, pela ineração autonômica, resultando na excreção de substâncias residuais da

digestão dos alimentos ingeridos e produtos do fígado, como colesterol, bilirrubina, esteroides e metabólitos de fármacos (GUYTON et al, 2006).

Figura 5. Anatomia geral do sistema GI e sua divisão em segmentos funcionais.



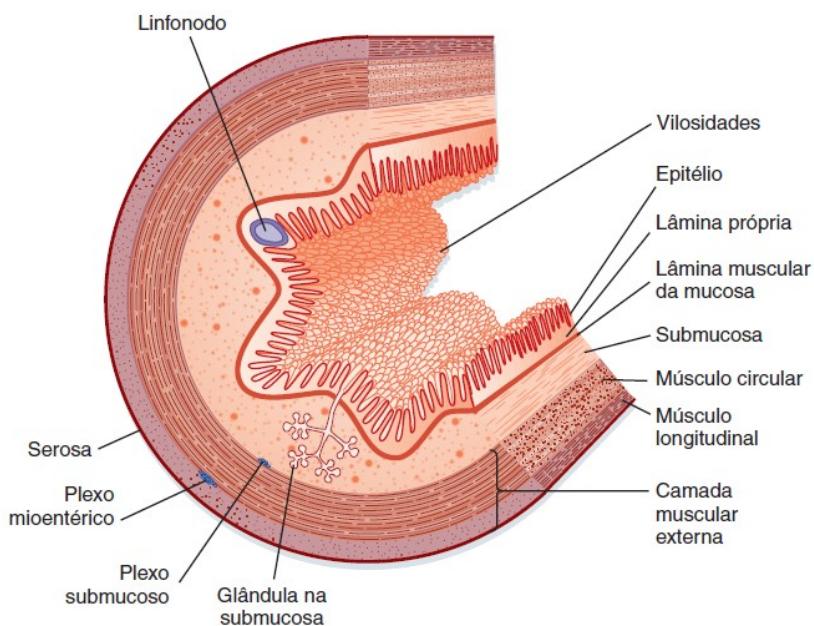
Fonte: BERNE e LEVY, 2009.

Através de um corte transversal da parede intestinal, é possível visualizar as suas camadas, que são: mucosa, submucosa, camada muscular externa e serosa (GUYTON et al, 2006). É importante salientar que essas camadas também estão presentes no esôfago e estômago, mas em cada um dos órgãos com suas peculiaridades. De maneira geral, a mucosa, que é a camada mais interna, se subdivide em: epitélio, lâmina própria, e muscular da mucosa. O epitélio forma uma camada única e contínua de células especializadas ao longo do lúmen do TGI, e dentre elas, as mais abundantes são os enterócitos absorptivos, que expressam proteínas responsáveis pela digestão e absorção dos macronutrientes, no intestino delgado, e células responsáveis pela absorção de água e eletrólitos no intestino grosso. Há células que liberam aminas e peptídeos reguladores, importantes na regulação do funcionamento do TGI, chamadas de células neuroendócrinas. Além destas, existem outros tipos celulares, que são responsáveis pela produção de prótons (especificamente no estômago) e de mucina (dispersas por todo o aparelho digestivo), proteína esta que ajuda a proteger o TGI e lubrificar o conteúdo luminal. Logo abaixo do epitélio, está situada a lâmina própria, uma camada de tecido conjuntivo frioso, constituída por fibras elásticas e de colágeno, rica em vários tipos de glândulas, vasos linfáticos, linfonodos, capilares e fibras nervosas. Já a lâmina muscular é

a camada de músculo mais interna da mucosa, que exibe pregas e criptas resultantes das contrações dessa lâmina muscular (BERNE e LEVY, 2009).

Ainda sobre a organização estrutural do TGI, a camada seguinte é a submucosa, constituída em grande parte também por tecido conjuntivo frouxo com fibrilas de colágeno e elastina, onde se encontram troncos nervosos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos de maior calibre, juntamente com o plexo submucoso do SNE. A camada muscular externa é formada por duas camadas de células musculares lisas, que são a camada circular interna e a camada longitudinal externa, entre elas, se encontra outro plexo do SNE, o plexo mioentérico (BERNE e LEVY, 2009). Enquanto o plexo mioentérico controla basicamente os movimentos gastrointestinais, o submucoso controla a secreção gastrointestinal e o fluxo sanguíneo local (GUYTON et al, 2006). É por meio das contrações da camada muscular que ocorrem os processos de mistura, fazendo o conteúdo luminal circular, além de induzir a propulsão deste ao longo do TGI. Por fim, a camada mais externa que é denominada serosa ou adventícia, é composta por células mesoteliais escamosas, sendo parte do mesentério que reveste a superfície da parede do abdome e suspende os órgãos na cavidade abdominal (**Figura 6**) (BERNE e LEVY, 2009).

Figura 6. Organização geral das camadas que compõem a parede do TGI.



Fonte: BERNE e LEVY, 2009

Em resumo, os processos de digestão e absorção são descritos a seguir. A mastigação inicia o processo de redução das partículas ingeridas na boca, que são misturadas nas secreções salivares, onde uma pequena quantidade de amido é degradada pela amilase salivar.

Após a deglutição, o esôfago transporta os alimentos e líquidos da cavidade oral e faringe para o estômago. Neste órgão há mistura do alimento com líquido e enzimas proteolíticas e lipolíticas, acarretando na digestão de pequenas quantidades de lipídios e algumas proteínas são alteradas em sua estrutura ou parcialmente digeridas em peptídeos grandes. Em momentos apropriados, o estômago permite o deslocamento do seu conteúdo, chamado de quimo, para o intestino delgado, local onde ocorre a maior parte da digestão e absorção (MAHAN e ESCOTT-STUMP, 2011).

O quimo presente no intestino delgado estimula a liberação de hormônios e consequente liberação de enzimas pelo pâncreas e intestino delgado e bile pelo fígado e vesícula biliar. Em conjunto, esses fenômenos levam a redução dos amidos em carboidratos menores e proteínas em peptídeos de tamanho médio e grande. As gorduras são reduzidas a gotas microscópicas de triglicerídeos, ácidos graxos livres e monoglicerídeos. Os carboidratos remanescentes são reduzidos em monossacarídeos e os peptídeos a aminoácidos simples, dipeptídeos, tripeptídeos e tetrapeptídeos, por meio das enzimas da borda em escova do intestino delgado. A maior parte dos nutrientes, vitaminas, minerais, e líquidos são absorvidos antes de chegar ao cólon, ou intestino grosso, onde a maior parte dos líquidos é absorvida, bem como eletrólitos (MAHAN e ESCOTT-STUMP, 2011).

O intestino grosso mantém os produtos que serão liberados em armazenamento temporário até que sejam eliminados pela defecação, processo regulado pelo cólon distal, reto e ânus (MAHAN e ESCOTT-STUMP, 2011). Um volume total de aproximadamente 9 L de fluido é produzido diariamente no trato gastrointestinal, porém apenas em torno de 100-200 mL são perdidos nas fezes, dado que a maior parte é absorvida nos intestinos delgado e grosso (HORVÁTH et al, 2015).

2.7. Estômago e úlcera gástrica

O estômago possui três regiões distintas em relação à sua musculatura, que são a cárda, o corpo (ou fundo) e a região antro pilórica. Uma das suas principais funções é servir como reservatório temporário para os alimentos provindos do esôfago, esse armazenamento ocorre na região do fundo e porção proximal do corpo gástrico, também chamada de região oral. Além disso, do ponto de vista motor, o estômago é responsável pela mistura e Trituração do alimento, propulsão peristáltica e regulação da velocidade de esvaziamento gástrico. A mistura se dá na região média e distal do corpo, ao passo que a trituração é realizada na região antral, parte mais distal. A região proximal do corpo funciona como marcapasso para o início

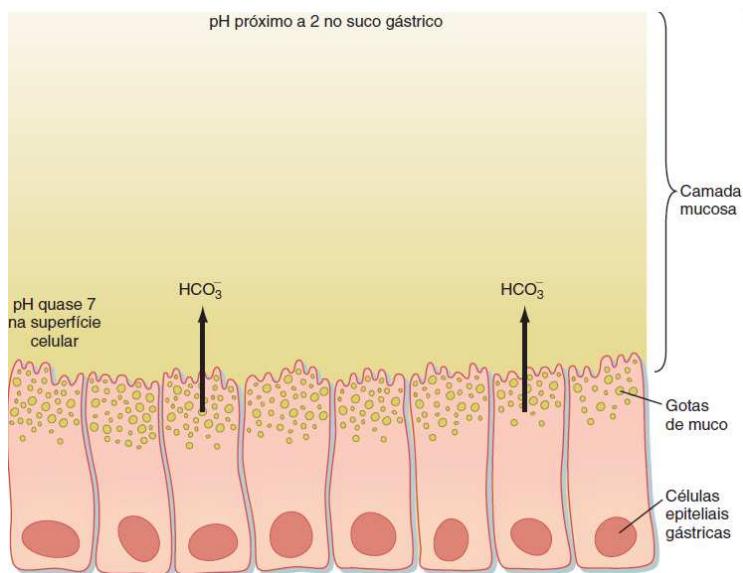
da propulsão peristáltica, enquanto mecanismos neuro-hormonais que envolvem a parte antro-pilórica e o duodeno controlam a velocidade do esvaziamento gástrico (AIRES, 2008; BERNE e LEVY, 2009).

Internamente, o estômago é constituído por um epitélio colunar dobrado que formam as criptas, sendo nelas lançadas as secreções das glândulas gástricas. A região da cárda possui principalmente células glandulares de secreção de muco, enquanto o restante da mucosa gástrica pode ser dividido em região glandular oxíntica ou parietal na parte proximal do estômago e região glandular pilórica na parte distal do estômago. Na profundidade da região glandular oxíntica são encontradas as células parietais ou oxínticas que secretam o ácido clorídrico (HCl) e o fator intrínseco (glicoproteína responsável por facilitar a absorção de vitamina B₁₂ no íleo), células principais ou pépticas que secretam pepsinogênio, células semelhantes a células enterocromafins que secretam histamina e células D que secretam somatostatina. Enquanto as células parietais são mais numerosas nas glândulas fúndicas, na região antro pilórica as células secretoras de muco e as células G, que secretam o hormônio gastrina, são as mais frequentes (BERNE e LEVY, 2009).

A secreção gástrica exócrina, que é misturada com alimentos e bebidas, é composta pelo HCl, eletrólitos, pepsina, lipase gástrica, muco e fator intrínseco. A pepsina é uma protease, secretada por glândulas do fundo e do corpo de forma inativa em um primeiro momento, chamado pepsinogênio, convertida posteriormente em sua forma ativa pelo HCl. Uma vez ativa, ela é capaz de modificar a forma e o tamanho de algumas proteínas provindas da refeição. Já lipase, secretada pelas células principais, apesar de ser menos ativa do que a lipase pancreática, atua no processamento geral dos triglicerídeos. Assim, o estômago mistura as secreções gástricas com alimentos e bebidas, de maneira a liberar essa mistura aos poucos para o intestino delgado. Essa liberação dependerá do volume e do tipo de alimento consumido, quando ingeridos de maneira isolada, os carboidratos deixam o estômago mais rapidamente, seguidos pelas proteínas, lipídios e alimentos fibrosos, além disso, alimentos líquidos são liberados mais rapidamente do que alimentos sólidos (MAHAN e ESCOTT-STUMP, 2011).

O ácido gástrico é importante para a digestão e quebra química dos alimentos, porém, é necessário que esse conteúdo estomacal, que pode alcançar um pH em torno de 2, não entre em contato com as células epiteliais gástricas. Dessa forma, a proteção da parede do estômago contra o ácido e ação de enzimas digestivas se dá pela barreira mucosa gástrica, formada por um gel de muco insolúvel com cerca de 0,2 mm de espessura e bicarbonato. (**Figura 7**) (BERNE e LEVY, 2009; LOPEZ e MEGHA, 2018).

Figura 7. Organização da barreira mucosa gástrica.



A superfície do estômago é protegida pela barreira mucosa gástrica. O tamponamento, por secreções ricas em HCO_3^- , e a restrição da mistura convectiva, causada pela grande viscosidade da camada mucosa, permitem que o pH, na superfície celular seja mantido próximo a 7, enquanto o pH no suco gástrico no lúmen fique entre 1 e 2. Fonte: BERNE e LEVY, 2009.

Uma desordem que frequentemente atinge a mucosa gástrica é a gastrite, caracterizada por uma inflamação da mucosa podendo ser aguda ou crônica. Sua prevalência na forma crônica é de 50% da população mundial e os fatores etiológicos incluem dieta inapropriada, tabagismo, alcoolismo, medicamentos e ingestão de substâncias corrosivas e estresse por traumas (DDINE et al, 2012).

O rompimento da barreira mucosa gástrica, chegando a atingir a muscular da mucosa e estruturas mais profundas, é chamado de úlcera (BERNE e LEVY, 2009), doença que geralmente coexiste com a gastrite crônica (SIPPONEN e MAAROOS, 2015). A úlcera gástrica é uma desordem comum do TGI, que acomete aproximadamente 10% da população e é menos frequente do que a duodenal, ocorrendo tanto no sexo masculino como no feminino (CARVALHO, 2013). É caracterizada por uma lesão na mucosa que pode levar a complicações como sangramento, perfuração e obstrução, resultante da hipersecreção de ácido (GUZEL et al, 2014). Ocorre devido a um desequilíbrio dos fatores que agride a mucosa (pepsina, o ácido e a *Helicobacter pylori*) e os que defendem a mucosa (mucina, prostaglandinas, bicarbonato, óxido nítrico, fluxo sanguíneo da mucosa e fatores de crescimento) (ADEFISAYO et al, 2017).

O gatilho para essa desordem é multifatorial, como: infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), tabaco, álcool, refrigerantes, stress, dieta rica em alimentos picantes ou até mesmo de causa idiopática. Por

isso, o tratamento dependerá da causa, podendo consistir na erradicação do *H. pylori* em pacientes com essa infecção, administração de inibidores da bomba de prótons ou antagonistas do receptor H₂ em outros casos (RAMAKRISHNAN e SALINAS, 2007). Os sintomas são dor epigástrica, aliviada por alimentos ou não, caracterizando as úlceras gástrica e duodenal, respectivamente, dispepsia, vômitos, perda de apetite e intolerância a alimentos gordurosos (ADEFISAYO et al, 2017).

2.8. Intestino delgado, motilidade e secreção

O intestino delgado é o principal órgão absorutivo de nutrientes e água, possuindo uma grande área de superfície, dado a seu extenso comprimento e organização do revestimento da mucosa. Essa área de superfície é decorrente de vários fatores: sua estrutura, por ser um tubo longo enrolado na cavidade abdominal; pela presença de pregas ao longo da mucosa e submucosa; pelas vilosidades, que são projeções da mucosa; e pelo fato de cada célula epitelial possuir projeções na sua superfície apical, denominada de microvilosidades ou borda em escova (BERNE e LEVY, 2009).

Este órgão é dividido em duodeno, jejunum e íleo, de forma que a maior parte dos processos digestivos é completada no duodeno e parte superior do jejunum, enquanto no jejunum prevalece a absorção da maioria dos nutrientes. Ao entrar no duodeno, o quimo ácido proveniente do estômago é misturado com sucos duodenais e secreções do pâncreas e do trato biliar. Este quimo é neutralizado pela secreção de líquidos contendo bicarbonato, condição necessária para a efetividade das enzimas do intestino delgado e do pâncreas, que só atuam em pH tendendo a alcalinidade. O quimo pode permanecer no intestino delgado por cerca de 2 a 4 horas (BERNE e LEVY, 2009; MAHAN e ESCOTT-STUMP, 2011).

A fluidez do conteúdo intestinal é importante para auxiliar a propulsão do alimento no intestino e propiciar que os nutrientes atinjam seus sítios de absorção. Certa quantidade de fluido é proveniente dos alimentos e bebidas ingeridos, em torno de 1 ou 2 L/dia. Outra parte do fluido é secretada pelas glândulas salivares, estômago, intestino delgado, pâncreas, fígado e vesícula biliar, totalizando 9 L de líquidos adicionados do TGI diariamente. Desses 9 L, em condições saudáveis de um indivíduo, aproximadamente 2 L passa para o cólon e apenas 100 a 200 mL saem na evacuação. Assim, os processos absorptivos são promovidos predominantemente nos intestinos delgado e grosso através de efeitos osmóticos. Apesar desses órgãos atuarem predominantemente na absorção, também participam da secreção de eletrólitos, o que garante a fluidez apropriada do conteúdo intestinal durante os processos

digestivos e absortivos, importante na lubrificação do intestino para passagem do quimo. Isto é demonstrado a partir de evidências clínicas, uma vez que a constipação e a obstrução intestinal possivelmente ocorrem quando a secreção é anormalmente baixa (BERNE e LEVY, 2009).

A motilidade do delgado é necessária para garantir que o quimo seja misturado com as secreções lançadas principalmente no duodeno, além de promover a renovação do contato do quimo com a mucosa absortiva, e ainda, direcionar a propulsão do quimo ao longo do intestino em direção ao cólon. Através da segmentação, um padrão de contração rítmica da musculatura circular que divide o quimo em segmentos ovais, ocorrem a mistura e renovação do quimo com a mucosa, podendo também ser propulsiva (AIRES, 2008).

Ainda ocorrem neste local, ondas peristálticas de frequência variável, porém de maior amplitude do que as ondas segmentares, que propulsionam o conteúdo intestinal. É constituída de uma onda contrátil, mais proximal, precedida por uma onda de relaxamento, mais distal, que ocorrem simultaneamente. Dessa forma, o quimo se desloca para frente e para o local de menor pressão, no sentido da boca para o ânus (DOUGLAS, 2006). Nos períodos interdigestivos, a fim de realizar uma limpeza dos resíduos não digeridos e para prevenção da migração bacteriana, ocorre o Complexo Migratório Mioelétrico (CMM), que se inicia no estômago e percorre todo o delgado, impulsionando esses resíduos para o cólon (AIRES, 2008).

2.9. Intestino grosso e motilidade

A porção mais distal do TGI é chamado intestino grosso, diferenciando-se anatômica e funcionalmente das outras partes deste trato. Ele é composto pelo cólon proximal, que compreende o ceco, o apêndice veriforme e o cólon ascendente, seguido do cólon transverso e do cólon distal, que compreende o cólon descendente e o cólon sigmoide, finalizando no reto e ânus (AIRES, 2008). Suas funções principais são a absorção de água e eletrólitos do quimo para formar fezes sólidas, bem como o armazenamento do material fecal até que seja expelido. A primeira função é primordialmente realizada por sua porção proximal, enquanto a porção distal está envolvida no armazenamento. É importante ressaltar que o cólon não realiza processos de hidrólise enzimática dos nutrientes orgânicos, por não possuir enzimas luminais ou da borda em escova, mas absorve água e NaCl e secreta K^+ e HCO_3^- (GUYTON et al, 2006).

O cólon é composto por camadas de células epiteliais colunares, envoltas por uma lâmina própria, camadas musculares e serosa. Como ocorre em outros segmentos do intestino, a mucosa colônica é envolvida por camadas de músculo circular, que podem ocluir o lúmen. Além disso, semelhantemente ao intestino delgado, os movimentos do intestino grosso são lentos (em torno de 5 a 10 cm/h) e podem ser divididos em movimentos de mistura e movimentos propulsivos. Esses movimentos são gerados pela contração do músculo circular, que divide o cólon em segmentos chamados haustras. Já a musculatura longitudinal percorre o ceco até o reto, e é disposta em três bandas não sobrepostas de músculo longitudinal, conhecidas como têniás. Dessa maneira, o cólon realiza: os movimentos de retropropulsão de seu conteúdo, garantindo a efetiva absorção de água e eletrólitos; mistura, amassamento e lubrificação, com a secreção de muco produzida pelas células caliciformes; propulsão céfalo-caudal deste conteúdo; e por fim, expulsão das fezes ou defecação através do reto e canal anal (BERNE e LEVY, 2009; GUYTON et al, 2006).

2.10. Desenvolvimento do sistema digestório e efeitos do hipotireoidismo neste sistema

O desenvolvimento do intestino de mamíferos possui uma sequência altamente organizada, podendo ser dividido em cinco fases: 1) morfogênese; 2) citodiferenciação (conversão do epitélio estratificado em simples) e desenvolvimento fetal, bem como o preparo do epitélio para absorção de colostro e leite; 3) nascimento e começo da amamentação (de um ambiente intra para um extrauterino); 4) amamentação; 5) desmame do leite materno para uma dieta sólida (PÁCHA, 2000).

No útero, o desenvolvimento do TGI requer mudanças estruturais e funcionais do epitélio intestinal. Porém, dentre as espécies mamíferas há grandes diferenças em relação aos estágios de maturação intestinal, sendo que a extensão e o momento certo de maturação intestinal ocorrem de acordo com a duração do período gestacional do animal. Durante a gestação de mamíferos, o feto recebe nutrientes a partir do sangue materno provindo da placenta. Após metade da gestação, o feto recebe também uma nutrição enteral, ao engolir líquido amniótico (até 20% do peso corporal), que por sua vez, apesar de possuir um teor de nutrientes relativamente baixos, permite que o feto receba aproximadamente 10-20% da sua demanda energética. Até o nascimento, o TGI encontra-se suficientemente desenvolvido e começa a ser totalmente responsável pelo fornecimento de nutrientes. Porém, este desenvolvimento continua durante o período pós-natal. Na amamentação, o TGI que recebe

somente o leite da mãe, deverá posteriormente passar pelo período de desmame, caracterizado por profundas modificações digestivas e de transporte para se adaptar a dieta do adulto (GUILLOTEAU et al, 2010; PÁCHA, 2000).

Alguns estudos revelam as consequências do hipotireoidismo com relação à motilidade gastrointestinal e funções de transporte no sistema digestivo. Eles relatam uma redução na atividade motora do estômago, intestino delgado e cólon (YAYLALI et al, 2009), que podem conduzir a uma prisão de ventre, atonia e obstrução intestinal (MASER et al, 2006; MIDDLETON, 1971). Em ratos albinos machos, viu-se que o hipotireoidismo em associação à indução de estresse provoca aumento de gastrite e do número de úlceras (ABDEL-SATER, 2009). Similarmente Maralcan et al (2008) mostraram que uma diminuição dos hormônios tireoidianos aumenta a gastrite induzida por estresse, que pode ser prevenida pela reposição hormonal. Entretanto, outros estudos mostram que há uma melhora na resposta inflamatória de colite induzida em ratos hipotireoideos, provocados pelo metimazol (MMI) (ÍSMAN et al, 2003) e uma diminuição das lesões e suas áreas, peso do cólon e ulceração ao pré-tratar os animais com propiltiuracil (PTU) e MMI antes de induzir inflamação por trinitrobenzeno ácido sulfônico (OREN et al, 1997).

2.11. Modelo experimental do hipotireoidismo materno

O estudo de mecanismos biológicos de doenças e tipos de tratamento é frequentemente realizado em modelos animais por possuírem um ciclo de vida curto, similaridade com os humanos e permitirem um meio ambiente controlado. Os modelos animais de hipotireoidismo materno buscam elucidar os efeitos da deficiência dos hormônios tireoidianos durante o desenvolvimento fetal, sendo eles: restrição de iodeto na dieta; administração de drogas anti-tireoidianas (ATD); tireoidectomia e; uso de iodeto radioativo (GHANBARI e GHASEMI, 2017).

As ATD mais comuns são o MMI, o PTU e o carbimazol (não disponível no Brasil), amplamente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo durante a gravidez, pois a radioterapia é contraindicada e a tireoidectomia durante a gestação somente é realizada em alguns casos (GHANBARI e GHASEMI, 2017). Essas drogas atuam bloqueando a síntese dos hormônios tireoidianos através da inibição da TPO, enzima responsável por realizar a oxidação do iodeto, ligando-o às tirosinas da tireoglobulina (JOHN et al, 2015).

O MMI é considerado 10 vezes mais potente do que o PTU e com uma maior meia vida, e por isso, é utilizado em uma dosagem menor (NAMBIAR et al, 2014). Porém, há

evidências sobre efeitos colaterais que essas drogas possam causar, como: hepatotoxicidade e falência hepática materna, má-formação na região da face e pescoço, alterações no sistema cardiovascular, no caso do PTU; teratogenicidade, onfalocele, atresia coanal e de esôfago, no caso do MMI (CIGNINI et al, 2012; GHANBARI e GHASEMI, 2017; RIVKEES, 2013). Ainda, pelo fato dessas drogas atravessarem a placenta, recomenda-se a administração na menor dosagem possível para o controle do hipertireoidismo em humanos, não havendo indicativos de diferença entre os níveis de transferência para o feto, quando comparadas entre si. Outro ponto a ser analisado é a dosagem durante a lactação, pois as ATD podem ser encontradas em baixas concentrações no leite materno, sendo recomendado até 20-30 mg/dia de MMI ou até 300 mg/dia de PTU, para não afetar os níveis de HT na criança (COOPER, 2005; MAIA et al, 2013; TAYLOR e VAIDYA, 2012).

A indução do hipotireoidismo em modelos animais através desses tratamentos é uma prática frequentemente utilizada, bem como estudos que relacionam a deficiência dos hormônios tireoidianos com doenças programadas durante a gravidez (GHANBARI e GHASEMI, 2017). Há evidências de que esta desordem conduza a um debilitado metabolismo da glicose materno e fetal, bem como da secreção de insulina através da estimulação da glicose, acompanhado de peso corporal diminuído em filhotes de ratas *Wistar* que ingeriram PTU na água, durante a gravidez (KARBALAEI et al, 2014). Além disso, foram avaliados os efeitos da privação de hormônios tireoidianos ao longo da vida fetal, também utilizando ratas *Wistar* e ingestão de PTU, em relação à tolerância a isquemia na fase adulta em coração isolado. Viu-se que o hipotireoidismo materno produz efeitos negativos nos parâmetros hemodinâmicos do coração dos filhotes de ambos os sexos, assim como uma menor tolerância à isquemia e reperfusão miocárdica em machos em comparação com as fêmeas (GHANBARI et al, 2015). Inclusive, filhotes de 60 dias de idade, de mães que ingeriram 0,02% de MMI durante 10 dias de gravidez, apresentaram hipertensão espontânea provavelmente devido a aumentada modulação simpática dos vasos (SANTOS et al, 2012).

3. OBJETIVOS

3.1-Objetivo Geral

Investigar possíveis alterações gastrointestinais na prole de mães com hipotireoidismo durante a gestação e amamentação ou somente durante a gestação.

3.2- Objetivos Específicos

Avaliar em filhotes machos de ratas *Wistar* induzidas ao hipotireoidismo durante a gestação e amamentação ou somente durante a gestação:

- o desenvolvimento gastrointestinal,
- a susceptibilidade à úlcera,
- a motilidade do intestino delgado,
- o acúmulo de líquido no intestino delgado (enteropooling),
- e a motilidade do cólon distal.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

Foram utilizados ratos *Wistar* machos com 300g e fêmeas com 180g provenientes do biotério central da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Os animais foram mantidos separados por sexo, em caixas com maravalha distribuídas em estantes climatizadas com temperatura e umidade controladas e ciclo claro-escuro de 12 horas, e com água e ração *ad libitum*, no depositário de animais do Departamento de Fisiologia (DEFIS) do Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM) da UFU.

Os animais machos (n=10) foram mantidos individualmente em suas caixas para reconhecimento de território e diariamente, ao final da tarde, as fêmeas (n=37) foram colocadas nas caixas dos machos na proporção de 2 a 3 fêmeas para cada macho. No início da manhã do dia seguinte, foi realizado o esfregaço vaginal para detecção de uma possível gravidez, pela presença de espermatozoides no esfregaço. Uma vez grávidas, as fêmeas foram colocadas em caixas individuais e após o nascimento, os filhotes machos foram divididos nos seguintes grupos:

Grupo C (Controle): filhotes machos (n=77) de 30 dias de mães (n=18) que beberam água normalmente durante a gestação até o período de desmame, cerca de 21 dias após a gestação.

Grupo E1 (Experimental Hipotireóideas Gestação/Amamentação): filhotes machos (n=63) de 30 dias de mães (n=13) que tiveram acesso a Metimazol 0,02% na água de beber desde o 8º dia de gestação até o período de desmame, cerca de 21 dias após a gestação.

Grupo E2 (Experimental Hipotireóideas Gestação): filhotes machos (n=43) de 30 dias de mães (n=12) que tiveram acesso a Metimazol 0,02% na água de beber desde o 8º até o último dia de gestação e a água durante o período de amamentação.

Todos os protocolos utilizados foram analisados e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Uberlândia (CEUA/UFU), com o processo de número 069/17, anexo A.

4.2 Drogas e reagentes

Para indução do hipotireoidismo materno foi utilizada uma solução de metimazol 0,02% (metimazol diluído na água de beber), proveniente da LEMMA Supply Solutions Ltda. O óleo de rícino utilizado é da Sigma-Aldrich Chemical Co (EUA), o carvão ativado da Proquimios Comércio e Indústria Ltda e o tiopental sódico da Cristália Produtos Químicos e

Farmacêuticos Ltda. Os demais reagentes foram fornecidos pela Universidade Federal de Uberlândia.

4.3 Análises realizadas nas mães

4.3.1 Consumo e peso corporal materno

Foram realizados os consumos de líquido e ração das ratas grávidas a partir do 8º dia de gestação, por um período de 6 dias, através da diferença de volume de líquido oferecido e o coletado e a diferença de peso da ração oferecida e a coletada, respectivamente, que gerou um valor consumido por 5 dias. Além disso, avaliou-se o ganho e a variação de peso corporal durante a gestação entre os grupos a cada 5 dias, desde o 1º até o 20º dia de gravidez.

4.3.2 Dosagem de hormônios

Foram coletadas amostras de sangue das ratas de todos os grupos, 5 dias após o parto, para dosagem de hormônios tireoidianos T₃ e T₄ livres para se confirmar os quadros eutireoideo (níveis normais de HT) das ratas de C e E2 e hipotireoideo (níveis diminuídos de HT) das ratas de E1. Realizou-se a coleta de sangue por ordenhamento de cauda, as ratas lactantes foram immobilizadas e um corte na extremidade da cauda foi feito para a coleta. As ratas não foram anestesiadas para a coleta pela própria condição do animal (amamentação) e pelo fato da anestesia poder interferir nas análises que seriam feitas na prole. O método utilizado para a dosagem dos hormônios foi a eletroquimioluminescência, que se baseia na emissão de luz sem calor após uma reação química, com aplicação de corrente elétrica (eletrodos com polos positivos e negativos) (MARCONI e MATTOS, et al 2015).

4.4 Análises realizadas nos filhotes

4.4.1 Peso corporal e quantidade de filhotes

Aos 30 dias de idade, foi realizada a pesagem dos filhotes de todos os grupos. Ainda, realizou-se a contagem de filhotes para determinação da ninhada total e a proporção entre machos e fêmeas.

4.4.2 Dosagem de hormônios

Aos 30 dias de idade, alguns animais foram utilizados somente para coleta de amostras de sangue para dosagem dos hormônios tireoideanos T₃ e T₄ livres pelo método de eletroquimioluminescência. Para obtenção das amostras, realizou-se também o processo de

ordenhamento da cauda, finalizada a coleta, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical.

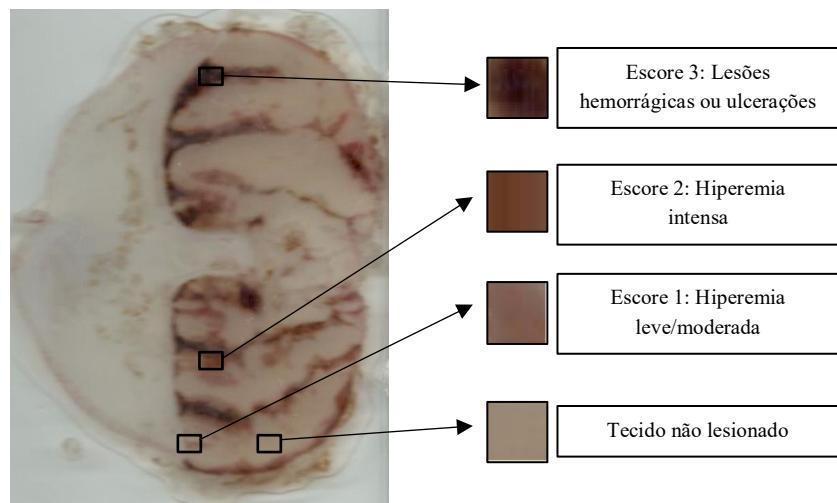
4.4.3 Análise de órgãos

Nos animais de 30 dias de idade dos 3 grupos estudados, foram realizadas análises gástricas, como área total do estômago, peso do órgão e relação entre o peso do estômago e peso corporal. Já em relação ao intestino delgado, as análises feitas foram comprimento total, peso do órgão e relação entre o peso intestinal e peso corporal.

4.4.4 Avaliação da susceptibilidade à úlcera

O modelo de lesões gástricas induzidas por solução hidroalcoólica foi utilizado para análise da susceptibilidade a úlceras em filhotes machos de 30 dias de ratas *Wistar* hipotireóideas. Os animais foram mantidos em jejum alimentar por 12 horas antes da administração intragástrica, utilizando-se uma agulha de gavagem, de 0,8 mL/100g de solução hidroalcoólica (0,3M de HCl/ etanol 60%). Depois de 1h, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical após anestesia com tiopental (0,2 mL/100g i.p.). Em seguida, foi realizada a laparotomia para remoção dos estômagos, os quais foram abertos através da curvatura maior, lavados em salina e montados entre 2 placas de vidro. O material foi escaneado em Scanner HP Scanjet 2400 e as imagens dos estômagos analisadas no software Image J (<https://imagej.nih.gov/ij/>), sendo os resultados expressos em índice de úlcera (IU). Para calcular o IU, as lesões gástricas foram classificadas e receberam escores de acordo com a severidade das mesmas, da seguinte maneira: área de lesões hemorrágicas ou ulceração propriamente ditas (3); área de hiperemia intensa (2); e área de hiperemia leve/moderada (1) (**Figura 8**). O IU foi determinado como previamente descrito (Prado et al, 2014): $IU = 3X$ área de lesão hemorrágica (mm^2) + $2X$ área de hiperemia intensa (mm^2) + $1X$ área de hiperemia leve/moderada (mm^2).

Figura 8. Classificação em escore para as lesões gástricas.



Fonte: a autora.

4.4.5 Avaliação da motilidade gastrintestinal utilizando o modelo do trânsito do carvão ativado

Os filhotes de 30 dias foram mantidos em jejum por 12 h e em seguida receberam 0,8 mL/100g de suspensão de carvão ativado (5% em solução de carboximetilcelulose 0,5%, m/v) por via oral. Seguidos 30 min da administração do carvão, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical após anestesia com tiopental (0,2 mL/100g i.p.). Em seguida o intestino delgado foi removido para a determinação da distância percorrida pelo carvão ativado (expresso em % do comprimento do intestino) (**Figura 9**) (HARRISON et.al, 2004; UDDIN et al., 2005).

Figura 9. Determinação da distância percorrida pelo carvão ativado.



Fonte: a autora.

4.4.6 Avaliação sobre o acúmulo de líquido intestinal (enteropooling) produzido pelo óleo de rícino

Os filhotes de 30 dias foram mantidos em jejum por 12 h e receberam por via oral (gavagem) óleo de rícino e salina (0,8 mL/animal) (DOHERTY; HANCOCK, 1983; ROBERT et al., 1976). Após 30 minutos os animais foram anestesiados com tiopental (0,2 mL/100g i.p.) e eutanasiados por deslocamento cervical. Realizou-se laparotomia seguida de amarração e isolamento do intestino delgado, o qual foi pesado. O conteúdo intestinal foi removido e o intestino novamente pesado. A diferença entre os pesos do intestino cheio (IC) e vazio (IV) foi utilizada como indicativo do conteúdo intestinal relativo, onde enteropooling = (IC-IV)/peso do animal (em mg/g X1000).

4.4.7 Estudo da motilidade do cólon distal

Uma esfera de vidro de 2 mm de diâmetro foi introduzida no colón distal (distância de 2,5 cm) dos filhotes de 30 dias, com o auxílio de uma sonda plástica. O tempo para expulsão da esfera foi determinado para cada animal e serviu de parâmetro para inferir alterações na motilidade do cólon (KOSLO et al., 1986).

4.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no software *GraphPad Prism Version 5.00 (Trial)*. Primeiramente, verificou-se se os dados apresentaram ou não distribuição normal com os testes de *Kolmogorov-Smirnov*, *D'Agostino* e *Pearson* e *Shapiro Wilk*. Quando foi constatada uma distribuição normal dos dados analisados, utilizou-se um teste paramétrico, caso contrário, utilizou-se um teste não-paramétrico. O nível de significância adotado foi de p<0,05. Os testes utilizados para cada parâmetro estudado são citados na legenda de cada gráfico constante no item *Resultados*.

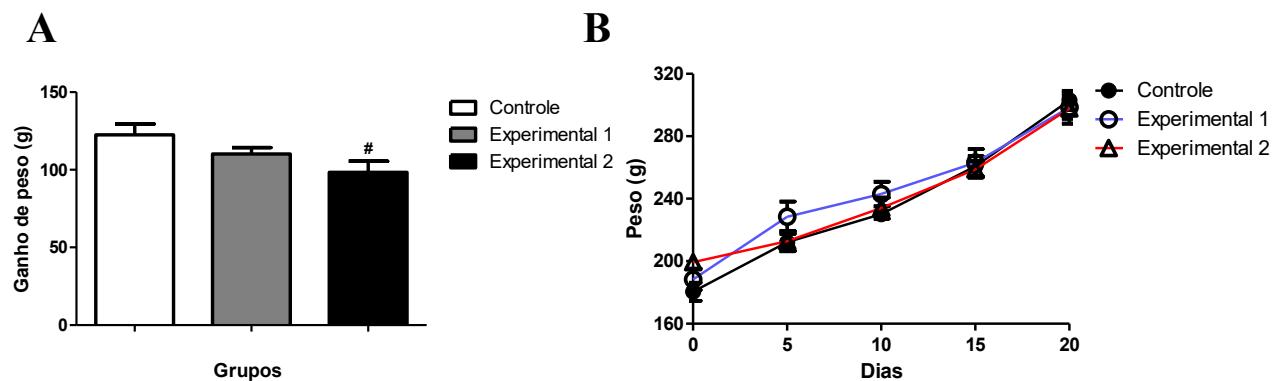
5. RESULTADOS

5.1 Dados maternos

5.1.1 Avaliação do peso corporal

O ganho de peso corporal é a diferença entre o peso final (20º dia de gestação) e o peso inicial (1º dia de gestação) das ratas grávidas dos grupos C, E1 e E2. As mães do grupo E2 ganharam menos peso durante a gestação, quando comparadas às mães do grupo C (**Figura 10A**). A variação de peso corporal dos animais também foi verificada, pesando-se as ratas antes de engravidarem e nos dias 5, 10, 15 e 20 da gestação. Não houve diferença entre os grupos na variação de peso corporal no decorrer do período estudado (**Figura 10B**).

Figura 10. Efeitos do hipotireoidismo materno sobre o peso corporal das ratas grávidas dos grupos C, E1 e E2.

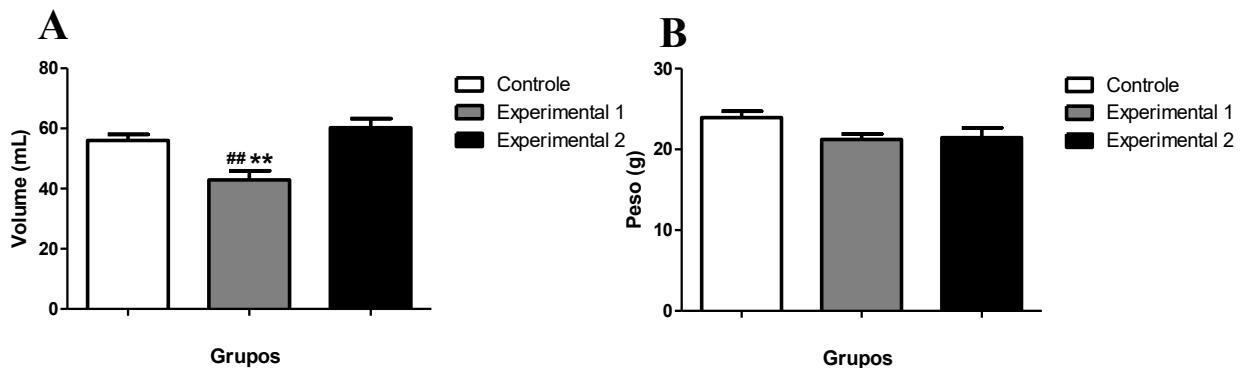


(A) Ganho de peso materno durante a gestação entre os grupos C (n=14), E1 (n=13) e E2 (n=7). ANOVA com pós-teste de Tukey. #p<0,05 versus Controle. (B) Variação de peso corporal entre os grupos C (n=14), E1 (n=13) e E2 (n=7). ANOVA 2 vias com pós-teste de Bonferroni. Os resultados representam a média ± EPM. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.1.2 Avaliação dos consumos hídrico e alimentar maternos

O consumo materno de líquido e ração foi avaliado por 5 dias, durante a gestação, em todos os grupos. O grupo E1 apresentou diminuição significativa no consumo de líquido quando comparado aos grupos C e E2 (**Figura 11A**). Com relação ao consumo de ração, não houve diferença entre os grupos estudados (**Figura 11B**).

Figura 11. Avaliação dos consumos hídrico e alimentar maternos no período gestacional dos grupos C, E1 e E2.

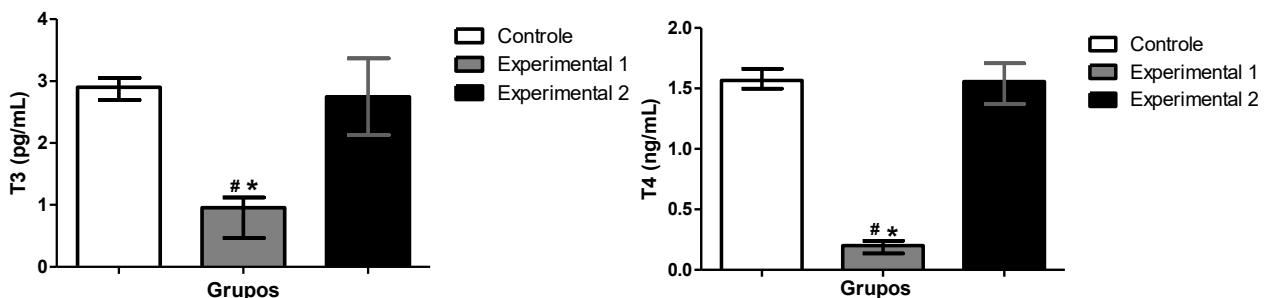


(A) Consumo materno de líquido dos grupos C (n=17), E1 (n=11) e E2 (n=7). ANOVA com pós-teste de Tukey. #p<0,01 versus Controle e **p<0,01 versus Experimental 2. (B) Consumo materno de ração dos grupos C (n=17), E1 (n=11) e E2 (n=7). ANOVA com pós-teste de Tukey. Os resultados representam a média ± EPM. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.1.3 Dosagem de hormônios tireoidianos

A avaliação dos hormônios tireodianos maternos, 5 dias após o parto, mostrou que os níveis plasmáticos de T₃ e T₄ foram menores no grupo E1 quando comparado aos grupos C e E2 (**Figura 12**).

Figura 12. Níveis plasmáticos dos hormônios T₃ (Tri-iodotironina) e T₄ (Tetraiodotironina) maternos livres dos grupos C, E1 e E2.



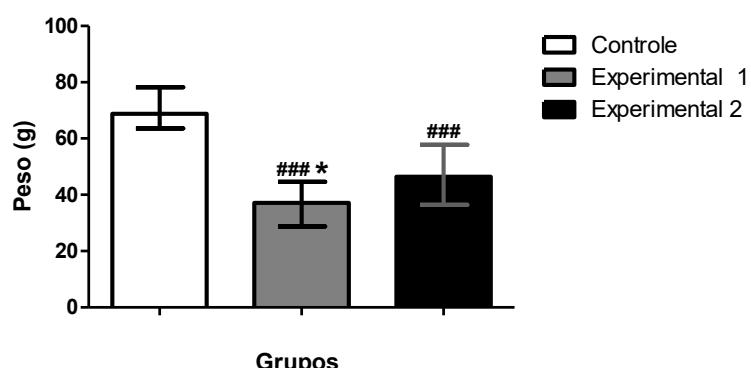
Níveis plasmáticos dos hormônios T₃ e T₄ livres maternos dos grupos C (n=5), E1 (n=8) e E2 (n=5). Teste de Kruskall-Wallis com pós-teste Dunn. #p<0,05 versus Controle e *p<0,05 versus Experimental 2. Os dados representam a mediana com IQ 75 e IQ 25. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.2 Dados da prole

5.2.1 Avaliação do peso corporal

Os filhotes de todos os grupos foram pesados aos 30 dias de idade. Os grupos E1 e E2 apresentaram redução significativa de peso corporal quando comparados aos controles. No entanto, a redução de peso foi maior nos filhotes de E1 em relação aos de E2 (**Figura 13**).

Figura 13. Avaliação do peso corporal dos filhotes de 30 dias de idade dos grupos C, E1 e E2.

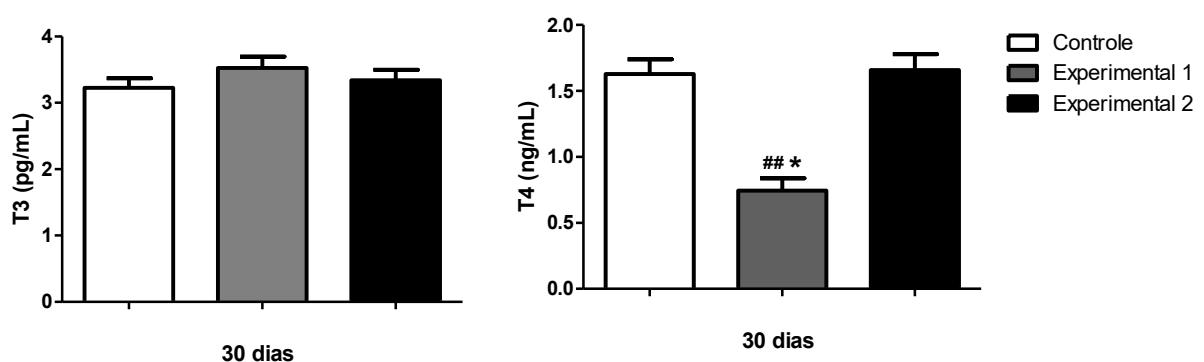


Peso corporal dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=77), E1 (n=63), E2 (n=43). Teste de Kruskall-Wallis com pós-teste de Dunn. ***p<0,001 versus Controle e *p<0,05 versus Experimental 2. Os dados representam a mediana com IQ 75 e IQ 25. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.2.2 Dosagem dos hormônios tireoidianos

A avaliação dos níveis plasmáticos de hormônios tireoidianos dos filhotes de 30 dias mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos para T₃. No entanto, os níveis de T₄ foram significativamente menores no grupo E1 quando comparado aos grupos C e E2 (**Figura 14**).

Figura 14. Níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos T₃ (Tri-iodotironina) e T₄ (Tetraiodotironina) livres dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

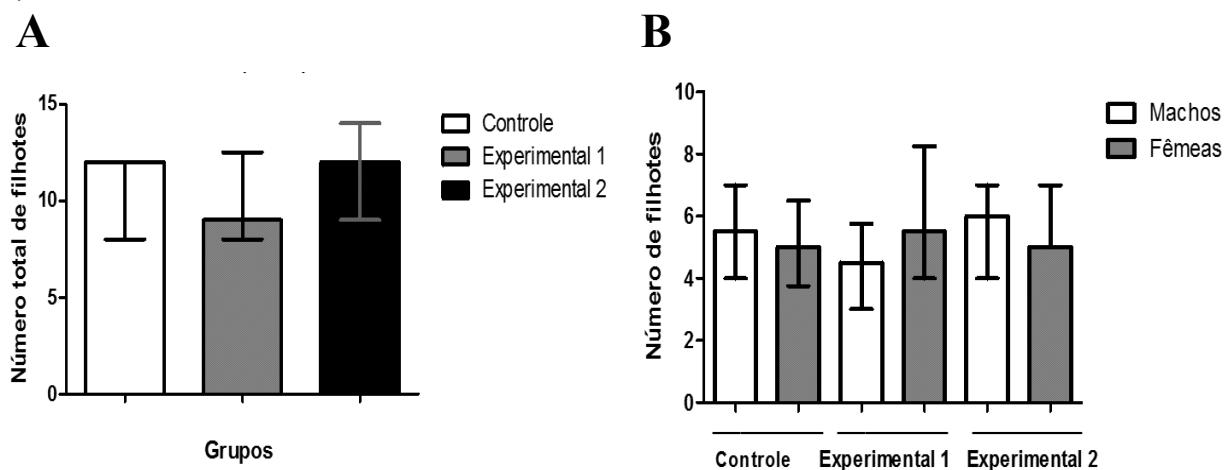


Níveis plasmáticos dos hormônios T₃ e T₄ livres dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=13), E1 (n=8) e E2 (n=10). ANOVA com pós-teste de Tukey. ##p<0,01 versus Controle e *p<0,05 versus Experimental 2. Os resultados representam a média ± EPM. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.2.3 Avaliação do número de filhotes

O número total de filhotes foi avaliado e não houve diferença significativa entre os grupos C, E1 e E2 (**Figura 15A**). Além disso, a proporção entre machos e fêmeas em cada ninhada também não foi diferente entre os grupos (**Figura 15B**).

Figura 15. Avaliação do número de filhotes e da proporção entre machos e fêmeas em cada ninhada dos grupos C, E1 e E2.

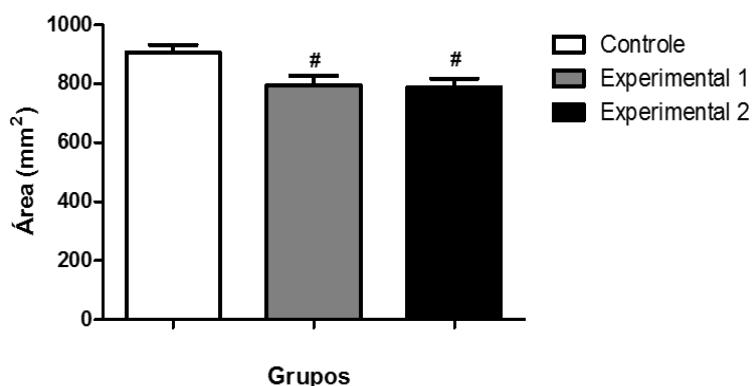


(A) Número total de filhotes dos grupos C (n=77), E1 (n=63), E2 (n=43). (B) Proporção entre machos e fêmeas em cada ninhada dos grupos C (n=81), E1 (n=54), E2 (n=39) e fêmeas dos grupos C (n=78), E1 (n=75), E2 (n=39). Teste de Kruskall-Wallis com pós-teste de Dunn. Os dados representam a mediana com IQ 75 e IQ 25. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

5.2.4 Determinação da área do estômago

A área do estômago dos filhotes de 30 dias de idade foi menor nos grupos E1 e E2 em comparação ao grupo C (**Figura 16**).

Figura 16. Área do estômago dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

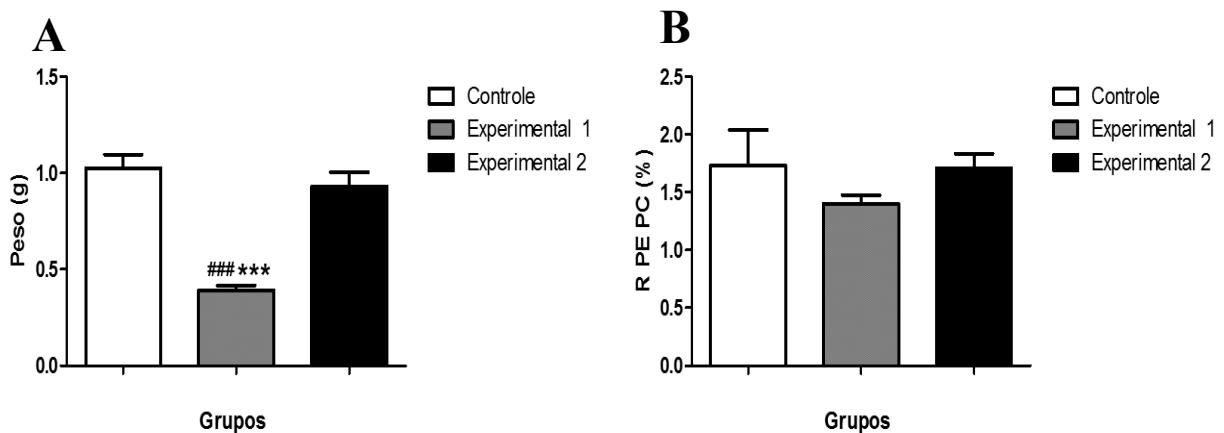


Área do estômago em mm² dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=17), E1 (n=11), E2 (n=9). ANOVA com pós-teste de Tukey. * $p<0,05$ versus Controle. Os resultados representam a média ± EPM. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

5.2.5 Avaliação do peso do estômago

O peso do estômago dos filhotes de 30 dias de idade foi menor no grupo E1 comparado aos grupos C e E2 (**Figura 17A**). A relação de peso do estômago/peso corporal não foi diferente entre os grupos (**Figura 17B**).

Figura 17. Peso do estômago e relação peso do estômago- peso corporal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

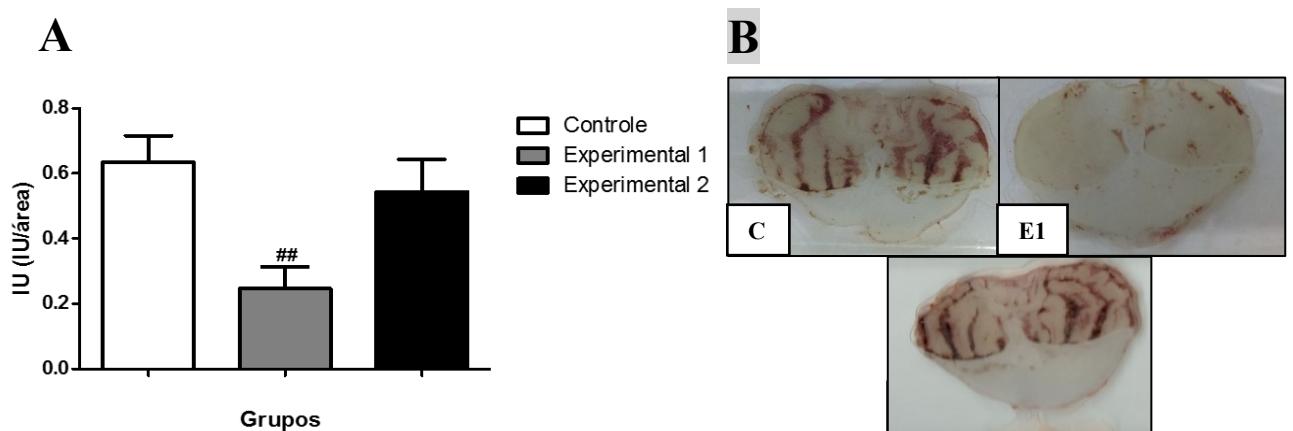


(A) Peso do estômago dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=4), E1 (n=5), E2 (n=5). ANOVA com pós-teste de Tukey. ***p<0,001 versus Controle e ***P<0,001 versus Experimental 2. (B) Relação peso estômago/peso corporal dos grupos C (n=4), E1 (n=5), E2 (n=5). ANOVA com pós-teste de Tukey. Os resultados representam a média ± EPM. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.2.6 Avaliação da susceptibilidade à úlcera

A susceptibilidade à úlcera foi menor no grupo E1 em relação ao grupo C. (**Figura 18A**).

Figura 18. Índice de úlcera nos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

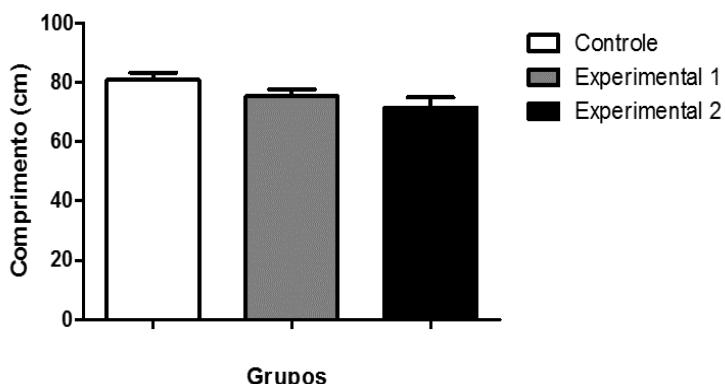


(A) Índice de úlcera nos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=17), E1 (n=14) e E2 (n=9). ANOVA com pós-teste de Tukey. **p<0,01 versus Controle. Os resultados representam a média ± EPM. O nível de significância adotado foi de p<0,05. (B) Imagem ilustrativa dos estômagos escaneados mostrando a diferença dos níveis de lesões entre os grupos.

5.2.7 Determinação do comprimento do intestino delgado

A avaliação do comprimento total do intestino delgado dos filhotes de 30 dias mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos (**Figura 19**).

Figura 19. Comprimento do intestino delgado nos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

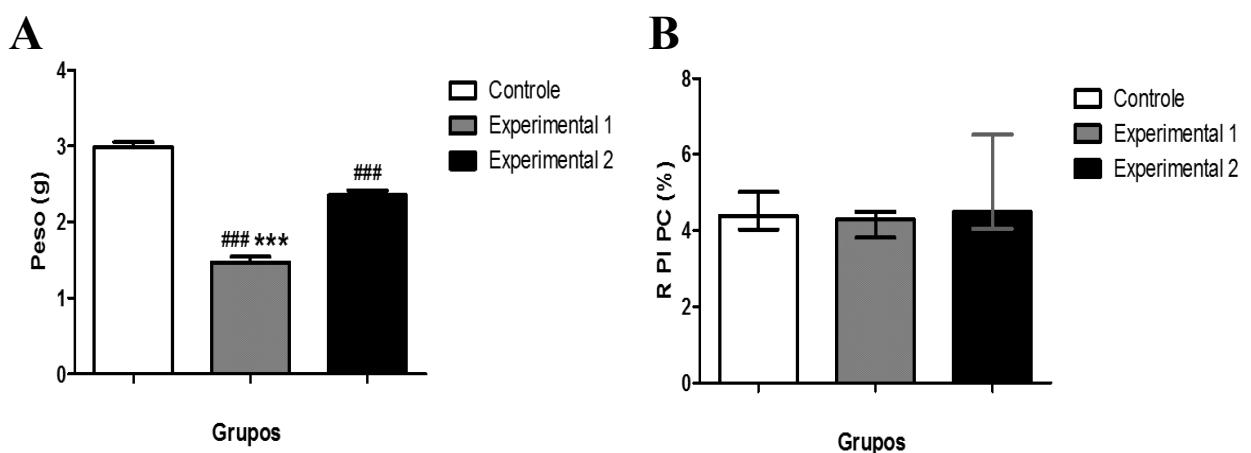


Comprimento total do intestino delgado dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n= 18), E1 (n=10), E2 (n=9). ANOVA com pós-teste de Tukey. Os resultados representam a média \pm EPM. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

5.2.8 Avaliação do peso intestinal

Os filhotes dos grupos E1 e E2 apresentaram menor peso intestinal quando comparados ao grupo C. No entanto, o peso intestinal em E1 foi menor do que em E2. A relação de peso intestinal/peso corporal não foi diferente entre os grupos (**Figura 20**).

Figura 20. Peso intestinal e relação peso intestinal-peso corporal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

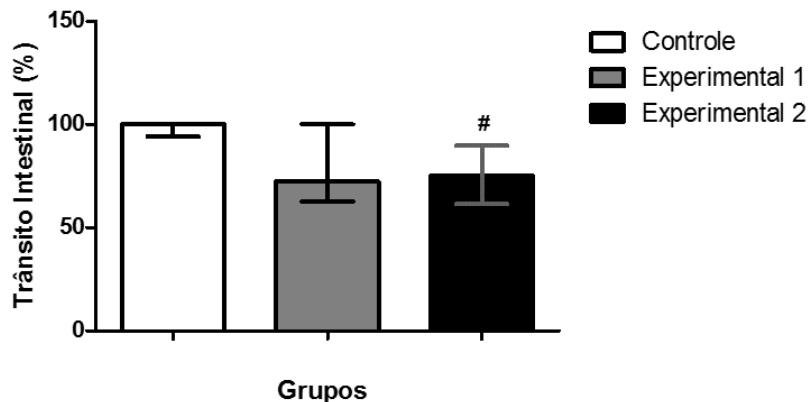


(A) Peso intestinal dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=38), E1 (n=26), E2 (n=21). ANOVA com pós-teste de Tukey. ##p<0,001 versus Controle e ***p<0,001 versus Experimental 2. Os resultados representam a média \pm EPM. (B) Relação de peso intestinal/peso corporal dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=38), E1 (n=26), E2 (n=21). Teste de Kruskall-Wallis com pós-teste de Dunn. Os dados representam a mediana com IQ 75 e IQ 25. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

5.2.9 Avaliação da motilidade intestinal

A motilidade intestinal dos filhotes de 30 dias do grupo E2 foi menor que a apresentada pelo grupo C (**Figura 21**).

Figura 21. Trânsito intestinal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

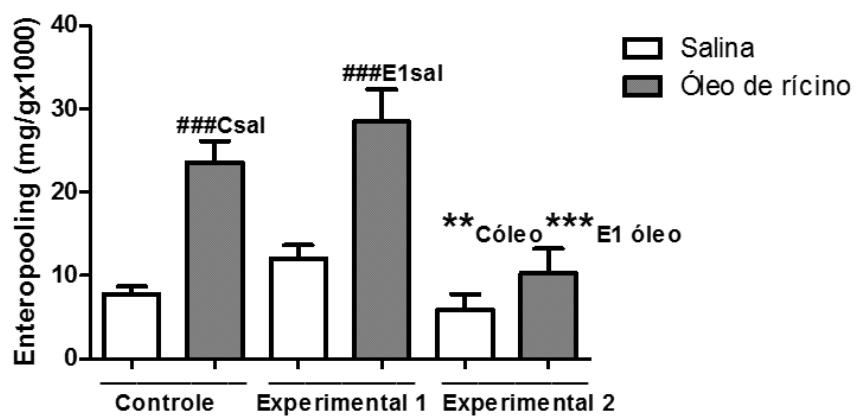


Trânsito intestinal (%) dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=13), E1 (n=12), E2 (n=9). Teste de Kruskall-Wallis com pós-teste de Dunn. #p<0,05 versus Controle. Os dados representam a mediana com IQ 75 e IQ 25. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.2.10 Avaliação sobre o acúmulo de líquido intestinal

O acúmulo de líquido intestinal foi maior nos animais dos grupos C e E1 que receberam óleo de rícino quando comparados aos seus respectivos controles, que receberam salina, o que não foi constatado no grupo E2. Aliás, os animais do grupo E2 que receberam óleo de rícino apresentaram menor acúmulo de líquido intestinal que os grupos C e E1 nas mesmas condições (**Figura 22**).

Figura 22. Acúmulo de líquido intestinal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.

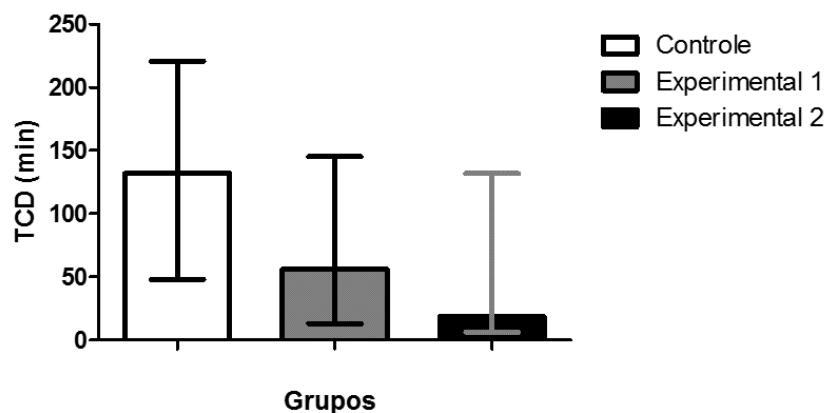


Acúmulo de líquido intestinal dos filhotes de 30 dias dos grupos C sal (n=11), C óleo (n=12), E1 sal (n=13), E1 óleo (n=11), E2 sal (n=8), E2 óleo (n=8). ANOVA com pós-teste de Tukey. ###p<0,001 versus Controle sal e ###p<0,001 versus E1 sal; **p<0,01 versus Controle óleo e ***p<0,001 versus Experimental 1 óleo. Os resultados representam a média ± EPM. O nível de significância adotado foi de p<0,05.

5.2.11 Avaliação da motilidade do cólon distal

A motilidade do cólon distal não foi alterada de maneira significativa entre os grupos C, E1 e E2 (**Figura 23**).

Figura 23. Trânsito colônico distal dos filhotes de 30 dias dos grupos C, E1 e E2.



Trânsito colônico distal dos filhotes de 30 dias dos grupos C (n=14), E1 (n=12), E2 (n=9). Teste de Kruskall-Wallis com pós-teste de Dunn. Os dados representam a mediana com IQ 75 e IQ 25. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

6. DISCUSSÃO

O hipotireoidismo afeta de 3 a 5% de todas as mulheres grávidas, sendo o distúrbio da tireoide mais comum relacionado à gravidez (TENG et al, 2013). Já o hipotireoidismo congênito é o distúrbio endócrino congênito mais frequente, com incidência variando de 1 em 2.000 a 1 em cada 4.000 crianças nascidas vivas (CORBETTA et al, 2009). De acordo com evidências clínicas, o hipotireoidismo congênito deve ser identificado e tratado precocemente para evitar déficits de crescimento e cognitivos potencialmente profundos (DIAZ e LIPMAN, 2014). Dentre os sintomas mais comuns do hipotireoidismo em adultos estão: a fadiga, letargia, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação, alteração da voz e pele seca, mas a apresentação clínica pode variar de acordo com a idade e sexo, entre outros fatores (CHAKER, 2017). O presente estudo buscou avaliar possíveis alterações gastrointestinais na prole jovem de mães que ingeriram MMI durante a gravidez e a lactação, ou somente durante a gestação, e foram registrados alguns dados relevantes. No que diz respeito à indução do hipotireoidismo materno, foram registrados níveis reduzidos de T₃ e T₄ somente nas ratas do grupo E1, quando comparadas às dos grupos C e E2. É importante salientar que nesse grupo o tratamento com MMI se estendeu ao período de amamentação, enquanto que no grupo E2, o uso de MMI foi interrompido assim que as ratas pariram. É possível que cerca de 5 dias após o parto, a tireoide das ratas de E2 já tenham retomado sua atividade normal.

A variação de peso corporal materno, verificada a cada 5 dias durante a gestação, não foi diferente entre os grupos. No entanto, o ganho de peso corporal foi menor nas mães do grupo E2, quando comparadas às controles, mas não foi diferente de E1. De maneira semelhante, ratas *Sprague-Dawley*, expostas ao PTU durante a gestação e lactação (desde o 15º dia gestacional até o 20º dia pós-natal), nas concentrações de 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/dia, e que foram pesadas a partir do 3º dia gestacional até o 20º dia pós-natal, não apresentaram variação nos seus pesos corporais (KOBAYASHI et al, 2014).

Karbalaei et al (2014) avaliaram a ingestão alimentar de ratas *Wistar* que ingeriram PTU durante a gravidez, através da diferença de peso do alimento fornecido, no início do ciclo escuro (às 18 horas), e a quantidade de alimento restante 48 horas depois, e constataram que durante os primeiros 13 dias de gravidez essa ingestão foi similar entre os grupos, enquanto que a partir do 14º dia gestacional até o parto, a ingestão foi menor nas mães hipotireoideas em comparação ao grupo controle. Nesse contexto, o presente trabalho avaliou a ingestão alimentar e hídrica por 5 dias (8º dia ao 14º dia de gestação) das ratas expostas ao MMI, durante a gestação e lactação ou somente durante a gestação, e não houve diferença

entre os grupos para o consumo alimentar, mas a ingestão de líquido foi menor no grupo E1 em relação aos grupos C e E2. Hwang et al (2018) também avaliaram o consumo líquido e alimentar em ratos machos *Sprague-Dawley*, portadores do hipotireoidismo, e registraram uma diminuição nessas variáveis de 3 a 4 semanas depois do início do tratamento com o PTU (HWANG et al, 2018).

A redução do peso corporal de filhotes de 30 dias de mães com hipotireoidismo encontrada nesse trabalho, também já foi mencionada na literatura. Filhotes machos de ratas *Wistar* que ingeriram PTU durante a gestação, apresentaram uma significativa redução de peso corporal desde o nascimento até 12 semanas de idade (GHOLAMI et al, 2017). Danilovic et al (2016) relataram que filhotes recém-nascidos de ratas Albino Oxford também expostas ao PTU, durante a gestação e a lactação, tiveram uma diminuição na massa corporal, porém essa alteração foi menos evidente na primeira infância. Tais dados indicam a importância dos hormônios tireoidianos no crescimento dos filhotes durante períodos críticos de proliferação celular e desenvolvimento do feto. Além disso, o prejuízo no reflexo de ejeção do leite, os níveis plasmáticos reduzidos de prolactina, menor produção de leite, bem como alterações na sua composição, encontrados em mães com hipotireoidismo induzido por PTU, poderiam explicar pelo menos em parte a redução de crescimento das ninhadas encontrado pelos autores (HAPON et al, 2003; TAMASY et al, 1984). Com relação ao tamanho da ninhada, o hipotireoidismo materno não afetou a quantidade de filhotes por ninhada e nem a proporção entre machos e fêmeas, como também foi observado por Calvo (1990) utilizando ratas *Wistar* grávidas que ingeriram MMI (CALVO et al, 1990).

Quanto à dosagem de hormônios tireoidianos livres na prole, os filhotes de 30 dias de todos os grupos propostos apresentaram níveis plasmáticos de T_3 dentro da normalidade, mas no grupo E1, os níveis plasmáticos de T_4 foram menores que os obtidos nos animais dos grupos C e E2. A literatura traz alguns dados que diferem dos relatados, Ahmed et al (2010), utilizando o mesmo protocolo experimental, encontraram níveis de T_3 e T_4 reduzidos em filhotes de mães hipotireoideas durante os períodos de gestação e lactação. Da mesma forma, Ozgur et al (2016) encontraram em filhotes de ratas *Wistar* de grupos experimentais idênticos aos avaliados neste trabalho, diminuição nos níveis de T_3 e T_4 livres. Apesar dos níveis diminuídos de T_4 no grupo E1, acredita-se que esta condição hormonal isoladamente não indique hipotireoidismo evidente nesses filhotes, uma vez que os níveis de T_3 estão normais, o que pode estar acontecendo é uma maior conversão compensatória de T_4 em T_3 . Além disso, é possível que o MMI administrado às ratas durante a gestação e amamentação seja disponibilizado no leite materno, em concentrações que estejam influenciando os níveis de T_4 ,

mas não de T₃ (COOPER, 2005; MAIA et al, 2013; TAYLOR e VAIDYA, 2012). Já os filhotes de 30 dias do grupo E2 provavelmente apresentaram níveis normais de T₄, porque as mães tiveram o tratamento com MMI interrompido assim que pariram. Bunker et al (2005) também registraram níveis plasmáticos de hormônios tireodianos restaurados, mas 30 dias após o desuso de PTU.

A maioria dos estudos sobre os efeitos do hipotireoidismo no TGI de portadores da doença apontam uma redução na motilidade intestinal, resultando em constipação que varia de leve a grave, e casos raros de pseudo-obstrução colônica, com impactação fecal e megacôlon (ILHAN et al, 2014; DAHER et al, 2009). No entanto, há poucos estudos na literatura que avaliem os impactos do hipotireoidismo materno durante a gestação e a lactação no desenvolvimento e funcionalidade do TGI da prole, evidenciando a relevância do presente estudo.

Dentre as alterações gastrointestinais observadas neste trabalho estão: diminuição do peso do estômago no grupo E1, do peso do intestino delgado e da área do estômago em ambos os grupos experimentais. Nenhuma alteração no comprimento do intestino delgado foi observada entre os grupos, apesar deste órgão se apresentar mais leve nos grupos E1 e E2. Esses dados sugerem que as alterações estruturais descritas para o intestino delgado e estômago decorrem da exposição fetal ao ambiente intrauterino adverso fornecido pelo hipotireoidismo materno, com exceção do peso estomacal, o qual pareceu insensível ao hipotireoidismo materno, mas sensível à lactação dos filhotes em mães hipotireoideas. A ausência de diferenças no peso relativo dos diferentes órgãos sugere que a diminuição do peso absoluto esteja relacionada ao menor desenvolvimento geral dos filhotes de mães com hipotireoidismo. De fato, a literatura mostra uma diminuição no peso de órgãos fetais como o pulmão, fígado e cérebro, de ratas tireoidectomizadas durante a gestação (MORREALE DE ESCOBAR et al, 1985). Semelhantemente, animais *Sprague Dawley* hipoíreoides por tireoidectomia, apresentaram uma diminuição no peso do estômago e do fígado, sem alteração no comprimento intestinal (DEBORAH e ADEDIPE, 2015).

Cabe ressaltar que os fatos do comprimento intestinal ser normal e do peso desse órgão ser menor em filhotes de mães com hipotireoidismo sugerem que o intestino delgado desses animais possa apresentar uma quantidade reduzida de elementos contráteis ao longo de toda sua extensão. Essa possibilidade explicaria em parte a diminuição do trânsito intestinal do grupo E2 e a tendência deste trânsito estar diminuído no grupo E1 (note que o grupo E1 não difere nem do controle nem do grupo E2). Estudos morfológicos devem ser realizados para verificar essa hipótese, pois filhotes fêmeas de mães hipotireoideas apresentaram

contrações uterinas irregulares devido a alterações histológicas verificadas neste órgão (BAGHERIPUOR et al, 2018). Ainda, alterações nos mecanismos de excitação-contração não associadas ao número de elementos contráteis (resposta a mediadores excitatórios e inibitórios, diminuição da funcionalidade da maquinaria contrátil, etc) também devem ser consideradas e investigadas.

A susceptibilidade à úlcera induzida por solução hidroalcoólica diminuiu nos filhotes do grupo E1, demonstrando que provavelmente menores níveis de hormônios tireoidianos maternos durante a gestação e lactação, além de menores níveis de T₄ nesses filhotes, sejam um fator protetor dessas lesões. De maneira semelhante, em ratos machos pré-tratados com MMI 0,04% e PTU 0,01% foi registrado efeito protetor na colite induzida pela administração intracolônica de etanol contendo ácido trinitobenzeno sulfônico, fato que pode ser explicado pela diminuição da inflamação e da atividade da mieloperoxidase, enzima que possui papel fundamental na produção de espécies reativas de oxigênio (OREN et al, 1997). Em camundongos com a desordem autoimune lúpus eritematoso sistêmico, a inflamação desta doença diminuiu com a utilização do MMI, indicando que esta droga pode ser útil no tratamento de doenças autoimunes (SINGER et al, 1994). Corroborando com esses dados, Ísman et al (2003) administraram MMI 0,04% em ratos *Wistar*, 15 dias antes da indução de colite pela administração de solução ácida de trinitobenzeno sulfônico, e notaram uma melhora na resposta inflamatória da colite induzida experimentalmente, evidenciada pela diminuição macroscópica no escore de danos.

Sabe-se que o ácido ricinoleico, liberado após hidrólise do óleo de rícino por ação de lipases, é um laxante que diminui a absorção de fluidos, aumenta a secreção eletrolítica e produz alterações na motilidade intestinal (CAPASSO et al, 1994; TUNARU et al, 2012). Os dados desse trabalho sugerem que a exposição fetal ao ambiente intrauterino de mães com hipotireoidismo somente durante a gestação (E2) diminui a susceptibilidade dos filhotes ao acúmulo de líquidos intestinais induzido pelo óleo de rícino (enteropooling). Essa alteração é revertida quando os animais expostos ao ambiente intrauterino adverso se alimentam com o leite de mães com hipotireoidismo (E1) e/ou são cuidados por mães nessa condição. Com relação a esse particular, o leite materno, em humanos, pode ter sua composição alterada por diversos fatores, tais como dieta, peso ao nascer e ganho de peso materno (ANDREAS, KAMPMANN, LE-DOARE, 2015). Assim, é possível que o fator decisivo nessas alterações tenha sido a ingestão de MMI durante a lactação, que por ação própria ou por meio da alteração da composição do leite materno, tenha revertido as alterações induzidas pela exposição ao ambiente intrauterino de mães tratadas com MMI somente na gestação (E2), no

que tange a resposta ao óleo de rícino. Essa hipótese permanece por ser investigada. A motilidade intestinal reduzida no grupo E2 poderia tornar a absorção e/ou distribuição do ácido recinoleico para os seus sítios de ação mais lentas; contudo, é pouco provável que a diminuição de motilidade intestinal do grupo E2 seja a responsável pelas alterações descritas acima, já que a resposta do grupo E1 ao óleo de rícino e sua motilidade intestinal não diferem dos grupos C e E2, respectivamente. Assim, a diminuição da resposta do grupo E2 ao óleo de rícino pode refletir: diminuição na atividade de lipases pancreáticas; e/ou diminuição da resposta intestinal ao ácido ricinoleico; e/ou alterações nos processos de excitação-secreção-absorção intestinal.

Por fim, os resultados sobre o trânsito colônico distal não demonstraram alterações. Nesse caso há divergências na literatura, pois já foram constatadas disfunções gastrointestinais em animais hipotireoideos por tireoidectomia, nos quais o volume diário de fezes e o número de pellets fecais foram reduzidos, além da atividade colônica rítmica (GOTO, BILLMIRE, GROSFELD, 1992). Por outro lado, indivíduos com hipotireoidismo primário foram avaliados em relação ao trânsito orocecal, por meio do teste do hidrogênio expirado, resultado da fermentação bacteriana colônica de lactulose, como medida do tempo de trânsito orocecal (TTOC), e os resultados não mostraram alterações neste trânsito (TOBIN et al,1989).

7. CONCLUSÃO

O hipotireoidismo materno afeta o crescimento corporal, bem como o desenvolvimento de órgãos como o estômago e intestino da prole. No entanto, no que diz respeito a funcionalidade, esse distúrbio afeta de forma diversa o trato gastrointestinal dos filhotes. A exposição fetal ao ambiente intrauterino de mães com hipotireoidismo diminui a capacidade que o óleo de rícino possui de induzir acúmulo de líquidos intestinais (enteropooling), sem afetar a suscetibilidade gástrica a lesões produzidas pela administração de solução hidroalcoólica acidificada, tão pouco a motilidade colônica. Por outro lado, a amamentação e/ou cuidados por mães hipotireoideas reverte o efeito da gestação sobre a resposta intestinal ao óleo de rícino e diminui a capacidade lesiva da solução hidroalcoólica acidificada sobre a mucosa gástrica, sem, no entanto, alterar a motilidade colônica.

8. REFERÊNCIAS

- ABDEL-SATER K. A. Gastroprotective effects of *Nigella Sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats. **Int J Pathophysiol Pharmacol**, v. 1, p. 143-149, 2009.
- ADEFISAYO M. A. et al. Gastro-protective effect of methanol extract of Vernonia amygdalina (del.) leaf on aspirin-induced gastric ulcer in Wistar rats. **Toxicology Reports**, v. 4, p. 625-633, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.11.004>
- AHMED O. M.; EL-TWAB S. M. A.; AHMED R. G. Effects of experimentally induced maternal hypothyroidism and hyperthyroidism on the development of rat offspring: I. The development of the thyroid hormones-neurotransmitters and adenosinergic system interactions. **Int. J. Devl Neuroscience**, v. 28, p. 437-454, 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.06.007>
- AIRES M. M. **Fisiologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- Ajmani SN, Aggarwal D, Bhatia P, et al. Prevalence of overt and subclinical thyroid dysfunction among pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *The Journal of Obstetrics and gynecology of India*, 2014; 64, 105-110.
- ALEMU A. et al. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. **International Journal of Reproductive BioMedicine**, v. 14, p. 677-686, 2016.
<https://doi.org/10.29252/ijrm.14.11.677>
- ALEXANDER E. K. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. **Thyroid**, v. 27, p. 315-388, 2017.
<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- ALMANDOZ J. P.; GHARIB H. Hypothyroidism: Etiology, diagnosis, and management. **Med Clin N Am**, v. 96, p. 203-221, 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.005>
- ANDERSEN S. L. et al. Maternal thyroid dysfunction and risk of seizure in the child: A Danish Nationwide cohort study. **Journal of Pregnancy**, p. 1-10, 2013.
<https://doi.org/10.1155/2013/636705>
- ANDREAS N. J.; KAMPMANN B.; LE-DOARE K. M. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. **Early Hum Dev.**, v. 91(11), p. 629-635, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhundev.2015.08.013>
- BAGHERIPUOR F., GHANBARI M., PIRYAEI A., GHASEMI A. Effects of fetal hypothyroidism on uterine smooth muscle contraction and structure of offspring rats. **Exp Physiol.** v. 103(5), p. 683-69, 2018.
<https://doi.org/10.1113/EP086564>
- BALBI A. P. C.; COSTA R. S.; COIM0042RA T. M. Postnatal renal development of rats from mothers that received increased sodium intake. **Pediatr Nephrol**, v. 19, p. 1212-1218, 2004.
<https://doi.org/10.1007/s00467-004-1586-x>

- BARKER D. J. P. et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. **BMJ**, v. 307, p. 1524-1527, 1993.
<https://doi.org/10.1136/bmj.307.6918.1524>
- BERNE R. M.; LEVY M. N. **Fisiologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BUNKER S. K. et al. Neonatal Persistent Exposure to 6-Propyl-2-thiouracil, a Thyroid-Disrupting Chemical, Differentially Modulates Expression of Hepatic Catalase and C/EBP- β in Adult Rats. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, v. 30, p. 80-90, 2016.
<https://doi.org/10.1002/jbt.21766>
- CALVO R. et al. Congenital Hypothyroidism, as Studied in Rats: Crucial Role of Maternal Thyroxine but Not of 3,5,3'-Triiodothyronine in the Protection of the Fetal Brain. **Maternal Thyroid Hormone and Fetal Brain in Congenital Hypothyroidism**, v. 86, p. 889-899, 1990.
<https://doi.org/10.1172/JCI114790>
- CAPASSO F. et al. Dissociation of castor oil-induced diarrhoea, and intestinal mucosal injury in rat: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester. **Br. J. Pharmacol.**, v. 113, p. 1127-113-, 1994.
- CARVALHO, M. M. C. M. **Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.
- CHAVATTE-PALMER P.; TARRADE A.; ROUSSEAU-RALLIARD D. Diet before and during pregnancy and offspring health: The importance of animal models and what can be learned from them. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, 586, p. 1-14, 2016.
<https://doi.org/10.3390/ijerph13060586>
- CHAKER L. et al. Hypothyroidism. **The lancet**, v. 390, p. 1550-1562, 2017.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
- CHEN L-M. et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: A single-center cohort study of a Chinese population. **Plos One**, v. 9, p.1-8, 2014.
- CHEONG J. N. et al. Programming of maternal and offspring disease: impact of growth restriction, fetal sex and transmission across generations. **The Journal of Physiology**, v.594, p. 4727-4740, 2016.
<https://doi.org/10.1113/JP271745>
- CIGNINI P. et al. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. **Journal of Prenatal Medicine**, v. 6(4), p. 64-67, 2012.
- COOPER, D. S. Antithyroid drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 352, p. 905-17, 2005.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra042972>
- CORBETTA C, WEBER G, CORTINOVIS F, CALEBIRO D, PASSONI A, VIGONE MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an

unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. 71(5), p. 739-45, 2009.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03568.x>

Danilovic Lukovi J, Korac A, Milosevic I, et al. Altered state of primordial follicles in neonatal and early infantile rats due to maternal hypothyroidism: Light and electron microscopy approach. **Micron**, 2016; 90, 33-42.
<https://doi.org/10.1016/j.micron.2016.08.007>

DDINE L. C. et al. Fatores associados com a gastrite crônica em pacientes com presença ou ausência do helicobacter pylori. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 25 (2), p. 96-100, 2012.
<https://doi.org/10.1590/S0102-67202012000200007>

DEBORAH F. T.; ADEDIPE F. A. Effects of Hypothyroidism and Exogenous Thyroxine on Gastrointestinal Organs of Rat. **Niger. J. Physiol. Sci.**, v. 30, p. 059-064, 2015.

DAHER R. et al. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, p. 2834-2838, 2009.
<https://doi.org/10.3748/wjg.15.2834>

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. C. **Anatomia sistêmica e segmentar**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

DIAZ A.; LIPMAN D. E. G. Hypothyroidism. **Pediatr Rev.**, v.35(8), p. 336-47, 2014.
<https://doi.org/10.1542/pir.35-8-336>

DOHERTY N. S; HANCOCK A. A. Role of alpha-2 adrenergic receptors in the control of diarrhea and intestinal motility. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 225 (2), p. 269-274, 1983.

DOUGLAS C. R. **Tratado de fisiologia aplicada às ciências médicas**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

DRAKE A. J.; WALKER B. R. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. **Journal of Endocrinology**, v.180, p.1-16, 2004.
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1800001>

FISHER, D. A.; DUSSAULT, J.H.; SACK, J.; CHOPRA, I.J. "Ontogenesis of hypothalamic--pituitary--thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. **Recent Prog Horm Res.** v. 33, p. 59-116, 1976.

FISHER, D. A.; KLEIN, A.H. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. **N Engl J Med**, v.304(12), p. 702-12, 1981.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198103193041205>

FORHEAD A. J; FOWDEN. Thyroid hormones and fetal development. **Journal of Endocrinology**, v. 221, p. 87-103, 2014.
<https://doi.org/10.1530/JOE-14-0025>

FOWDEN A. L.; A. J. FORHEAD. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. **Reproduction**, v. 127, p. 515-526, 2004.

<https://doi.org/10.1530/rep.1.00033>

FRANÇA-SILVA N.; OLIVEIRA N. D. G.; BALBI A. P. C. Morphofunctional renal alterations in rats induced by intrauterine hyperglycemic environment. **Arch Med Sci**, v. 12, 2, p. 243-251, 2016.

<https://doi.org/10.5114/aoms.2015.48220>

GABORY A.; ATTIG L.; JUNIEN C. Developmental programming epigenetics. **Am J Clin Nutr**, v. 94, p. 1943–52, 2011.

<https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000927>

GHANBARI M.; GHASEMI A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. **Life Sciences**, v. 187, p. 1-8, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.012>

GHOLAMI H. et al. Transient Congenital Hypothyroidism Alters Gene Expression of Glucose Transporters and Impairs Glucose Sensing Apparatus in Young and Aged Offspring Rats. **Cell Physiol Biochem**, v. 43, p. 2338-2352, 2017.

<https://doi.org/10.1159/000484386>

GONÇALVES C. F. L.; FREITAS M. L.; FERREIRA A. C. F. Flavonoids, Thyroid Iodide Uptake and Thyroid Cancer—A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, p. 1-15, 2017.

<https://doi.org/10.3390/ijms18061247>

GOTO S., BILLMIRE D. F., GROSFIELD J. L. Hypothyroidism Impairs Colonic Motility and Function. An Experimental Study in the Rat. **Eur J Pediatr Surg**, v. 2(1), p. 16-21, 1992.

<https://doi.org/10.1055/s-2008-1063392>

GUILLOTEAU P. et al. Nutritional programming of gastrointestinal tract development. Is the pig a good model for man? **Nutritional Research Reviews**, v. 23, p. 4-22, 2010.

<https://doi.org/10.1017/S0954422410000077>

GUYTON A. C.; HALL J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

GUZEL H. et al. Peptic ulcer complications requiring surgery: What has changed in the last 50 years in Turkey. **Turk J Gastroenterol**, v. 25, p. 152-5, 2014.

<https://doi.org/10.5152/tjg.2014.5526>

HAN C. et al. High Body Mass Index Is an Indicator of Maternal Hypothyroidism, Hypothyroxinemia, and Thyroid-Peroxidase Antibody Positivity during Early Pregnancy. **Biomed Research International**, p. 1-7, 2015.

<https://doi.org/10.1155/2015/351831>

HAPON M. B. et al. Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. **Reproduction**, v. 126, p. 371-382, 2003.

<https://doi.org/10.1530/rep.0.1260371>

HARRISON A. P. et al. Gastrointestinal tract models and techniques for use in safety pharmacology. **J Pharmacol Toxicol Methods**, v. 49, p. 187-199, 2004.

<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2004.02.008>

HORVÁTH V. J. et al. Diabetes-related dysfunction of the small intestine and the colon: focus on motility. **Curr Diab Rep**, v. 15:94, p. 1-8, 2015.
<https://doi.org/10.1007/s11892-015-0672-8>

HWANG J. et al. Therapeutic effects of acupuncture with MOK, a polyherbal medicine, on PTU-induced hypothyroidism in rats. **Experimental and therapeutic medicine**, v.16, p. 310-320, 2018.
<https://doi.org/10.3892/etm.2018.6190>

ÍSMAN Ç. A.; YEGEN B. Ç.; ALICAN İ. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. **Journal of Endocrinology**, v. 177, p. 471-476, 2003.
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1770471>

JOHN M. et al. Anti thyroid drugs in pediatric Grave's disease. **Indian J Endocrinol Metab**, v.19(3), p. 340-346, 2015.
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.152766>

JOHNS L. E. et al. Longitudinal Profiles of Thyroid Hormone Parameters in Pregnancy and Associations with Preterm Birth. **Plos One**, v. 12(1), p. 1-15, 2017.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169542>

KARBALAEI N, GHASEMI A, HEDAYATI M, GODINI A, ZAHEDIASL S. The possible mechanisms by which maternal hypothyroidism impairs insulin secretion in adult male offspring in rats. **Exp Physiol**. 2014; 99.4, 701-714.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.073825>

KINNE et al. Primary and secondary thyroid hormone transporters. **Thyroid Research**, v. 4, p. 1-10, 2011.
<https://doi.org/10.1186/1756-6614-4-S1-S7>

KLEIN, R. Z.; SARGENT, J.D.; LARSEN, P.R.; WAISBREN, S.E.; HADDOW, J.E.; MITCHELL, M.L. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of Offspring. **J Med Screen**, v.8(1), p.18-20, 2001.
<https://doi.org/10.1136/jms.8.1.18>

KOBAYASHI K, KUBOTA H, HOJO R, MIYAGAWA M. Dose-dependent effects of perinatal hypothyroidism on postnatal testicular development in rat offspring. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2014; 39, 867-874.
<https://doi.org/10.2131/its.39.867>

KOSLO et al. Centrally administered bombesin affects gastrointestinal transit and colonic bead expulsion through supraspinal mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.*, v. 238(1), p. 62-7, 1986.

KWON E. J.; KIM Y. J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. **Obstet Gynecol Sci**, v. 60(6), p. 506-519, 2017.
<https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.506>

KYRIACOU A.; MCLAUGHLIN J.; SYED A. A. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review. **European Journal of Internal Medicine**, v. 26, p. 563-571, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.017>

LOPEZ P. P.; MEGHA R. Gastritis, stress-induced. **StatPearls Publishing.** 2018.

MAIA A. L. et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 57, p. 205-232, 2013.

<https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>

MAHAN L. K.; ESCOTT-STUMP S. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia.** 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

MANNISTO T. et al. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. **Am J Epidemiol**, v.178, p. 731-740, 2013.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwt031>

MARALCAN G. et al. The effects of low thyroid hormone levels on the formation of stress gastritis: na experimental study on the rats. **Ulus Travma Acil Cerrahi Derg**, v. 14, p. 92-102, 2008.

MARCONI L. M. T.; MATTOS R. R. **Bioquímica Clínica.** 1.ed. Editora etb Ltda, 2015.

MASER C.; TOSET A.; ROMAN S. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. **Word J Gastroenterol**, v. 12, p. 3174-3179, 2006.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i20.3174>

MIDDLETON W. R. Thyroid hormones and the gut. **Gut**, v. 12, p. 172-177, 1971.

<https://doi.org/10.1136/gut.12.2.172>

MOOG N. K. et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. **Neuroscience**, v. 342, p. 68-100, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.070>

Morreale De Escobar G, Pastor R, Obregon Mj, Escobar Del Rey F. Effects of Maternal Hypothyroidism on the Weight and Thyroid Hormone Content of Rat Embryonic Tissues, before and after Onset of Fetal Thyroid Function. **Endocrinology**, 1985; 117, 1890-1900.

<https://doi.org/10.1210/endo-117-5-1890>

NAMBIAR P. R. et al. Toxicities Associated with 1-month Treatment with Propylthiouracil (PTU) and Methimazole (MMI) in Male Rats. **Toxicologic Pathology**, v. 42, p. 970-983, 2014.

<https://doi.org/10.1177/0192623313502708>

NAZARPOUR S. et al. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. **Iran J Reprod Med**, v. 13, p. 387-396, 2015.

OREN R. et al. Anti-thyroid drugs decrease mucosal damage in a rat model of experimental colitis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 11, p. 341-345, 1997.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.127299000.x>

OZGUR E. et al. The Effect of Congenital and Postnatal Hypothyroidism on Depression-Like Behaviors in Juvenile Rats. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, v. 8(4), p. 439-444, 2016.

<https://doi.org/10.4274/jcrpe.3498>

PALKOWSKA-GOZDZIK E., LACHOWICZ K., ROSOLOWSKA-HUSZCZ D. Effects of dietary protein on thyroid axis activity. **Nutrients**, v. 10, p. 1-15, 2018.

PATEL M. et al. Evaluation of acute physiological and molecular alterations in surgically developed hypothyroid Wistar rats. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 4, p. 110-115, 2013.

<https://doi.org/10.4103/0976-500X.110891>

POSTIGLIONE M. P. et al. Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. **PNAS**, v. 99, n. 24, 2002.

<https://doi.org/10.1073/pnas.242328999>

PRADO L. C., SILVA D. B., de OLIVEIRA-SILVA G. L., HIRAKI K. R., CANABRAVA H. A., BISPO-DA-SILVA L. B. The gastroprotective effects of Eugenia dysenterica (Myrtaceae) leaf extract: the possible role of condensed tannins. **Biol Pharm Bull.**, 37(5):722-30, 2014.

<https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00514>

RABADÁN-DIEHL C.; NATHANIELSZ P. From mice to men: research models of developmental programming. **J Dev Orig Health Dis**, v. 4, n. 3-9, 2013.

RAMAKRISHNAN K.; SALINAS R. Peptic ulcer disease. **American Family Physician**, v. 76, p. 1005-1012, 2007.

RIVKEES S. A. Propylthiouracil versus Methimazole during pregnancy: an evolving tale of difficult choices. **J Clin Endocrinol Met**, v. 98(11), p.4332-4335, 2013.

<https://doi.org/10.1210/jc.2013-3549>

ROBERT et al. Enteropooling assay: a test for diarrhea produced by prostaglandins. **Prostaglandins**, v. 11(5), p. 809-28, 1976002E

SIPPONEN P.; MAAROOS H. Chronic gastritis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 50, p. 657-667, 2015.

SANTOS S. O. et al. Experimental gestational hypothyroidism evokes hypertension in adult offspring rats. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 170, p. 36-41, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.07.004>

SAHAY R. K.; NAGESH V. S. Hypothyroidism in pregnancy. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 16, p. 364-370, 2012.

<https://doi.org/10.4103/2230-8210.95667>

SECKL J. R. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. **European Journal of Endocrinology**, v. 151, p. 49-62, 2004.

<https://doi.org/10.1530/eje.0.151u049>

SILVA et al. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde. **Revista da AMRIGS**, v. 55 (4), p. 380-388, 2011.

SINGER D. S. et al. Methimazole prevents induction of experimental systemic lupus erythematosus in mice. **J Immunol**, v. 153(2), p. 873-880, 1994.

STOIAN D. et al. Individualized follow-up of pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 17, p. 1-13, 2016.

<https://doi.org/10.3390/ijms17010088>

SZENENYI, I.; THIEMER, K. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side-effects. **Archives of toxicology**, v. 41, p. 99-105, 1978.

<https://doi.org/10.1007/BF00351774>

TAMÁSY V., DU J., VALLERGA A., MEISAMI E., TIMIRAS P.S. Suckling ability and maternal prolactin levels in hypothyroid rats. **Horm Behav.**, v. 18(4), p. 457-64, 1984.

[https://doi.org/10.1016/0018-506X\(84\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0018-506X(84)90030-8)

TARRADE A. et al. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. **The Journal of Experimental Biology**, v. 218, p. 50-58, 2015.

<https://doi.org/10.1242/jeb.110320>

TAYLOR P. N.; VAIDYA B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy. **Eur Thyroid J**, v.1, p.176-185, 2012.

<https://doi.org/10.1159/000342920>

TENG W. et al. Hypothyroidism in pregnancy. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 1(3), p. 228-37, 2013.

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8)

TOBIN M. V. et al. Orocaecal transit time in health and in thyroid disease. **Gut**, v. 30, p.26-29, 1989.

<https://doi.org/10.1136/gut.30.1.26>

TUNARU S., ALTHOFF T.F., NÜSING R.M., DIENER M., OFFERMANNS S. Castor oil induces laxation and uterus contraction via ricinoleic acid activating prostaglandin EP3 receptors. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 109(23), p. 9179-84, 2012.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1201627109>

UDDIN S. J. et al. Antidiarrhoeal activity of methanol extract of the barks of *Xylocarpus moluccensis* in castor oil and magnesium sulphate-induced diarrhea models in mice. **J Ethnopharmacol**, v. 101, p. 139-143, 2005.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.006>

VALERIE A. G. et al. Thyroid Hormone Homeostasis and Action in the Type 2 Deiodinase-Deficient Rodent Brain during Development. **Endocrinology**, v. 148(7), p. 3080-3088, 2007.

<https://doi.org/10.1210/en.2006-1727>

WALKER, P.; DUBOIS, J.D.; DUSSAULT, J.H. Free thyroid hormone concentrations during postnatal development in the rat. **Pediatr Res.**, v. 14, p. 247–249, 1980.

<https://doi.org/10.1203/00006450-198003000-00014>

YALYLALI O, KIRAC S, YILMAZ M, et al. Does Hypothyroidism Affect Gastrointestinal Motility?. *Gastroenterology Research and Practice*, 2009.

YIM C. H. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. **Endocrinol Metab**, p. 1-6, 2016.

<https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.386>

ZANDI-NEJADE K.; LUYCKX V. A.; BRENNER B. M. Adult hypertension and kidney disease – The role of fetal programming. **Hypertension**, v. 47, p. 502-508, 2006.

<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000198544.09909.1a>

ANEXO



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)
Rua Ceará, S/N - Bloco 2D, sala 02 – CEP 38405-315
Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423;
e-mail:ceua@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 162/17 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEUA/UFU 069/17

Projeto Pesquisa: "Susceptibilidade à úlcera gástrica e motilidade intestinal na prole de ratas Wistar expostas ao hipotireoidismo durante a gestação e amamentação".

Pesquisador Responsável: Ana Paula Coelho Balbi

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

Situação: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

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

OBS 2 - Solicitamos aos pesquisadores alterar o item 9.2, o qual consta no projeto corrigido um total de 42 animais, mas no projeto são 4 grupos de 21 animais, totalizando 84 animais.

Uberlândia, 27 de setembro de 2017.

Prof. Dr. Lúcio Vilela Cameiro Girão
Coordenador da CEUA/UFU
Portaria nº 665/17