Caroline Emy Rodrigues Shibata

EFEITO DO HIPERTIROIDISMO EXPERIMENTAL INDUZIDO EM RATAS DURANTE A GESTAÇÃO, SOBRE COMPONENTES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA CARDÍACO DA PROLE

Dissertação apresentada ao Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Ciências Morfofuncionais

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Luiza Morais Barreto de Chaves

RESUMO

Shibata CER. Efeito do hipertiroidismo experimental, induzido em ratas durante a gestação, sobre componentes do Sistema Renina-Angiotensina Cardíaco da Prole. [dissertação (Mestrado em Anatomia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2010.

Durante a gestação normal, o Sistema Renina-Angiotensina (SRA) exerce um papel de importância vital no balanço de sais, pressão sanguínea e homeostase da água e, consequentemente, no bem estar da mãe e do feto. Neste sentido, merece destaque não apenas o SRA clássico (descrito inicialmente como um sistema puramente endócrino), mas também, o SRA local, no caso, útero-placentário, onde nos tecidos materno e fetal os vários componentes do sistema se comportam diferentemente, sob regulação e estímulos locais. As perturbações do SRA úteroplacentário podem ocasionar hemorragias e redução no fluxo sanguíneo entre mãe e feto, podendo levar, como conseqüência, à pré-eclampsia e crescimento intrauterino retardado. Já é bem estabelecido que disfunções da tireóide, como ocorre no hipertiroidismo, promovem amplas alterações no sistema cardiovascular, agindo sobre contratilidade cardíaca, débito cardíaco, pressão sanguínea e resistência vascular sistêmica. Sabe-se ainda que o hipertiroidismo é responsável por importantes alterações sobre o padrão de comportamento dos vários componentes do SRA no indivíduo adulto, e estas, por sua vez, também estão envolvidas com o aparecimento de alterações cardiovasculares. Assim, o SRA está sob influência direta dos níveis plasmáticos dos hormônios tiroideanos e parece apresentar um importante papel na modulação do trofismo cardíaco induzido pelos mesmos. Embora a associação entre estes dois sistemas endócrinos tenha sido já observada em indivíduos adultos, o conhecimento a respeito dessas interações durante um período crítico de desenvolvimento do sistema cardiovascular, onde o coração representa importante alvo de ação desses dois sistemas hormonais, ainda é escasso. Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar na prole o efeito do hipertiroidismo nos componentes do SRA ao longo do período gestacional, destacando que a prevalência desta doença em mulheres que se encontram durante o período gestacional é bastante elevada e suas consequências, no que diz respeito ao sistema cardiovascular da prole, amplamente desconhecidas.

Palavras-Chave: Hipertiroidismo. Sistema Renina-Angiotensina. Sistema Cardiovascular. Ambiente Perinatal.

ABSTRACT

Shibata CER. Effect of experimental hyperthyroidism induced in female rats during pregnancy in the components of cardiac Renin-Angiotensin System of the offspring. [Master thesis (Ciências Morfofuncionais)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo;2010.

During normal gestation, the Renin-Angiotensin System (RAS) exerts an important role in salt balance, blood pressure and water homeostasis and, consequently, in the welfare of mother and fetus. In this sense, it is important to highlight both the classic RAS (initially described as a purely endocrine system), and the local RAS, in this case, the uteroplacental RAS, where the different components of this system in maternal and fetal tissues behave differently, under local regulation and stimuli. The disruption of uteroplacental RAS can cause bleeding and reduced blood flow between mother and fetus and may lead to pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. It's well known that thyroid dysfunction, as occurs in hyperthyroidism, promotes deep changes in cardiovascular system, by acting on cardiac contractility, cardiac output, blood pressure and systemic vascular resistance. Moreover, hyperthyroidism is responsible for important alterations in the expression of distinct components of RAS, which are, in turn, involved with the onset of cardiovascular changes. Thus, the RAS is under direct influence of plasma levels of thyroid hormones and seems to play an important role in the modulation of cardiac tropism induced by these hormones. Although the association between these two endocrine systems have already been observed in adult individuals, the knowledge about this interaction during the critical period of cardiovascular development where the heart is an important target of the action of these two hormonal systems is still poor. Considering the information given above, this study aimed to evaluate the effect of hyperthyroidism in the RAS components on the offspring during the gestational period, considering that this disease is highly prevalent in pregnant women and its consequences upon the cardiovascular system of the offspring are largely unknown.

Key-words: Hyperthyroidism. Renin-Angiotensin System. Cardiovascular System. Perinatal Environment.

Introdução

Sistema Renina-Angiotensina

O Sistema Renina-Angiotensina (SRA) possui um papel chave na homeostase cardiovascular de mamíferos através do controle do balanço hidroeletrolítico e controle sobre o tônus vascular (Harris et al., 1997). Além disso, também contribui para o crescimento e diferenciação durante o desenvolvimento ou ainda em alguns estados patológicos (Corvol et al., 1998).

Os principais componentes do SRA clássico foram identificados ainda no início dos anos 70. Fazendo parte deste sistema, foi descrita a renina, uma enzima sintetizada e liberada pelas células justaglomerulares das arteríolas renais aferentes, em resposta a baixa pressão sanguínea e baixa circulação de cloreto de sódio. Tal enzima é capaz de clivar o angiotensinogênio, produzido pelo fígado, à angiotensina I (Ang I), passo limitante para a cascata do SRA. A Ang I, considerada como biologicamente sem função até tempos atrás, é clivada pela enzima conversora da angiotensina I (ECA), produzida primariamente no endotélio pulmonar, originando a angiotensina II (Ang II) (Irani et al., 2008). Em humanos, sabe-se ainda que a ANG II pode ser gerada a partir da ANG I por outra enzima recentemente descrita, conhecida como quimase. Esta é estocada num complexo macromolecular, em grânulos de secreção de mastócitos. Para se tornar enzimaticamente ativa, o complexo de quimase deve ser liberado de tais grânulos em situações onde há danos vasculares (Fyhrquist et al., 2008).

Dois tipos de receptores da ANG II foram descritos até o momento: AT1 e AT2, ambos pertencentes à família de receptores acoplados à proteína G. Sabe-se que a maioria das ações da ANG II no indivíduo adulto são deflagradas via receptor AT1. No entanto, o receptor AT2, embora pouco encontrado em tecidos adultos, é altamente expresso no período fetal, sendo crítico durante essa fase do desenvolvimento. As ações decorrentes da ligação da ANG II aos receptores AT2, já bem descritas na literatura, referem-se à inibição do crescimento celular, aumento da apoptose, liberação de óxido nítrico (NO) e vasodilatação, além do envolvimento no desenvolvimento dos tecidos fetais (Fyhrquist et al., 2008; Irani et al., 2008).

Em adição à visão clássica do SRA, a presença de um ou mais RNAs mensageiros (RNAm) dos componentes do SRA (angiotensinogênio, renina, enzima

conversora e receptores de ANG II) em vários tecidos do organismo, como rins, coração, pulmão, vasos, cérebro e placenta dão suporte à existência do que hoje se preconiza como SRA local (Griendling et al., 1993). Assim, além da presença destes componentes localmente, alguns trabalhos da literatura têm mostrado que diferentes fatores hormonais podem influenciar diretamente os níveis de RNAm destes componentes (Barreto-Chaves et al., 2001; Banday et al., 2005), e provavelmente influenciar na produção local de ANG II. Desta forma, a tendência hoje é aceitar que os componentes circulantes possam ser absorvidos pelos tecidos, mas que compartimentos destes tecidos tenham também capacidade para gerar ANG II com concentrações de substrato e cinéticas diferentes e ainda desconhecidas, de maneira independente do SRA circulante (Dzau, 1988). Além disso, a descrição recente de alguns estudos mostrando a existência de um SRA intracelular, faz do SRA não somente um sistema endócrino, mas também parácrino e intrácrino (Fyhrquist et al., 2008).

Sistema Renina -Angiotensina Útero- Placentário

A placenta é um órgão altamente especializado, cuja função primária é a de facilitar a passagem de nutrientes, gases e a troca de produtos entre o sangue materno e fetal. Dentre tais produtos podemos citar os componentes do SRA que já têm sido encontrados em muitos tecidos diferentes, incluindo a placenta (Poisner, 1998).

Em humanos, a renina está presente em todas as partes da unidade úteroplacentário com maiores concentrações nas membranas fetais (córion e amnion) e
decídua (Nielsen et al., 2000). A pró-renina (precursor da renina ativa) é a principal
forma de renina útero-placentária. Altas concentrações de angiotensinogênio foram
encontradas em homogenatos de placenta, amnion, córion e endométrio de
humanos (Nielsen et al., 2000). Entretanto, a presença de RNAm de
angiotensinogênio foi encontrada apenas na placenta e decídua de humanos. Assim,
acredita-se que pode haver seqüestro de angiotensinogênio da circulação fetal ou
maternal, sendo facilitada por suas altas concentrações durante a gravidez.

Altas concentrações ativas de ECA são encontradas no útero de humanos, placenta e membranas fetais (Nielsen et al., 2000). Sabe-se ainda que a atividade de tal enzima aumenta na placenta humana durante o curso da gravidez, enquanto que a expressão do RNAm da ECA, após uma elevação inicial, sofre um decréscimo

próximo ao nascimento. Assim, a unidade útero-placentária possui todos os componentes do SRA necessários para a geração de ANG I e ANG II. Além disso, o útero também contém catepsina D e quimase, indicando que vias alternativas para a geração de ANG II possam existir independentemente da renina e da ECA (Nielsen et al., 2000).

Com relação aos receptores AT1 e AT2, estes já foram identificados na placenta e nas membranas fetais de humanos, coelhos, ratos e vacas. O receptor AT1 é o predominantemente encontrado na placenta de humanos, embora o receptor do tipo AT2 também já tenha sido identificado nesse órgão, mas em pequenas quantidades. A expressão gênica e protéica de tal receptor aumenta a partir do primeiro trimestre e alcança os níveis mais altos nas proximidades do parto (Nielsen et al., 2000). No endométrio humano, o receptor AT2 é o predominante (Ahmed et al., 1995; Saridogan et al., 1996), sendo que sua expressão gênica e protéica é regulada negativamente durante a gravidez, possivelmente pela ação dos esteróides sexuais (De Gasparo et al., 1994; Mancina et al., 1996; Matsumoto et al., 1996; Cox et al., 1993).

Múltiplos efeitos da ANG II na unidade útero-placentária já foram descritos até o momento, e há evidências de complexas interações do SRA com outros importantes sistemas regulatórios locais envolvidos no processo de placentação. Dessa forma, o principal papel fisiológico do SRA placentário é o de promover uma fina modulação no controle da homeostasia tecidual, sendo que, perturbações nessas interações podem levar então a consequentes patologias na prole (Nielsen et al., 2000).

Sistema Renina-Angiotensina durante o desenvolvimento fetal

As respostas fisiológicas geradas pela ligação da ANG II aos seus receptores, principalmente do tipo AT1, já são bem caracterizadas em adultos. Entretanto, há menos informações sobre a fisiologia do SRA no desenvolvimento fetal, ainda que todos os componentes de tal sistema sejam precocemente detectados e ativos durante essa fase do desenvolvimento (Harris et al., 1997; Tufro-Mcreddie et al., 1993).

Com relação à renina, esta atinge seus níveis mais elevados durante o período fetal, quando comparados àqueles observados durante qualquer outro

período da vida. Tal evento pode ser resultado tanto do aumento propriamente dito de sua síntese e secreção, como também da diminuição de sua degradação e/ou menor distribuição. Neste sentido, muitos estudos já demonstraram aumento da meia-vida da renina precocemente no desenvolvimento fetal (Harris et al., 1997; Hackenthal et al., 1990).

Durante essa fase, a ANG II, um dos principais peptídeos efetores desse sistema, estimula a expressão de fatores de crescimento e de proto-oncogenes relacionados ao crescimento e/ou desenvolvimento do embrião (Naftilan et al., 1990; Raizada et al., 1993).

A abundância e a larga distribuição dos receptores de ANG II (AT1 e AT2) nos tecidos fetais, muitos deles em sítios nos quais se encontram completamente ausentes no indivíduo adulto, como pele, músculo esquelético e tecidos mesenquimais, denotam a importância crítica que esse sistema apresenta durante a organogênese (Zemel et al., 1989; Robillard et al., 1994). Além disso, paralelamente à vasta distribuição dos componentes do SRA, o fato das concentrações plasmáticas de ANG II diferirem tão significativamente entre mãe e feto ao longo do período embriológico (Wilkes et al., 1985), apontam para a formação da ANG II em um ou mais sítios fetais, como ocorre com o compartimento placentário, dando outra dimensão à importância do sistema renina-angiotensina local.

Sistema Renina-Angiotensina e Hormônio Tiroideano

O papel e a importância dos hormônios na regulação do crescimento fetal e no desenvolvimento de tecidos já estão bem estabelecidos na literatura. A ablação de glândulas endócrinas dos fetos, ou ainda a administração de hormônios na prole ou na mãe, mostraram que os hormônios afetam o crescimento e a diferenciação *in utero* (Fowden, 1995; Efstratiadis, 1998). Além disso, sabe-se que os hormônios podem alterar o crescimento fetal de maneira direta, através da modulação de genes, ou ainda indiretamente, através de mudanças no crescimento placentário, metabolismo fetal e/ou na produção de fatores de crescimento e outros hormônios pelo tecido feto-placentário (Fowden et al., 2001; Fowden et al., 2005).

Nessa linha, os hormônios tiroideanos (HTs) têm papel fundamental durante o desenvolvimento de diferentes tecidos e órgãos fetais, podendo agir diretamente nos tecidos placentários modificando o metabolismo, diferenciação e desenvolvimento.

Assim, sabe-se que a glândula tireóide surge, em ratos, por volta do 9° dia de gestação (Fisher et al. 1981), secreta dois principais produtos hormonais: T4 ou tiroxina e T3 ou triiodotironina, sendo este último considerado como a forma ativa do hormônio, uma vez que apresenta atividade biológica no mínimo cinco vezes maior que a do T4. A maior parte do T3 circulante é resultante da ação de enzimas – desiodades - sobre o T4, conforme ratificado por Nunes (2003), sendo estas, portanto, enzimas críticas para os efeitos biológicos mediados pelos HTs. Neste sentido, três isoformas de enzimas desiodases já foram descritas, D1, D2 e D3 (desiodases do tipo I, II e III, respectivamente). A D1 é responsável pela conversão de T4 a T3, T4 a T3 reverso (T3r) e T3 a T2. A D2, por sua vez, converte majoritariamente T4 a T3, além de T3r a T2. Por fim, a D3 é a principal inativadora dos hormônios tiroideanos, uma vez que converte T4 a T3r e T3 a T2 (Bianco et al., 2002) (Figura 1).

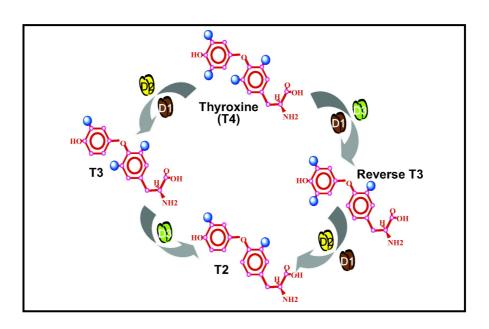


Figura 1: Esquema representativo da desiodação promovida pelas enzimas D1, D2 e D3 e seus respectivos substratos.

FONTE: Gereben et al.(2008).

Classicamente, a placenta humana foi considerada impermeável ao hormônio tiroideano de origem materna (Steele et al., 1972; Ballard, 1986). Entretanto, evidências em *ex vivo* indicam que tanto o T3 como o T4 são transportados da mãe para o feto. Neste sentido, Vulsma e colaboradores, ao final dos anos 80, publicaram a evidência mais conclusiva a respeito do transporte de hormônio tiroideano materno-fetal, uma vez que detectaram a presença de T4 circulante em fetos

atiroideos (Chan et al., 2009). Sabe-se que, tanto em ratos como em humanos, a mãe fornece todo o hormônio necessário antes do início da função tiroideana fetal. Desta forma, os HTs encontrados na placenta, membranas, cavidades e tecidos embrionários jovens são de origem materna (Obregon et al., 1978; Morreale de Escobar et al., 1985, 1993).

Como já citado anteriormente, a placenta humana parece ser bastante sensível a alterações hormonais, o que não é exclusivo para tal órgão, mas, ao mesmo tempo, pode ser determinante ao desenvolvimento normal do feto. Tanto D2 como D3 são expressas na placenta humana, sendo a última o subtipo predominante, com nível de atividade aproximadamente 200 vezes maior que a de D2 (Koopdonk-Kool et al., 1996).

Basicamente, na gestação em humanos, tanto T3 como T4 maternos ultrapassam a membrana apical (face materna) e a membrana basolateral (face fetal) do sincíciotrofoblasto (parte materna da placenta) e/ou a membrana plasmática do citotrofoblasto (parte fetal da placenta). Portanto, durante este percurso, tais hormônios podem ou não sofrer a ação das desiodases (localizadas no citoplasma celular) e, finalmente, alcançar a circulação fetal através dos transportadores de HT. (Figura 2).

De modo geral, apesar da grande importância dos hormônios tiroideanos durante o desenvolvimento fetal como um todo, é no sistema nervoso central (SNC) que se concentra o maior número de estudos descritos na literatura, em decorrência das numerosas evidências de cretinismo observado nessas circunstâncias (Morreale De Escobar et al., 2000). No entanto, tanto concentrações insuficientes de T3 como também a exposição prematura do embrião a elevados níveis de hormônio tiroideano podem ser deletérias aos diferentes sistemas, resultando em desenvolvimento anormal e, até mesmo, em morte (Morreale De Escobar et al., 2000).

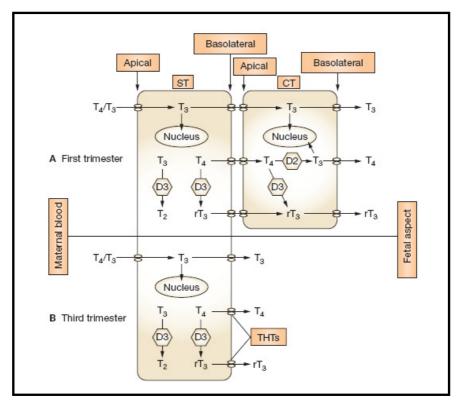


Figura 2: Esquema representativo do transporte de hormônios tiroideanos (T3, T4 e T3 reverso - rT3) pela placenta durante o primeiro e terceiro trimestre de gestação em humanos. ST, sinciciotrofoblasto (parte materna da placenta); CT, citotrofoblasto (parte fetal da placenta); THT, transportadores de hormônios tiroideanos. FONTE: Chan et al.(2009).

hipertiroidismo Sabe-se ainda que gestacional representado 0 principalmente pela Doença de Graves, uma doença autoimune, caracterizada pela produção de anticorpos (TRAb). Estes, ao se ligarem ao receptor de hormônio tireotrófico (TSH), passam a ativá-lo, o que resulta na indução do crescimento e da função da glândula tiróide, a qual passa a produzir quantidades maiores de hormônios tiroideanos (Andrade et al., 2001). Esta doença, mesmo não sendo muito frequente na população mundial (0,2%), necessita de uma intervenção multidisciplinar, uma vez que seu tratamento pode levar ao mesmo tempo a complicações maternas, fetais ou ainda neonatais (Rodien et al., 2005). Assim, tão logo seja detectada na mãe, deve-se iniciar imediatamente o tratamento, uma vez que o estado tireotóxico pode desencadear rapidamente alterações maternas e fetais das mais diversas, como taquicardia, insuficiência cardíaca, retardo no crescimento, mobilidade fetal aumentada e maturação óssea acelerada (Radetti et al., 2002).

Alguns trabalhos de nosso grupo têm mostrado que componentes do SRA são significativamente alterados em corações de ratos Wistar adultos, quando em situações de aumento (Anjos-Ramos et al., 2006; Diniz et al., 2007; Carneiro-Ramos et al., 2010) ou diminuição (Carneiro-Ramos et al., 2007) dos níveis plasmáticos dos hormônios tiroideanos. Estas alterações, na maioria das vezes, são acompanhadas por mudanças que afetam desde o aspecto estrutural do tecido cardíaco (Hu et al., 2005; Carneiro-Ramos et al., 2006) como funcionalmente, modificando, por exemplo, parâmetros hemodinâmicos (Hu et al., 2003). Ainda, corroborando com esta interação entre SRA e hormônios tiroideanos, Kobori e colaboradores demonstraram que o SRA local possui um papel primário no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca no hipertiroidismo, a qual ocorre independentemente da ação do sistema nervoso simpático (Kobori et al., 1997).

Com base nos dados apresentados e levando ainda em consideração a interação existente desses dois sistemas hormonais (SRA e hormônios tiroideanos) na modulação da atividade cardiovascular no adulto, a qual vem sendo amplamente estudada pelo nosso grupo, torna-se clara a necessidade e a importância do conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos na modulação dos componentes do SRA em situações de hipertiroidismo, durante o período gestacional.

Conclusões

O presente estudo permite-nos, até este momento, concluir que:

- o hipertiroidismo gestacional é capaz de promover aumento do peso corpóreo dos fetos em ED18, ED20 e ND1, com diminuição da razão peso da placenta/peso corpóreo apenas em ED20;
- a prole de mães submetidas ao hipertiroidismo gestacional apresenta hipertrofia cardíaca, renal e pulmonar em ED20 e ND1;
- o hipertiroidismo gestacional é capaz de promover a diminuição da atividade da ECA no tecido cardíaco de fetos em todos os períodos avaliados;
- embora haja diminuição da atividade da ECA no coração de fetos provenientes de ratas hipertiroideas em todos os períodos avaliados as expressões protéicas de Ang II não são moduladas neste mesmo tecido.
- os níveis protéicos de AT1 e AT2 estão significativamente aumentados em ED18, enquanto que o AT1 está diminuído em ND1.

Referências*1

Ahmed A, Li XF,Gregory J, et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high-affinity angiotensin II binding site. J Clin Invest. 1995;96:848-57.

Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do Hipertireoidismo da Doença de Graves. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001 Dez;45(6):609-18.

Anjos-Ramos L, Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, et al. Early cardiac hypertrophy induced by thyroxine is accompanied by an increase in VEGF-A expression but not by an increase in capillary density. Virchows Arch. 2006;448(4):472-9.

Araujo AS, Enzveiler AT, Schenkel P, Fernandes TR, Ribeiro MF, Partata WA, Llesuy S, Belló-Klein A. Oxidative stress activates insulin-like growth factor I receptor protein expression, mediating cardiac hypertrophy induced by thyroxine. Mol Cell Biochem. 2007 Sep;303(1-2):89-95.

Araujo AS, Ribeiro MF, Enzveiler A, Schenkel P, Fernandes TR, Partata WA, Irigoyen MC, Llesuy S, Belló-Klein A. Myocardial antioxidant enzyme activities and concentration and glutathione metabolism in experimental hyperthyroidism. Mol Cell Endocrinol. 2006 Apr;249(1-2):133-9.

Araujo ASR, Schenkel P, Enzveiler AT, Fernandes TR, Partata WA, Llesuy, S, Ribeiro, MFM, Khaper N, Singal PK and Belló-Klein A. The role of redox signaling in cardiac hypertrophy induced by experimental hyperthyroidism. Journal of Molecular Endocrinology. 2008;41:423-30.

Archavachotikul K, Ciccone TJ, Chinoy MR, Nielsen HC, Volpe MV. Thyroid hormone affects embryonic mouse lung branching morphogenesis and cellular differentiation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002 Mar;282(3):L359-69.

Balcells E, Meng QC, Johnson WH Jr, Oparil S, Dell'Italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. Am J Physiol. 1997 Oct;273(4 Pt 2):H1769-74.

Ballard PL. Hormones and lung maturation. Monogr Endocrinol. 1986;28:1-354.

^{*}De acordo com: International. Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. Available from: http://www.icmje.org [2007 May 22]....

Banday AA, Siddiqui AH, Menezes MM, et al. Insulin treatment enhances AT1 receptor function in OK cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288(6):F1213-9.

Barker DJ. Fetal programming and public health. In: O'brien Shaughn PM, Wheeler T and Barker DJP. Fetal Programming – Influences on Development and Disease in Later Life. Londres: RCOG Press; 1999. p.3-11.

Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ. 1989 Mar 4;298(6673):564-7.

Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. BMJ. 1990 Aug 4;301(6746):259-62.

Barreto-Chaves ML, Aneas I,Krieger JE. Glucocorticoid regulation of angiotensin-converting enzyme in primary culture of adult cardiac fibroblasts. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;280(1): R25-32.

Basset A, Blanc J, Messas E, Hagège A, Elghozi JL. Renin-angiotensin system contribution to cardiac hypertrophy in experimental hyperthyroidism: an echocardiographic study. J Cardiovasc Pharmacol. 2001 Feb;37(2):163-72.

Battista MC, Oligny LL, St-Louis J, Brochu M. Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Jul;283(1):E124-31.

Bernardi MM. Exposição aos medicamentos durante o período perinatal. In: Spinosa HS, Górnik SL, Bernardi MM. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev. 2002 Feb; 23(1):38-89.

Bradley SE, Stephan F, Coelho JB, Reville P. The thyroid and the kidney. Kidney International.1974;6:346–65.

Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Almeida J, et al. Cardiac angiotensin II type I and type II receptors are increased in rats submitted to experimental hypothyroidism. J Physiol. 2007;583(1):213-23.

Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Nadu AP, Almeida J, Vieira RL, Santos RA, Barreto-Chaves ML. Blockage of angiotensin II type 2 receptor prevents thyroxine-mediated cardiac hypertrophy by blocking Akt activation. Basic Res Cardiol. 2010 May;105(3):325-35.

Carneiro-Ramos MS, Silva V B, Santos RAS, et al. Tissue-specific modulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) in hyperthyroidism. Peptides. 2006 Nov;27(11):2942-9.

Chan, SY, Vasilopoulou E,Kilby MD The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009;5(1):45-54.

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000 Mar;35(3):569-82.

Cooke PS, Zhao Y-D, Bunick D. Triiodothyronine inhibits proliferation and stimulates differentiation of cultured neonatal Sertoli cells: possible mechanism for increased adult testis weight and sperm production induced by neonatal goitrogen treatment. Biol Reprod. 1994;51:1000–5.

Corvol P, Schutz S, Gasc JM, et al. Early expression of all components of the reninangiotensin system in human development. Adv Nephrol Necker Hosp. 1998; 28:195-212.

Cox BE, Ipson MA, Shaul PW, et al. Myometrial angiotensin II receptor subtypes change during ovine pregnancy. J Clin Invest. 1993;92(5):2240-8.

De Gasparo M, Whitebread S, Kalenga MK, et al. Down regulation of the angiotensin II receptor subtype AT2 in human myometrium during pregnancy. Regul Pept. 1994;53(1):39-45.

Diniz GP, Carneiro-Ramos MS, Barreto-Chaves MLM. Angiotensin type 1 (AT1) and type 2 (AT2) receptors mediate the increase in TGF-beta1 in thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy. Pflugers Arch. 2007;454(1):75-81.

Diniz GP, Carneiro-Ramos MS, Barreto-Chaves ML. Angiotensin type 1 receptor mediates thyroid hormone-induced cardiomyocyte hypertrophy through the Akt/GSK-3beta/mTOR signaling pathway. Basic Res Cardiol. 2009 Nov;104(6):653-67.

Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. Circulation. 1988;77(6 Pt 2):I4-13.

Efstratiadis A. Genetics of mouse growth. Int J Dev Biol. 1998;42(7):955-76.

Evans IM, Pickard MR, Sinha AK, Leonard AJ, Sampson DC, Ekins RP. Influence of maternal hyperthyroidism in the rat on the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in fetal brain. J Endocrinol. 2002 Dec;175(3):597-604.

Fisher, D. A. & A. H. Klein Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. N Engl J Med. 1981 304(12): 702-12.

Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. Reprod Fertil Dev. 1995;7(3):351-63.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. Early Hum Dev. 2005 Sep;81(9):723-34.

Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. Br Med Bull. 2001;60:123-42.

Fu ML, Schulze W, Wallukat G, Elies R, Eftekhari P, Hjalmarson A, Hoebeke J. Immunohistochemical localization of angiotensin II receptors (AT1) in the heart with anti-peptide antibodies showing a positive chronotropic effect. Receptors Channels. 1998;6(2):99-111.]

Fyhrquist F e Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. J Intern Med. 2008; 264(3):224-36.

Galton VA, Martinez E, Hernandez A, St Germain EA, Bates JM, St Germain DL. Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase. J Clin Invest. 1999 Apr;103(7):979-87.

Garcia del Rio C, Moreno MR, Osuna A, de Dios Luna J, Garcia-Estan J, Vargas F. Role of the renin–angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. European Journal of Endocrinology 1997;136:656–60.

Gaultier C. Physiology and physiopathology in the development and maturation of the antenatal lung. Rev Mal Respir. 1988;5(3):213-22.

Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. Circ Res. 1988 Apr;62(4):749-56.

Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeöld A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. Endocr Rev. 2008 Dec;29(7):898-938.

Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. J. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. Clin Endocrinol Metab. 1990 Aug;71(2):276-87.

Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the reninangiotensin system. Circulation. 1993; 87(6):1816-28.

Gondo M, Maruta H, Arakawa K. Direct formation of angiotensin II without renin or converting enzyme in the ischemic dog heart. Jpn Heart J. 1989 Mar;30(2):219-29.

Hackenthal E, Paul M, et al. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. Physiol Rev. 1990;70(4):1067-116.

Harris JM e Gomez RA. Renin-angiotensin system genes in kidney development. Microsc Res Tech. 1997;39(3):211-21.

Heron MI, Rakusan K. Short- and long-term effects of neonatal hypo- and hyperthyroidism on coronary arterioles in rat. Am J Physiol. 1996 Nov;271(5 Pt 2):H1746-54.

Hu LW, Benvenuti LA, et al. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003;285(6):R1473-80.

Hu LW, Liberti EA, et al. Myocardial ultrastructure in cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone--an acute study in rats. Virchows Arch. 2005;446(3):265-9.

Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):503-15.

Irani RA e Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. Placenta. 2009; 29(9):763-71.

Ito H, Wang J, Strandhoy JW, Rose JC. Importance of the renal nerves for basal and stimulated renin mRNA levels in fetal and adult ovine kidneys. J Soc Gynecol Investig. 2001 Nov-Dec;8(6):327-33.

Kahaly GJ e Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev. 2005; 26(5):704-28.

Kim B. Thyroid Hormone as a Determinant of Energy Expenditure and the Basal Metabolic Rate. Thyroid. Feb 2008; 18(2):141-44.

Klein I 1990 Thyroid hormone and the cardiovascular system. American Journal of Medicine 88 631–637.

Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy. J Endocrinol. 1999 Jan;160(1):43-7.

Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. J Endocrinol. 1998 Oct;159(1):9-14.

Kobori H, Ichihara A, Suzuki H. Role of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy induced in rats by hyperthyroidism. Am J Physiol. 1997;273(2 Pt 2):H593-9.

Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, Ris-Stalpers C, Kok JH, Vulsma T, Boer K, Visser TJ. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Jun;81(6):2154-8.

Ladenson PW, Kieffer JD, Farwell AP, Ridgway EC. Modulation of myocardial L-triiodothyronine receptors in normal, hypothyroid, and hyperthyroid rats. Metabolism. 1986 Jan;35(1):5-12.

Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA, Seckl JR. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. Placenta. 1996 Mar-Apr;17(2-3):169-72.

Law CM, Barker DJ, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. Arch Dis Child. 1991 Nov;66(11):1291-5.

Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, et al.Reduce fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-1929. BMJ. 1998; 317:241-5,

Majumdar S, Dasgupta H, Bhattacharya A. A study of placenta in normal and hypertensive pregnancies. J. Anat. Soc. 2005; 54 (2):1-9.

Mancina R, Susini T, Renzetti A, et al. Sex steroid modulation of AT2 receptors in human myometrium. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(5):1753-7.

Martos Velasco J. Primary pulmonary hypertension associated with hyperthyroidism. Aten Primaria. 1992 Mar;9(3):163-4.

Marvisi M, Brianti M, Marani G, Del Borello R, Bortesi ML, Guariglia A. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. Respir Med. 2002 Apr; 96(4):215-20.

Massaro D, Massaro GD. Invited Review: pulmonary alveoli: formation, the "call for oxygen," and other regulators. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002 Mar; 282(3):L345-58.

Matsumoto T, Sagawa N, Mukoyama M, et al. Type 2 angiotensin II receptor is expressed in human myometrium and uterine leiomyoma and is down-regulated during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(12):4366-72.

Moore VM, Miller AG, Boulton TJ, Cockington RA, Craig IH, Magarey AM, Robinson JS. Placental weight, birth measurements, and blood pressure at age 8 years. Arch Dis Child. 1996 Jun;74(6):538-41.

Morreale De Escobar G, Obregon MJ, Del Rey FE. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):3975-87.

Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxin. Am J Clin Nutr. 1993 Feb;57(2 Suppl):280S-285S.

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 Nov;117(5):1890-900.

Naftilan AJ, Gilliland GK, Eldridge CS, et al. Induction of the proto-oncogene c-jun by angiotensin II. Mol Cell Biol. 1990;10(10):5536-40.

Nakamura RM, Miyada DS, Cockett AT, Moyer DL. Thyroid and pituitary gland activity during compensatory renal hypertrophy. Experientia 1964;20:694–6.

Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by (131)I treatment. Chest. 1999 Nov;116(5):1483-5.

Nielsen AH, Schauser KH, et al. Current topic: the uteroplacental renin-angiotensin system. Placenta. 2000;21(5-6):468-77.

Nunes MT. Homônios Tiroideanos: Mecanismo de Ação e Importância Biológica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(6):639-43.

Obregon MJ, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Concentrations of triiodo-L-thyronine in the plasma and tissues of normal rats, as determined by radioimmunoassay: comparison with results obtained by an isotopic equilibrium technique. Endocrinology. 1978 Dec;103(6):2145-53.

Oden J, Cheifetz IM. Neonatal thyrotoxicosis and persistent pulmonary hypertension necessitating extracorporeal life support. Pediatrics. 2005 Jan;115(1):e105-8.

Poisner AM. The human placental renin-angiotensin system. Front Neuroendocrinol. 1998;19(3):232-52.

Radetti G, Zavallone A, Gentilli L, et al. Foetal and neonatal thyroid disorders. Minerva Pediatr. 2002;54(5):383-400.

Raizada MK, Rydzewski B, Lu D, et al. Angiotensin II type 1 receptor-mediated stimulation of c-fos gene expression in astroglial cultures. Am J Physiol. 1993;265(4 Pt 1):C1046-9.

Robillard JE, Schutte BC, Page WV, et al. Ontogenic changes and regulation of renal angiotensin II type 1 receptor gene expression during fetal and newborn life. Pediatr Res. 1994;36(6):755-62.

Rodien P, Coutant R, Vasseur C, et al. Thyroid dysfunction and pregnancy. Rev Prat. 2005;55(2):174-9.

Rosato RR, Gimenez MS, Jahn GA. Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat. Acta Endocrinol (Copenh). 1992 Dec;127(6):547-54.

Rosenkranz S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. Cardiovasc Res. 2004 Aug 15;63(3):423-32.

Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II--induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. Circ Res. 1993 Sep;73(3):413-23.

Saridogan E, Djahanbakhch O, Puddefoot JR, et al. Type 1 angiotensin II receptors in human endometrium. Mol Hum Reprod 1996;2(9):659-64.

Schorb W, Booz GW, Dostal DE, Conrad KM, Chang KC, Baker KM. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts. Circ Res. 1993 Jun;72(6):1245-54.

Schwartz HL. Effect of thyroid hormone on growth and development. In: Oppenheimer JH, Samuels HH. Molecular basis of thyroid hormone action. New York: Academis Press; Ano. p. 413-44.

Shafrir E, Barash V, Zederman R, Kissilevitz R, Diamant YZ. Modulation of fetal and placental metabolic pathways in response to maternal thyroid and glucocorticoid hormone excess. Isr J Med Sci. 1994 Jan;30(1):32-41.

Shirani J, Barron MM, Pierre-Louis ML, Roberts WC. Congestive heart failure, dilated cardiac ventricles, and sudden death in hyperthyroidism.). Am J Cardiol. 1993 Aug 1;72(3):365-8.

Silva JE. Thyroid Hormone Control of Thermogenesis and Energy Balance. Thyroid. 1995;5(6):481-92

Spencer GSG e Robinson GM. Stimulation of placental, fetal and neonatal growth by thyroxine administration to pregnat rats. J Endocrinol. 1993 Nov;139(2):275-9.

Steele RE e Wekstein DR. Influence of thyroid hormone on homeothermic development of the rat. Am J Physiol. 1972;222(6):1528-33.

Taylor SJ, Whincup PH, Cook DG, Papacosta O, Walker M. Size at birth and blood pressure: cross sectional study in 8-11 year old children. BMJ. 1997 Feb 15;314(7079):475-80.

Tufro-Mcreddie A e Gomez RA. Ontogeny of the renin-angiotensin system. Semin Nephrol. 1993;13(6):519-30.

Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. Circ Res. 1990 Apr;66(4):883-90.

Varas SM, Muñoz EM, Hapon MB, Aguilera Merlo CI, Giménez MS, Jahn GA. Hyperthyroidism and production of precocious involution in the mammary glands of lactating rats. Reproduction. 2002 Nov;124(5):691-702.

Wasseem R, Mazen E, Walid SR. Hyperthyroidism: a rare cause of reversible pulmonary hypertension. Am J Med Sci. 2006 Sep;332(3):140-1.

Whincup PH. Fetal origins of cardiovascular risk:evidence from studies in children. In: O'brien Shaughn PM, Wheeler T and Barker DJP. Fetal Programming Influences on Development and Disease in Later Life. Londres: RCOG Press; 1999.

Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. BMJ. 1995 Sep 23;311(7008):773-6.

Wilkes BM, Krim E, Mento PF. Evidence for a functional renin-angiotensin system in full-term fetoplacental unit. Am J Physiol. 1985;249(4 Pt 1):E366-73.

Williams S, St George IM, Silva PA. Intrauterine growth retardation and blood pressure at age seven and eighteen. J Clin Epidemiol. 1992 Nov;45(11):1257-63.

Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Molecular aspects of mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. Mol Cell Biochem. 1996 Oct-Nov;163-164:197-201.

Zemel S, Millan MA, Aguilera G. Distribution of angiotensin II receptors and renin in the mouse fetus. Endocrinology. 1989;124(4):1774-80.

Zhou H, Morotti RA, Profitt SA, Langston C, Wert SE, Whitsett JA, Greco MA. Expression of thyroid transcription factor-1, surfactant proteins, type I cell-associated antigen, and Clara cell secretory protein in pulmonary hypoplasia. Pediatr Dev Pathol. 2001 Jul-Aug;4(4):364-71.

Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid. 1999 Jul;9(7):727-33.