

Efeitos Funcionais do Hipertireoidismo no Músculo Papilar Cardíaco de Ratos

Functional Effects of Hyperthyroidism on Cardiac Papillary Muscle in Rats

Fabricio Furtado Vieira,¹ Robson Ruiz Olivoto,¹ Priscyla Oliveira da Silva,¹ Julio Cesar Francisco,² Rosalvo Tadeu Hochmuller Fogaça¹

Laboratório de Fisiologia da Contração Muscular - Universidade Federal do Paraná¹; Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe,² Curitiba, PR - Brasil

Resumo

Fundamento: Sabe-se atualmente que o hipertireoidismo afeta o sistema cardiovascular, ocasionando uma série de alterações funcionais e moleculares. No entanto, pouco se sabe sobre a influência funcional do hipertireoidismo na regulação do cálcio citoplasmático e no trocador de sódio/cálcio (NCX) no músculo cardíaco.

Objetivos: Avaliar as alterações funcionais de músculos papilares isolados de animais com hipertireoidismo induzido.

Métodos: Ao todo, 36 ratos Wistar foram distribuídos em um grupo controle e outro grupo com hipertireoidismo induzido por injeção intraperitoneal de T3. Nos músculos papilares isolados dos animais foram medidos a força máxima de contração, a velocidade de contração (+df/dt) e relaxamento (-df/dt), o tempo de contração e relaxamento, a força de contração em diferentes concentrações de sódio extracelular, o potenciação pós-pausa (PPP) e a força de contração induzida por cafeína.

Resultados: Em animais com hipertireoidismo, observamos uma diminuição da PPP em todos os períodos de repouso ($p < 0,05$), aumento do +df/dt e -df/dt ($p < 0,001$), baixa resposta inotrópica positiva à concentração reduzida de sódio extracelular ($p < 0,001$), diminuição da força máxima de contração induzida por cafeína ($p < 0,003$) e diminuição do tempo total de contração ($p < 0,001$). A força máxima de contração não diferiu significativamente entre os grupos ($p = 0,973$).

Conclusões: Nossa hipótese é de que as alterações observadas são provavelmente resultantes de uma diminuição do conteúdo de cálcio do retículo sarcoplasmático causada por vazamento de cálcio, redução da expressão do NCX e aumento da expressão de α -MHC e SERCA2. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):542-549)

Palavras-chave: Hipertireoidismo / metabolismo; Ratos; Miocárdio; Contração Miocárdica; Hormônios Tireóideos.

Abstract

Background: Hyperthyroidism is currently recognized to affect the cardiovascular system, leading to a series of molecular and functional changes. However, little is known about the functional influence of hyperthyroidism in the regulation of cytoplasmic calcium and on the sodium/calcium exchanger (NCX) in the cardiac muscle.

Objectives: To evaluate the functional changes in papillary muscles isolated from animals with induced hyperthyroidism.

Methods: We divided 36 Wistar rats into a group of controls and another of animals with hyperthyroidism induced by intraperitoneal T3 injection. We measured in the animals' papillary muscles the maximum contraction force, speed of contraction (+df/dt) and relaxation (-df/dt), contraction and relaxation time, contraction force at different concentrations of extracellular sodium, post-rest potentiation (PRP), and contraction force induced by caffeine.

Results: In hyperthyroid animals, we observed decreased PRP at all rest times ($p < 0.05$), increased +df/dt and -df/dt ($p < 0.001$), low positive inotropic response to decreased concentration of extracellular sodium ($p < 0.001$), reduction of the maximum force in caffeine-induced contraction ($p < 0.003$), and decreased total contraction time ($p < 0.001$). The maximal contraction force did not differ significantly between groups ($p = 0.973$).

Conclusion: We hypothesize that the changes observed are likely due to a decrease in calcium content in the sarcoplasmic reticulum, caused by calcium leakage, decreased expression of NCX, and increased expression of α -MHC and SERCA2. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):542-549)

Keywords: Hyperthyroidism / metabolism; Rats; Myocardium; Myocardial Contraction; Thyroid Hormones.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fabricio Furtado Vieira •

Rua 15 de Setembro, 1491. CEP 84020-050, Ponta Grossa, PR - Brasil

E-mail: fabriciofurvi@yahoo.com.br

Artigo recebido em 27/01/16; revisado em 24/05/16; aceito em 27/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160179

Introdução

Uma função endócrina normal é essencial para a saúde cardiovascular.¹ O hipertireoidismo é um dos distúrbios endócrinos mais comuns, com uma prevalência de 1,3% nos Estados Unidos² e 0,7% (intervalo de confiança [IC] de 95% 0,2–1,1%) no Brasil.³ Essa condição é definida por um aumento nos níveis de hormônios tireoidianos (T3 e/ou T4) e supressão ou diminuição dos níveis de TSH.²

Sabe-se atualmente que os hormônios tireoidianos afetam o sistema cardiovascular. Mudanças nos níveis circulantes desses hormônios influenciam a contratilidade cardíaca e a função eletrofisiológica.⁴ Aumentos nos níveis de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo) resultam em um aumento na contratilidade cardíaca, velocidade de contração e relaxamento, débito cardíaco e frequência cardíaca.^{1,5}

Os hormônios tireoidianos regulam uma variedade de proteínas nos miócitos cardíacos (incluindo cadeias pesadas de miosina [MHC] α e β , receptores beta-adrenérgicos, SERCA2 e fosfolambam [PLB]) e podem levar à hipertrofia cardíaca.⁶⁻⁸ Essas alterações moleculares acabam por afetar o ciclo do cálcio na célula.⁹

Devido à grande importância do cálcio como uma via de sinalização na geração da despolarização de membrana, na indução da liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático (RS) e na ativação do aparato contrátil, condições fisiopatológicas que alteram o controle do cálcio no miócito são as principais causas de disfunção contrátil do músculo cardíaco e arritmias.¹⁰

No entanto, pouco se sabe sobre a influência dos hormônios tireoidianos nos eventos celulares associados com aumento e diminuição do cálcio citoplasmático no processo do acoplamento excitação-contração do músculo cardíaco.¹¹ A maioria das informações disponíveis compreende alterações na expressão gênica de proteínas envolvidas no acoplamento excitação-contração. Ainda assim, as consequências funcionais dessas proteínas no hipertireoidismo permanecem amplamente desconhecidas. Menos ainda se sabe sobre as consequências das alterações do trocador de sódio/cálcio (NCX) na função do músculo cardíaco no hipertireoidismo.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do hipertireoidismo na função cardíaca, incluindo a força cardíaca e a velocidade e o tempo de contração em músculos papilares isolados de ratos.

Métodos

O estudo incluiu 36 ratos machos Wistar com peso de 250–300 g, fornecidos pelo Biotério do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Todos os animais foram mantidos em gaiolas sob temperatura controlada e ciclos claro-escuro de 12 horas, com livre acesso à ração e água. Todos os procedimentos realizados neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA) do Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR); Certificado No. 23075.098041/2011-11.

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo controle (n = 18) e outro com hipertireoidismo

(n = 18). O hipertireoidismo foi induzido por injeções diárias intraperitoneais de T3 (15 μ g/100 g) durante 10 dias. O grupo controle recebeu injeções diárias de solução salina durante o mesmo período.^{12,13}

Após 10 dias de tratamento, os animais foram anestesiados com quetamina (50 mg/kg) e xilazina (20 mg/kg) e submetidos à toracotomia. Os corações foram removidos e colocados em solução de Ringer (pH = 7,4; 110 mM de NaCl, 4 mM KCl, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂, 10 mM Tris, 11 mM glicose). Em seguida, os corações foram pesados e fixados em uma placa de petri contendo solução de Ringer oxigenada antes da dissecação dos músculos papilares do ventrículo esquerdo.

Após a dissecação e remoção do músculo papilar, uma das extremidades do músculo foi fixada a um micromanipulador e a outra a um transdutor de força (Fort 10 WPI, Transduction Laboratories Co.), que por sua vez foi conectado a um sistema de aquisição de dados (LabChart - ADInstruments). O músculo era então estirado até o comprimento de tensão ativa máxima (L_{máx}) e mantido em uma câmara com solução salina continuamente oxigenada a 32°C.

Antes de cada experimento, uma curva de calibração foi obtida para o transdutor de força utilizando massas conhecidas. O comprimento do músculo papilar foi medido com a utilização de uma régua ocular. Os músculos papilares eram pesados ao final de cada experimento. A área da secção transversal foi calculada com a fórmula: área = massa / (comprimento x densidade), assumindo uma densidade de 1,0. Desta maneira, a força produzida pelos músculos papilares foi normalizada pela área transversal do próprio músculo. Após essas etapas, o protocolo experimental foi iniciado.

Para avaliar os efeitos da administração do hormônio tireoidiano, os animais em ambos os grupos foram expostos a dois protocolos experimentais. O primeiro protocolo envolveu várias medições da contratilidade e estimulação elétrica do músculo papilar isolado. O segundo protocolo avaliou a força de contração induzida por cafeína em músculos papilares quiescentes (não estimulados eletricamente).

Experimentos com músculo papilar estimulado eletricamente

Após os músculos papilares terem sido isolados e conectados a um transdutor de força, como descrito acima, foram estimulados eletricamente com pulsos de tensão supraliminares (10 a 15 V), com uma duração máxima de 5 milissegundos e utilização de um par de eletrodos de platina posicionados ao longo de todo o comprimento muscular. Com uso de um micromanipulador, o músculo foi estendida até o L_{máx}. A frequência de estimulação padrão foi de 0,5 Hz (condição estabilizada). As preparações foram mantidas nessas condições durante um período de estabilização de 20–30 minutos e os protocolos experimentais foram então realizados. A força resultante foi registrada por um sistema de aquisição de dados (LabChart - ADInstruments) conectado a um computador.

Os seguintes parâmetros contráteis foram analisados: força máxima isométrica desenvolvida; potenciação pós-pausa (PPP), que corresponde ao aumento na força de

contração isométrica obtida após pausas na estimulação elétrica de 1, 3, 5, 10 e 20 segundos; velocidade máxima de contração (+df/dt) e relaxamento (-df/dt); tempo de contração total; tempo até o pico de contração; tempo até o relaxamento máximo; e força máxima de contração em diferentes concentrações de sódio extracelular.

Para o protocolo PPP, a estimulação elétrica do músculo papilar foi interrompida após períodos de estabilização de 1, 3, 5, 10 e 20 segundos. A amplitude da primeira contração após o repouso foi comparada com a amplitude da força obtida antes do período de repouso. Esses dados foram analisados e expressos como valores de porcentagem de força obtidos no estado estável antes do período de repouso.

Após a estabilização em solução de Ringer contendo 110 mM de NaCl, a preparação foi colocada em câmaras com solução de Ringer contendo 90, 70 e 50 mM de NaCl. Para manter a osmolaridade e a força iônica, as soluções foram suplementadas com cloreto de lítio (LiCl) em concentrações de até 110 mM. A amplitude da contração foi analisada e expressa como porcentagem em relação aos valores de força obtidos na solução com 110 mM de NaCl.

A +df/dt e a -df/dt foram calculadas em tempo real com utilização do programa LabChart. Os dados estão expressos como força produzida por área transversal do músculo por segundo (mN/mm²/seg). O tempo para 100% da força máxima e o tempo de força de contração máxima até 100% de relaxamento estão expressos em segundos.

Avaliação da contração em músculos papilares quiescentes

A dissecação e a montagem dos músculos papilares neste experimento seguiram os mesmos protocolos descritos acima, com exceção da estimulação elétrica.

Este protocolo foi realizado em três câmaras contendo soluções diferentes. A primeira câmara continha solução de Ringer. A segunda continha solução de Ringer sem sódio ou cálcio (Ringer 0Na⁺ - 0Ca²⁺), na qual os íons sódio e cálcio foram substituídos por cloreto de lítio para manter a osmolaridade e a força iônica iguais às da solução de Ringer. A terceira câmara foi preenchida com solução de Ringer 0Na⁺ - 0Ca²⁺ e 30 mM de cafeína. De acordo com a literatura, a cafeína é um conhecido agonista dos receptores de rianodina e induz liberação de cálcio do RS em concentrações de 30 mM.¹⁴

A preparação foi inicialmente imersa em solução de Ringer durante pelo menos 30 minutos. Em seguida, foi transferida para a solução de Ringer 0Na⁺ 0Ca²⁺ e mantida por tempo

suficiente para que a força atingisse o estado estacionário (normalmente entre 5 a 10 minutos). Os músculos papilares foram então transferidos para a câmara com Ringer 0Na⁺ - 0Ca²⁺ e 30 mM de cafeína. A força de contração induzida pela cafeína foi comparada entre os grupos.

Análise estatística

Os resultados foram coletados de pelo menos seis observações em cada experimento e estão expressos como média ± erro padrão. A normalidade dos dados foi analisada com o teste de Shapiro-Wilk e os dados foram comparados com o teste *t* de Student para amostras independentes. Diferenças estatísticas entre os grupos foram consideradas quando *p* < 0,05. O programa SigmaPlot (versão 11.0) foi utilizado para a análise dos dados.

Resultados

A Tabela 1 mostra os valores de peso corporal nos dias 1 e 10 de tratamento e os valores do peso cardíaco em ambos os grupos. Após 10 dias de tratamento com o hormônio tireoidiano, os animais do grupo com hipertireoidismo mostraram uma diminuição estatisticamente significativa no peso corporal (*p* = 0,034) e aumento no peso do coração (*p* < 0,001) quando comparados aos animais do grupo controle.

Os resultados da força máxima de contração isométrica dos músculos papilares estimulados eletricamente, +df/dt, -df/dt e tempo de contração total estão mostrados na Tabela 2 e na Figura 1.

Em relação ao PPP, o grupo com hipertireoidismo teve uma redução significativa no percentual de ganho de força em todos os momentos de pausa quando comparados com o grupo controle (Figuras 2 e 3).

Variações nas porcentagens da força gerada em diferentes concentrações de sódio extracelular estão expressas com referência à força produzida em uma solução com 110 mM de sódio extracelular. Uma diferença significativa entre os grupos foi detectada apenas em concentrações de sódio extracelular de 70 mM (*p* < 0,001) e 50 mM (*p* < 0,001). Em ambos os momentos, o percentual de ganho de força no grupo com hipertireoidismo foi menor do que o observado no grupo controle (Figura 4).

Em relação à força máxima de contração (mN/mm²) induzida pela cafeína em músculos papilares quiescentes, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (*p* < 0,001). A força de contração no grupo com hipertireoidismo foi menor do que a no grupo controle (3,26 ± 0,88 mN/mm² versus 8,13 ± 1,07 mN/mm², respectivamente).

Tabela 1 – Peso dos animais no primeiro e décimo dia após o tratamento

	n	Peso dos animais (g) no 1º dia	Peso dos animais (g) no 10º dia	Peso do coração (g)
Controle	18	311 ± 10,94	336,2 ± 7,32	1,528 ± 0,036
Hipertireoidismo	18	310 ± 9,57	309,7 ± 9,51*	2,153 ± 0,074#

**p* = 0,034; #*p* < 0,001.

Tabela 2 – Parâmetros de força, velocidade e tempo de contração (n = 36)

	Controle	Hipertireoidismo	Valor de p
Força máxima de contração isométrica (mN/mm ²)	4,903 ± 0,13	4,917 ± 0,35	0,973
+df/dt (mN/mm ² /s)	69,88 ± 2,77	105,90 ± 7,31	<0,001
-df/dt (mN/mm ² /s)	51,92 ± 2,04	67,32 ± 3,59	<0,001
Tempo total de contração (s)	0,441 ± 0,00	0,350 ± 0,00	<0,001
Tempo até contração máxima (s)	0,138 ± 0,01	0,108 ± 0,01	<0,001
Tempo até relaxamento máximo (s)	0,303 ± 0,01	0,241 ± 0,01	<0,001

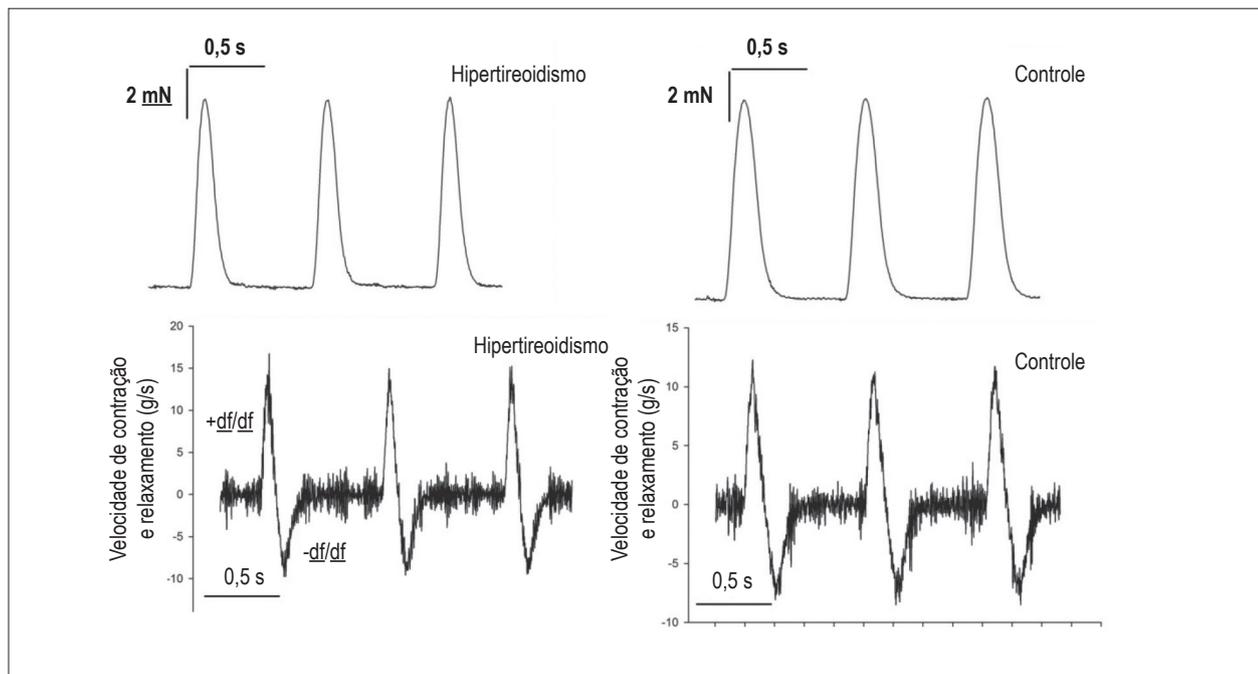


Figura 1 – Velocidade máxima de contração (+df/dt) e relaxamento (-df/dt). O grupo com hipertireoidismo (n = 18) mostrou um aumento no +df/dt e -df/dt quando comparado com o grupo controle (n = 18).

Discussão

Neste estudo, observamos que músculos papilares isolados de ratos com hipertireoidismo mostraram diminuição da PPP, aumento na +df/dt e -df/dt, redução dos tempos de contração e relaxamento total, redução da força máxima induzida pela cafeína e baixa resposta inotrópica positiva a uma baixa concentração de sódio extracelular. No entanto, nenhuma diferença foi observada na força de contração isométrica.

O aumento na +df/dt e a redução no tempo de contração podem ser explicados por um aumento na expressão de α -MHC.^{6-7,15,16} Embora as evidências sejam limitadas, uma expressão e função aumentadas dos receptores de rianodina, SERCA2 e canais de cálcio tipo L podem ter contribuído para esses resultados.^{11,17,18} Essas alterações levam a um aumento no influxo de cálcio, na taxa de liberação de cálcio pelos receptores de rianodina, na velocidade da recaptção do cálcio pela SERCA2 e na atividade da α -MHC ATPase, o

que pode explicar o aumento na +df/dt, levando em última análise a uma diminuição do tempo para atingir o pico da contração.^{15,19,20}

A razão SERCA2/PLB é um determinante importante na cinética da captação de cálcio nos miócitos cardíacos, influenciando tanto a taxa de relaxamento quanto a produção de força.²¹ Animais com hipertireoidismo mostraram um aumento da razão SERCA2/PLB devido a uma diminuição na quantidade de PLB e aumento da SERCA2.^{7,21-24} Aumentos na quantidade de PLB fosforilada em comparação com a não fosforilada também têm sido relatados.⁷ Essas mudanças, em conjunto, promovem um aumento na taxa de captação de cálcio pelo RS, causando um aumento na velocidade de relaxamento do músculo cardíaco (-df/dt) e, conseqüentemente, diminuição no tempo de relaxamento.^{21,24}

No miocárdio da maioria dos mamíferos, acredita-se que o PPP seja produzido pela liberação de uma quantidade maior

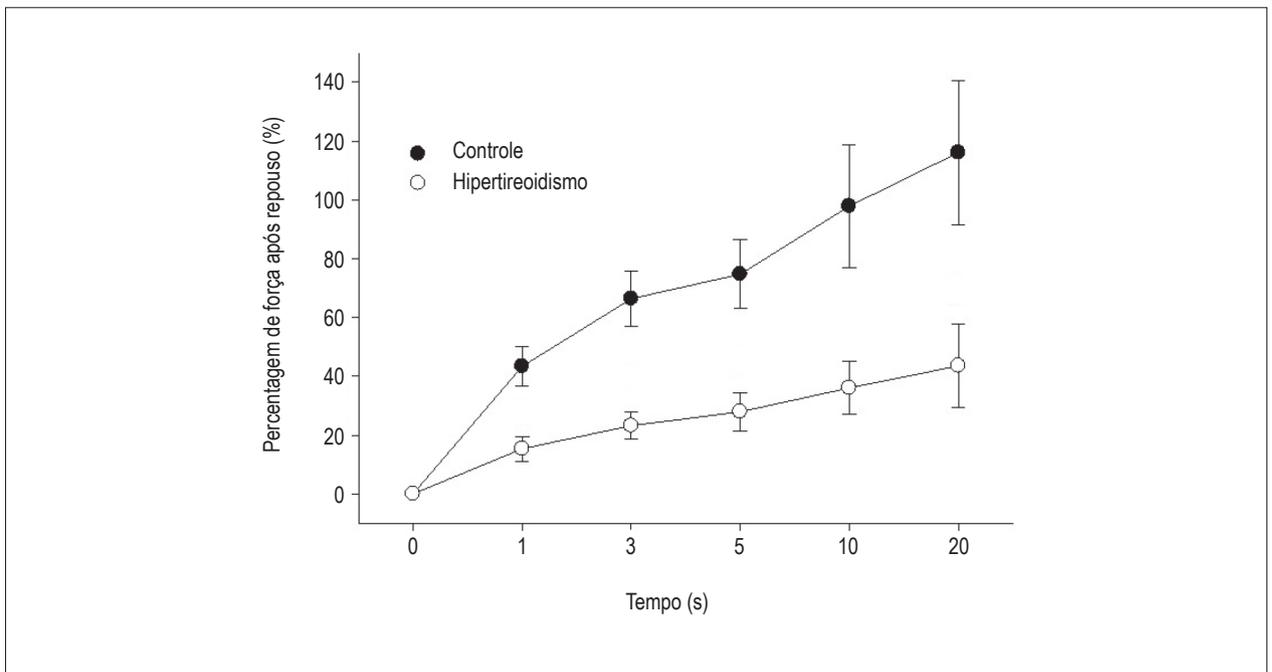


Figura 2 - Porcentagem de força após repouso. O ganho de força em todos os momentos de repouso foi significativamente menor no grupo com hipertireoidismo ($n = 18$) em comparação ao grupo controle ($n = 18$) (* $p < 0,001$, # $p < 0,05$).

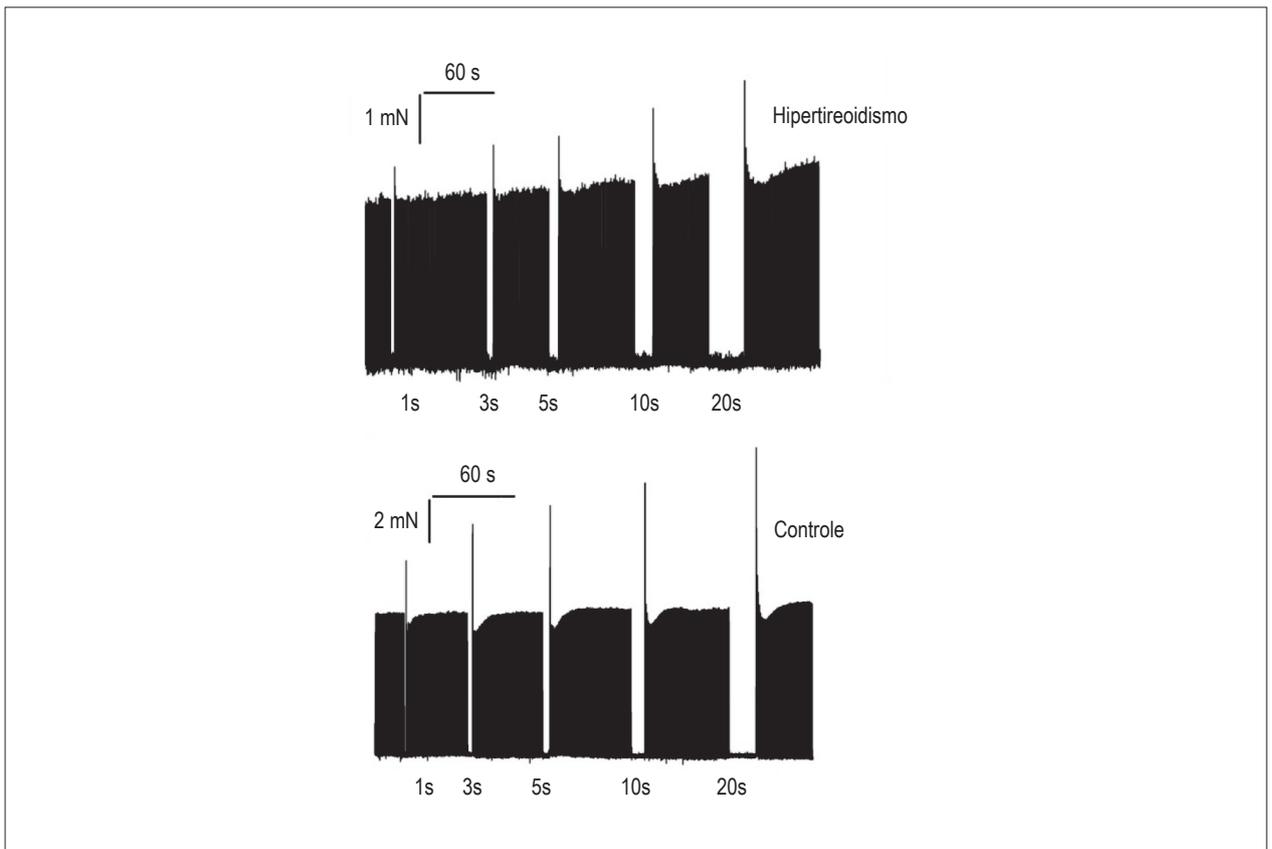


Figura 3 - Potenciação pós-pausa (PPP). O aumento da força de contração isométrica após pausas de 1, 3, 5, 10 e 20 segundos na estimulação elétrica foi menor no grupo com hipertireoidismo ($n = 18$) em comparação ao grupo controle ($n = 18$).

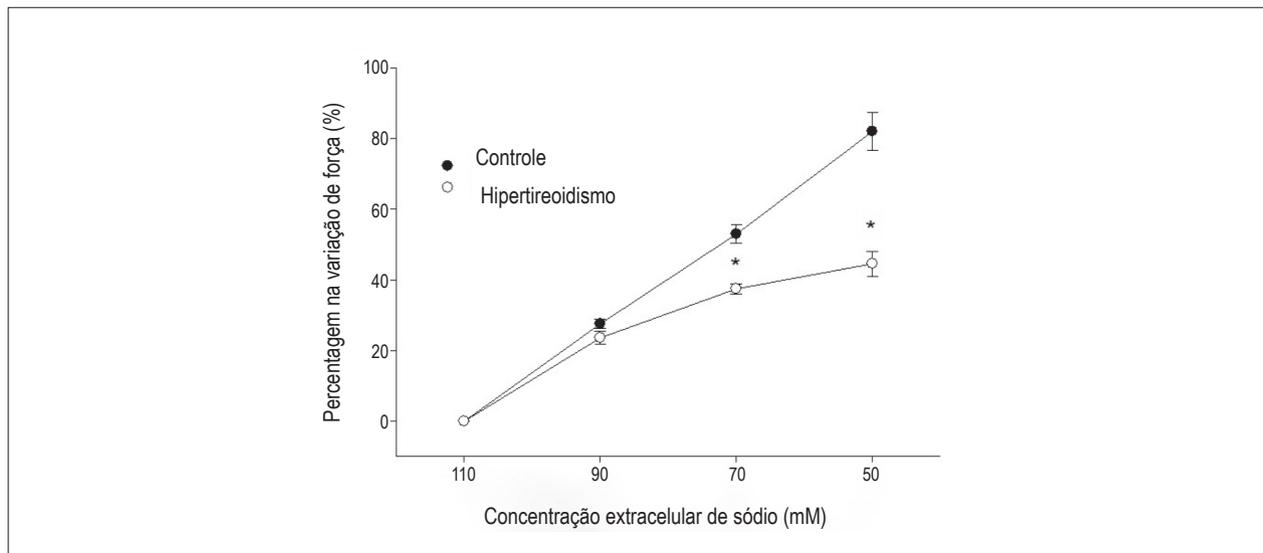


Figura 4 – Percentagem de variação na força para concentrações diferentes de sódio extracelular. O ganho de força em diferentes concentrações extracelulares de sódio foi significativamente menor no grupo com hipertireoidismo em duas condições, em concentrações extracelulares de sódio de 70 e 50 mM ($n = 36$, $*p < 0,001$).

de cálcio armazenada no RS durante o período de pausa.^{25,26} No entanto, a perda de cálcio celular durante o repouso é bem descrita nos ventrículos de coelhos, gatos e cobaias. Estes animais, portanto, não apresentam PPP, especialmente durante longos períodos de repouso. No entanto, a PPP ocorre em camundongos e é acompanhada pelo aumento do cálcio armazenado no RS.²⁶

No presente estudo, músculos papilares isolados de animais com hipertireoidismo mostraram uma redução na PPP e na força máxima induzida por cafeína, uma agonista do receptor de rianodina. A concentração de cafeína utilizada neste estudo (30 mM) é suficiente para esgotar o cálcio do RS. Esses dados sugerem que o hipertireoidismo reduz a quantidade de cálcio armazenado no RS.

Esta diminuição no conteúdo de cálcio no RS pode ser devida a três possibilidades não mutuamente excluídas: a) um aumento na expressão e/ou atividade do NCX, que no período de repouso da estimulação aumentaria a extrusão de cálcio das células, diminuindo a quantidade de cálcio disponível para captação pelo RS; b) diminuição da expressão e/ou atividade da SERCA2 e c) aumento no vazamento de cálcio do RS através dos receptores de rianodina.²⁷

Nossos resultados sobre contratilidade, juntamente com dados da literatura, nos levam a supor que a função da SERCA2 está aumentada e a do NCX está diminuída. No entanto, essas duas alterações não poderiam causar uma redução no PPP; assim, acreditamos que isso se deva ao cálcio liberado pelos receptores de rianodina do RS.

Outro fator que pode ter contribuído para a diminuição no conteúdo de cálcio no RS é a fosforilação dos receptores de rianodina pela proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII). Estudos têm mostrado que condições hipertróficas e insuficiência cardíaca, ambas comuns no hipertireoidismo, aumentam a expressão da CaMKII, favorecendo a abertura

dos receptores de rianodina que levam ao vazamento de cálcio do RS.²⁸

Ai et al.²⁷ encontraram níveis aumentados de CaMKII e fosforilação dos receptores de rianodina em animais com insuficiência cardíaca, fortalecendo a hipótese de abertura dos receptores e favorecendo o vazamento de cálcio do RS durante a diástole.^{29,30}

Song et al.³¹ induziram hipertrofia cardíaca com hormônio tireoidiano em ratos e observaram uma diminuição no conteúdo de cálcio do RS devido a um aumento no vazamento de cálcio dos receptores de rianodina. Nos animais que desenvolveram hipertrofia, esses autores observaram que a redução na liberação de cálcio durante a contração poderia ser devida a um aumento da liberação espontânea de cálcio em repouso.

Portanto, a fosforilação dos receptores de rianodina pela CaMKII aumentando a liberação espontânea de cálcio do RS na diástole poderia contribuir para a diminuição no cálcio do RS.^{27,28} No entanto, nosso modelo de hipertrofia foi induzido por hormônio tireoidiano e não fomos capazes de encontrar estudos avaliando a expressão de CaMKII neste modelo de hipertrofia.

A redução na concentração de sódio extracelular induz uma resposta inotrópica positiva. Diminuição no gradiente eletroquímico de sódio reduz ou mesmo reverte a função do NCX, levando a um aumento da concentração intracelular de cálcio e da força.^{28,32,33}

Diedrichs et al.³³ demonstraram que o músculo cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca é mais sensível à redução do sódio extracelular, exibindo um aumento maior na força contrátil quando comparado com o músculo de indivíduos normais. Segundo os autores, isso ocorre devido ao acúmulo intracelular de cálcio através do NCX, cuja expressão e função estão aumentadas na insuficiência cardíaca.

Nossos resultados mostram que a força de contração em animais com hipertireoidismo está ligeiramente aumentada quando comparada com a de controles. Isto pode ser explicado por uma função reduzida do NCX no hipertireoidismo. A expressão reduzida de NCX em animais com hipertireoidismo é bem reconhecida.^{8,9}

O ponto forte do presente estudo é a avaliação das alterações funcionais no músculo papilar isolado no hipertireoidismo. A principal limitação, que é também uma sugestão para ser explorada em outros estudos, é a falta de experimentos envolvendo biologia molecular para avaliar a expressão de proteínas de membrana que controlam o cálcio intracelular e o conteúdo de cálcio no RS.

Conclusões

Nós demonstramos neste estudo que músculos papilares isolados de animais com hipertireoidismo apresentaram uma diminuição do PPP, aumento da $+df/dt$ e $-df/dt$, baixa resposta inotrópica positiva a baixas concentrações de sódio extracelular, diminuição da produção de força máxima induzida por cafeína e diminuição do tempo para atingir o pico da contração e relaxamento máximo. A nossa hipótese é que essas alterações observadas possam ser devidas a uma diminuição no conteúdo de cálcio no RS, provavelmente

causado por um vazamento de cálcio, expressão e/ou atividade reduzida de NCX e expressão aumentada de α -MHC e SERCA2.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vieira FF, Olivoto RR, Fogaça RTH; Obtenção de dados: Vieira FF, Silva PO, Francisco JC, Fogaça RTH; Análise e interpretação dos dados: Vieira FF, Olivoto RR, Silva PO, Fogaça RTH; Análise estatística e Redação do manuscrito: Vieira FF, Fogaça RTH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vieira FF, Olivoto RR, Francisco JC, Fogaça RTH.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Fabricio Furtado Vieira pela Universidade Federal do Paraná.

Referências

1. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-9.
2. Rhee SS, Pearce EN. Update: Systemic Diseases and the Cardiovascular System (III). The endocrine system and the heart: a review. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(3):220-31.
3. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica.* 2011;27(1):155-61.
4. Klein I. Thyroid-hormone and the cardiovascular-system. *Am J Med.* 1990;88(6):631-7.
5. Carr AN, Kranias EG. Thyroid hormone regulation of calcium cycling proteins. *Thyroid.* 2002;12(6):453-7.
6. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Fail Rev.* 2010;15(2):125-32.
7. Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology.* 2000;141(6):2139-44.
8. Reed TD, Babu GJ, Ji Y, Zilberman A, Ver Heyen M, Wuytack F, et al. The expression of SR calcium transport ATPase and the Na⁺/Ca²⁺ exchanger are antithetically regulated during mouse cardiac development and in hypo/hyperthyroidism. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32(3):453-64.
9. Shenoy R, Klein I, Ojamaa K. Differential regulation of SR calcium transporters by thyroid hormone in rat atria and ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(4):H1690-6.
10. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002;415(6868):198-205.
11. Jiang M, Xu A, Tokmakejian S, Narayanan N. Thyroid hormone-induced overexpression of functional ryanodine receptors in the rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278(5):H1429-38.
12. Wolska BM, Averyhart-Fullard V, Omachi A, Stojanovic MO, Kallen RG, Solaro RJ. Changes in thyroid state affect pH_i and Na⁺ homeostasis in rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(10):2653-63.
13. Szkudlarek AC, Aldenucci B, Miyagui NI, Silva IK, Moraes RN, Ramos HE, et al. Short-term thyroid hormone excess affects the heart but does not affect adrenal activity in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(3):270-8.
14. Sekiguchi T, Shimizu H. Caffeine-induced calcium release from sarcoplasmic reticulum of a skeletal-muscle. *J Pharmacobiodyn.* 1987;10(1):55-62.
15. Machackova J, Barta J, Dhalla NS. Molecular defects in cardiac myofibrillar proteins due to thyroid hormone imbalance and diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2005;83(12):1071-91.
16. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):257-68.
17. Watanabe H, Washizuka T, Komura S, Yoshida T, Hosaka Y, Hatada K, et al. Genomic and non-genomic regulation of L-type calcium channels in rat ventricle by thyroid hormone. *Endocr Res.* 2005;31(1):59-70.
18. Kreuzberg U, Theissen P, Schicha H, Schroder F, Mehlhorn U, De Vivie ER, et al. Single-channel activity and expression of atrial L-type Ca²⁺ channels in patients with latent hyperthyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(3):H723-30.
19. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12(6):447-52.
20. Korecky B, Zak R, Schwartz K, Aschenbrenner V. Role of thyroid-hormone in regulation of isomyosin composition, contractility, and size of heterotopically isografted rat heart. *Circ Res.* 1987;60(6):824-30.
21. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res.* 1994;75(2):245-51.

Artigo Original

22. Kiss E, Brittsan AG, Edes I, Grupp IL, Grupp G, Kranias EG. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. *Circ Res.* 1998; 83(6):608-13.
23. Bhupathy P, Babu CJ, Periasamy M. Sarcolipin and phospholamban as regulators of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(5):903-11.
24. Periasamy M, Bhupathy P, Babu CJ. Regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase pump expression and its relevance to cardiac muscle physiology and pathology. *Cardiovasc Res.* 2008;77(2):265-73.
25. Pieske B, Sutterlin M, Schmidt-Schweda S, Minami K, Meyer M, Olschewski M, et al. Diminished post-rest potentiation of contractile force in human dilated cardiomyopathy: functional evidence for alterations in intracellular Ca²⁺ handling. *J Clin Invest.* 1996; 98(3):764-76.
26. Bassani RA, Bers DM. Na-Ca exchange is required for rest-decay but not for rest-potentiation of twitches in rabbit and rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;26(10):1335-47.
27. Ai X, Curran JW, Shannon TR, Bers DM, Pogwizd SM. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase modulates cardiac ryanodine receptor phosphorylation and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak in heart failure. *Circ Res.* 2005;97(12):1314-22.
28. Bers DM, Despa S. Cardiac myocytes Ca²⁺ and Na⁺ regulation in normal and failing hearts. *J Pharmacol Sci.* 2006;100(5):315-22.
29. Wehrens XH, Lehnart SE, Marks AR. Intracellular calcium release and cardiac disease. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:69-98.
30. Zalk R, Lehnart SE, Marks AR. Modulation of the ryanodine receptor and intracellular calcium. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:367-85.
31. Song LJ, Wang GL, Liu J, Qiu QY, Ou JH, Guan YY. Cellular mechanisms of reduced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ content in L-thyroxin induced rat ventricular hypertrophy. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(4):430-6.
32. Philipson KD, Nicoll DA. Sodium-calcium exchange: a molecular perspective. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:111-33.
33. Diedrichs H, Frank K, Schneider CA, Burst V, Hagemester J, Zobel C, et al. Increased functional importance of the Na, Ca-exchanger in contracting failing human myocardium but unchanged activity in isolated vesicles. *Int Heart J.* 2007; 48(6):755-66.