

Coadministração de Apelina e T4 tem Efeito Protetor nas Alterações Inotrópicas e Cronotrópicas que Ocorrem em Ratos Hipotireoideos

Co-administration of Apelin and T4 Protects Inotropic and Chronotropic Changes Occurring in Hypothyroid Rats

Zahra Akhondali, Mohammad Badavi, Mahin Dianat, Farzaneh Faraji

Physiology Research Center and Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz – Iran

Resumo

Fundamento: O sistema cardiovascular é um dos alvos mais importantes dos hormônios tireoidianos. As seguintes alterações hemodinâmicas foram observadas em pacientes com hipotireoidismo: redução da frequência cardíaca (FC) de repouso, da contratilidade miocárdica e do débito cardíaco; e aumento da pressão diastólica e da resistência vascular sistêmica. Além disso, tais pacientes apresentam alterações eletrocardiográficas, como bradicardia sinusal e baixa voltagem dos complexos (ondas P e complexos QRS).

Objetivo: Avaliar o efeito profilático da apelina nas alterações de FC e voltagem de QRS que ocorrem em ratos com hipotireoidismo induzido por propiltiouracil (PTU).

Método: Este estudo dividiu de maneira aleatória 48 ratos Wistar machos adultos, pesando 170-235 g, em seis grupos: grupo controle (CO), injeção intraperitoneal (ip) de solução salina + água potável gavagem; grupo hipotireoideo (P), PTU 0,05% em água potável; grupo A, apelina ip ($200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$); grupo PA, coadministração de PTU e apelina; grupo PT, coadministração de PTU e T4, 0.2 mg/g por dia por gavagem; e grupo PAT, coadministração de PTU, apelina e T4. Todos os experimentos foram realizados durante 28 dias consecutivos, sendo então os animais anestesiados com injeção ip de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (12 mg/kg). Utilizou-se o registro do ECG na derivação DII para calcular a FC e a voltagem do QRS.

Resultados: Houve aumento mais significativo da FC e da voltagem do QRS no grupo hipotireoideo que recebeu apelina e T4 ($201 \pm 4 \text{ bpm}$, $0,71 \pm 0,02\text{mV}$) do que no hipotireoideo ($145 \pm 9 \text{ bpm}$, $0,563 \pm 0,015 \text{ mV}$), respectivamente.

Conclusão: A coadministração de apelina e T4 mostrou efeito protetor na voltagem do QRS e FC em ratos com hipotireoidismo induzido por PTU. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):235-240)

Palavras-chave: Hipotireoidismo / sangue; Hormônios Tireóideos / sangue; Tiroxina / uso terapêutico; Cardiotônicos; Ratos.

Abstract

Background: One of the most important thyroid hormone targets is the cardiovascular system. Hemodynamic changes, such as decreased resting heart rate (HR), myocardial contractility, and cardiac output, and increased diastolic pressure and systemic vascular resistance, have been observed in hypothyroid patients. Moreover, in these patients, ECG changes include sinus bradycardia and low voltage complexes (P waves or QRS complexes).

Objective: This study aimed at evaluating the prophylactic effect of apelin on HR changes and QRS voltage that occur in propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroid rats.

Method: In this study, 48 adult male Wistar rats weighing 170-235 g were randomly divided into 6 groups: Control group (normal saline ip injection + tap water gavage); P group (PTU 0.05%, in drinking water); A group (apelin $200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$, ip); PA group [co-administration of PTU and apelin]; PT group [co-administration of PTU + T4 (0.2 mg/g per day, gavage)]; and PAT group (co-administration of PTU, apelin and T4). All experiments were performed for 28 consecutive days, and then the animals were anesthetized with an ip injection of ketamine (80 mg/kg) and xylazine (12 mg/kg). Lead II electrocardiogram was recorded to calculate HR and QRS voltage.

Results: Heart rate and QRS voltage increased more significantly in the hypothyroid group that consumed both apelin and T4 ($201 \pm 4 \text{ beat/min}$, $0.71 \pm 0.02\text{mv}$ vs. hypothyroid $145 \pm 9 \text{ beat/min}$, $0.563 \pm 0.015 \text{ mv}$; respectively).

Conclusion: The co-administration of apelin and T4 showed a protective effect on QRS voltage and HR in PTU-induced hypothyroid rats. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):235-240)

Keywords: Hypothyroidism / blood; Thyroid Hormones / blood; Thyroxine / therapeutic use; Cardiotonic Agents; Rats.

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

Correspondência: Mahin Dianat •

Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Khuzestan. Physiology Research Center and Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ahvaz

Jundishapur University of Medical Sciences. Postal Code 61335, Ahvaz – Iran

E-mail: dianat@ajums.ac.ir, dianatmah@yahoo.com

Artigo recebido em 25/11/14; revisado em 28/04/15; aceito em 30/04/15

DOI: 10.5935/abc.20150086

Introdução

Os hormônios tireoidianos são necessários à regulação da taxa metabólica¹, também exercendo efeito na função cardiovascular: uma mínima redução de seus níveis circulantes pode causar disfunção cardiovascular². Em pacientes com hipotireoidismo franco, a falta de *feedback* de tiroxina (T4) leva a níveis mais altos de TSH do que aqueles de indivíduos saudáveis; no hipotireoidismo mais brando ou subclínico, os níveis de T4 e de triiodotironina (T3) são normais, mas os de TSH são mais elevados do que os da população saudável³. Como resultado da falta dos hormônios tireoidianos, ocorrem algumas alterações estruturais e morfológicas nas células cardíacas, causando alterações nas características hemodinâmicas do coração. Identificaram-se, no hipotireoidismo, redução na frequência cardíaca (FC) de repouso, no débito cardíaco, na contratilidade cardíaca e no volume sistólico, e elevação da resistência vascular sistêmica e da pressão diastólica. Também foram observados bradicardia, pressão de pulso mais estreita, redução da voltagem e bloqueio cardíaco⁴⁻⁶. Variabilidade da frequência cardíaca e turbulência da frequência cardíaca são os critérios de função autônoma cardiovascular que se alteram em pacientes hipotireoideos^{5,7}. Um dos critérios de contratilidade cardíaca é a amplitude do QRS.

As seguintes manifestações eletrocardiográficas foram observadas em pacientes hipotireoideos: bradicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos (pequenas ondas P ou pequenos complexos QRS), intervalos PR e QT prolongados, e achatamento ou inversão das ondas T⁸. Além disso, derrame pericárdico, que pode afetar o eletrocardiograma (ECG), foi evidenciado em até 30% dos pacientes hipotireoideos⁸.

Além disso, angina e infarto miocárdico foram observados em cerca de 1% da população geral, sendo que 4% dos indivíduos com 60 anos ou mais têm prescrição de T4 de longo prazo^{9,10}.

A apelina é um ligante endógeno expresso em vários tecidos, como coração, cérebro, fígado, músculo esquelético e rim. A apelina atua através do receptor APJ, um receptor acoplado à proteína G, e apresenta semelhança com a via angiotensina II-receptor tipo 1 de angiotensina II^{11,12}. A apelina causa vasodilatação dependente do endotélio através da ativação de eNOS, e promove liberação de NO. Além disso, a apelina e o receptor APJ desempenham um papel no desenvolvimento das células cardíacas¹³. Esse ligante endógeno, que afeta as células miocárdicas, causa aumento da contração cardíaca^{14,15}. A apelina mostrou ter um efeito inotrópico no coração¹⁶.

Como a contração do músculo cardíaco está associada à voltagem do QRS, e considerando que essa voltagem e a FC estão reduzidas nos pacientes hipotireoideos, o presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito protetor da apelina nas alterações inotrópicas e cronotrópicas que ocorrem na ausência dos hormônios tireoidianos.

Métodos

Materiais

Cetamina e xilazina foram compradas de Alfas Co (Holanda). Propiltiouracil (PTU) e T4 foram obtidos com Sigma-Aldrich Co

(EUA), e apelina, de Cayman Chemical Co (EUA). O PTU foi dissolvido em água potável (0,05%), tendo a apelina, na dose de 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$, sido dissolvida em solução salina e injetada intraperitonealmente (ip). O T4 foi dissolvido primeiro em solução 0,1 normal de NaOH e, então, diluído com água potável até a concentração de 0,2 mg/g por dia.

Tratamento dos animais

Os 48 ratos machos Wistar (170-235 g) foram alojados em condições padrão (22+2°C, ciclos claro/escuro de 12 horas) com acesso livre a dieta para ratos (Pars Co. IR) e água potável. Todos os procedimentos foram realizados conforme os padrões de cuidado animal estabelecidos e aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Ciências Médicas Ahwaz Jundishapour, Ahwaz, Irã.

Os ratos foram divididos em seis grupos de oito animais cada: grupo controle; grupo hipotireoideo (P), tratado com PTU (0,05%); grupo A, tratado com apelina ip (200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$); grupo PA, coadministração de PTU e apelina; grupo PT, coadministração de PTU e T4, gavagem; e grupo PAT, coadministração de PTU, apelina e T4¹⁷⁻¹⁹. O período de tratamento em cada experimento foi de quatro semanas.

O peso corporal foi avaliado toda semana e os níveis séricos de T4 e TSH foram avaliados no final dos experimentos. Após os procedimentos, os animais foram anestesiados com injeção ip de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (12 mg/kg). A temperatura retal foi continuamente monitorada e mantida em 37-38°C, usando-se almofada aquecida e lâmpada de aquecimento. Utilizou-se o registro do ECG na derivação DII para calcular a FC e a voltagem do QRS (PowerLab, ADInstruments, Austrália) como se segue: eletrodos consistindo de agulhas calibre 26 foram inseridas subcutaneamente por 1 cm na cartilagem xifoide (eletrodo positivo), ombro direito (negativo) e ombro esquerdo (referência). Os eletrodos foram conectados a um amplificador Bioamp (ADInstruments, Austrália) e digitalizados com um conversor A/D PowerLab 8sp (ADInstruments, Austrália). Os registros digitais foram analisados com o programa Chart para Windows 7 (ADInstruments, Austrália). Os eventos foram registrados 4 K/s e filtrados para 60 Hz²⁰. O ECG foi calibrado para 25 mm/s com uma sensibilidade de 10 mm = 10 mV. Os registros do ECG foram obtidos durante cinco minutos. A voltagem do complexo QRS (em mV), para avaliar as alterações inotrópicas, foi medida manualmente como a soma das voltagens absolutas de qualquer deflexão positiva ou negativa. Todos os cálculos foram feitos com a média dos cinco complexos QRS. A FC, para avaliar as alterações cronotrópicas, foi derivada do sinal eletrocardiográfico.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando-se o programa SPSS, sendo os dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). As comparações foram feitas usando-se análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de diferença mínima significativa. Adotou-se o nível de significado estatístico de $p < 0,05$.

Resultados

Níveis séricos de TSH e T4

Nos ratos hipotireoideos, os níveis séricos de TSH subiram, enquanto os de T4 diminuíram significativamente quando comparados àqueles do grupo controle ($p < 0,01$, Tabela 1). Tais valores indicam que a indução de hipotireoidismo com PTU teve sucesso. A administração de apelina junto com PTU evitou a elevação dos níveis de TSH e T4. Além disso, níveis aumentados de T4 e reduzidos de TSH foram observados no grupo PT em comparação aos do grupo hipotireoideo ($p < 0,01$). Embora a coadministração dessas três drogas tenha evitado a elevação dos níveis de TSH e o declínio dos níveis de T4, observou-se significativa diferença em relação ao grupo controle ($p < 0,01$).

Peso corporal

Como esperado, o peso corporal no grupo controle aumentou significativamente. Entretanto, no grupo hipotireoideo, houve redução durante as quatro semanas de administração de PTU ($p < 0,01$; Tabela 2). Por outro lado, em ratos eutireoideos, a administração de apelina levou a

significativo aumento do peso corporal ($p < 0,01$). Além disso, em comparação aos grupos controle e hipotireoideo, a coadministração de PTU e apelina reduziu o peso corporal nos animais intatos ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Embora a reposição hormonal com T4 e apelina nesses ratos possa ter evitado a perda de peso, ainda houve uma significativa diferença em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). Entretanto, a combinação dessas três drogas pôde fazer o ganho de peso equiparar-se ao do grupo controle. Com relação às mudanças de peso cardíaco, deve-se mencionar que, embora a razão entre peso cardíaco e peso corporal não tenha se alterado no grupo hipotireoideo, foi melhorada pela apelina no grupo eutireoideo ($p < 0,01$). Além disso, essa razão não se alterou nos demais grupos (Tabela 2).

Frequência cardíaca

Nos animais hipotireoideos, a FC diminuiu significativamente em comparação àquela do grupo controle ($145 \pm 9,5$ vs. $227 \pm 7,8$ bpm, $p < 0,001$, Figura 1). Além disso, a administração de apelina por quatro semanas elevou a FC de ratos normais ($270 \pm 11,6$ bpm). A administração de apelina com PTU não conseguiu alterar a FC, em oposição ao ocorrido no grupo hipotireoideo

Tabela 1 – Comparação dos níveis dos hormônios T4 e TSH nos diferentes grupos

Grupos	T4 (nmol/l)	TSH (μ UI/ml)
CO	76,75 \pm 5	1,32 \pm 0,3
P	24,49 \pm 3,1 ^{**}	12,02 \pm 2,8 ^{**}
A	87,59 \pm 5,27 ^{††}	0,84 \pm 0,3 ^{††}
PA	16,49 \pm 2,14 ^{***EE}	5,09 \pm 0,57 ^{††}
PT	95,50 \pm 0,25 ^{***††EE}	8,78 \pm 1,56 ^{**}
PAT	50,26 \pm 0,11 ^{††}	9,49 \pm 1,88 ^{**}

CO: Grupo controle; P: Grupo tratado com propiltiouracil (PTU); A: Grupo de animais intactos que receberam apelina; PA: Grupo recebendo PTU e apelina ao mesmo tempo; PT: Grupo recebendo PTU e T4 ao mesmo tempo; PAT: Grupo recebendo PTU, apelina e T4 ao mesmo tempo; ^{**} $p < 0,01$ comparado ao grupo controle; ^{††} $p < 0,01$ comparado ao grupo P; ^{EE} $p < 0,01$ comparado ao grupo PAT (média \pm EPM, $n = 8$, ANOVA de uma via seguida de teste de diferença mínima significativa).

Tabela 2 – Comparação do peso corporal e peso cardíaco nos diferentes grupos

Grupos	W1 (g)	W2 (g)	PC (g)	Ganho (g)	% alterações ^a	PC/W (g)
CO	232 \pm 5	248 \pm 5	0,82 \pm 0,04	16 \pm 2	7	0,32 \pm 0,01
P	224 \pm 7	219 \pm 6	0,75 \pm 0,03	-5 \pm 3 ^{**}	-2 ^{**}	0,35 \pm 0,01
A	169 \pm 3	200 \pm 5	0,80 \pm 0,03	31 \pm 3 ^{†††}	19 ^{†††}	0,39 \pm 0,01 ^{††}
PA	169 \pm 4	156 \pm 3	0,51 \pm 0,01 ^{†††EE}	-13 \pm 3 ^{†††EE}	-7 ^{†††EE}	0,33 \pm 0,01
PT	206 \pm 4	209 \pm 6	0,72 \pm 0,02 ^{††}	3 \pm 3 [†]	1 [†]	0,34 \pm 0,01
PAT	176 \pm 5	183 \pm 7	0,62 \pm 0,03 ^{†††}	11 \pm 4 ^{†††}	6 ^{††}	0,35 \pm 0,01

CO: Grupo controle; P: Grupo tratado com propiltiouracil (PTU); A: Grupo de animais intactos que receberam apelina; PA: Grupo recebendo PTU e apelina ao mesmo tempo; PT: Grupo recebendo PTU e T4 ao mesmo tempo; PAT: Grupo recebendo PTU, apelina e T4 ao mesmo tempo.

W1: Peso corporal no início do experimento; W2: Peso corporal no final do experimento; PC: Peso do coração; PC/W: Razão entre peso do coração e peso corporal. a: percentagem de variação comparada ao peso corporal inicial.

^{*} $p < 0,05$; ^{**} $p < 0,01$ comparado ao grupo controle; ^{††} $p < 0,05$, ^{†††} $p < 0,01$ comparado ao grupo P; ^{EE} $p < 0,05$; ^{EE††} $p < 0,01$ comparado ao grupo PAT (média \pm EPM, $n = 8$, ANOVA de uma via seguida de teste de diferença mínima significativa).

Artigo Original

($157 \pm 16,4$ vs. $145 \pm 9,5$ bpm). Entretanto, a administração de T4 com PTU conseguiu evitar significativamente a redução da FC (180 ± 4 vs. $145 \pm 9,5$ bpm, $p < 0,05$), mas a coadministração de apelinina e T4 com PTU foi mais eficiente para elevar a FC ($201 \pm 4,3$ vs. $145 \pm 9,5$ bpm, $p < 0,001$).

Voltagem do QRS

Houve redução significativa da voltagem do QRS nos grupos que receberam PTU em comparação ao grupo

controle ($0,563 \pm 0,015$ vs. $0,72 \pm 0,02$ mV, $p < 0,001$; Figura 2). Entretanto, a administração de apelinina para animais normais aumentou significativamente a voltagem do QRS ($0,844 \pm 0,022$ mV, $p < 0,001$). Embora a administração de apelinina ($0,646 \pm 0,026$ mV, $p < 0,05$) ou de T4 ($0,661 \pm 0,032$ mV, $p < 0,01$) juntamente com PTU tenha podido alterar a voltagem do QRS, a coadministração dessas três drogas juntas foi mais eficiente ($0,708 \pm 0,02$ mV, $p < 0,001$).

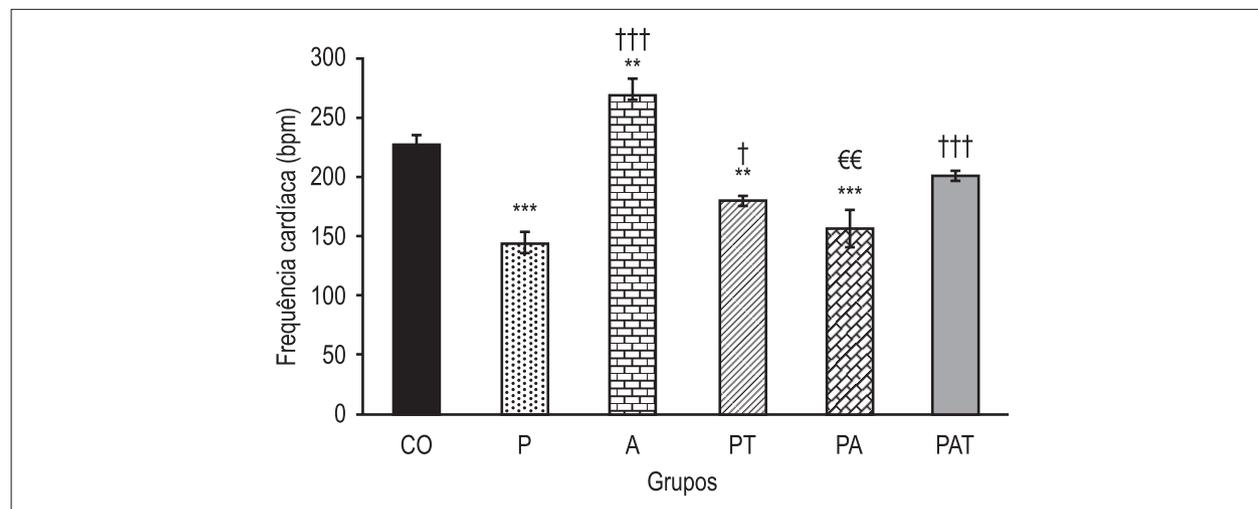


Figura 1 – Comparação da frequência cardíaca em vários grupos. Dados expressos como média \pm EPM e analisados usando-se ANOVA de uma via seguida do teste de diferença mínima significativa. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparado ao grupo controle; † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$, ††† $p < 0,001$ comparado ao grupo com hipotireoidismo; €€ $p < 0,01$ comparado ao grupo PAT.

CO: Grupo controle; P: Grupo tratado com propiltiouracil (PTU); A: Grupo de animais intactos que receberam apelinina; PA: Grupo recebendo PTU e apelinina ao mesmo tempo; PT: Grupo recebendo PTU e T4 ao mesmo tempo; PAT: Grupo recebendo PTU, apelinina e T4 ao mesmo tempo.

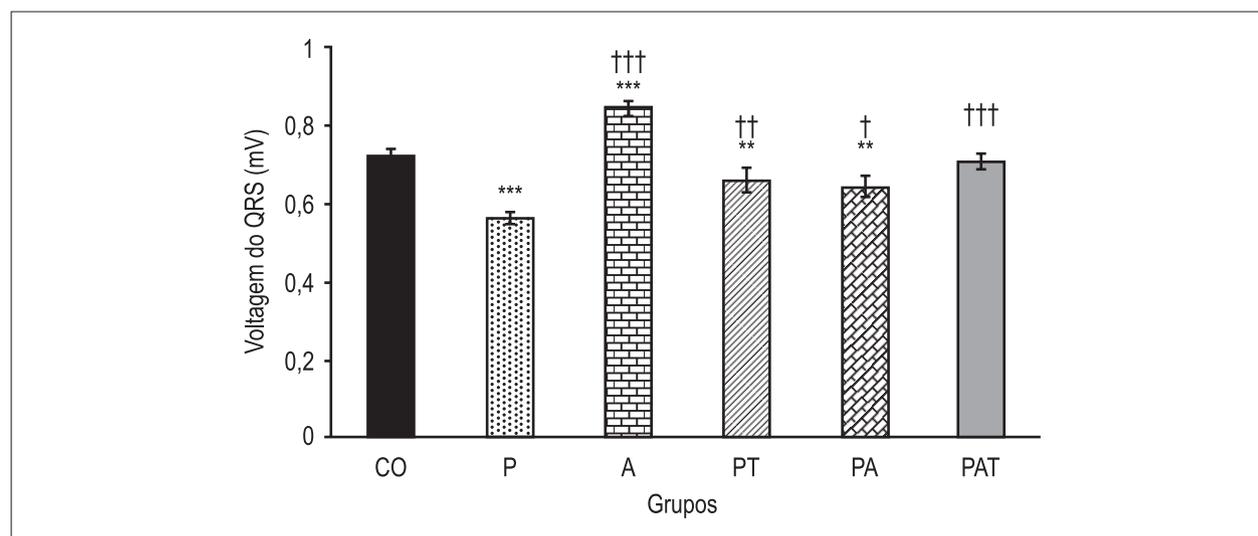


Figura 2 – Comparação da voltagem do QRS em vários grupos. Dados expressos como média \pm EPM e analisados usando-se ANOVA de uma via seguida do teste de diferença mínima significativa. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparado ao grupo controle; † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$, ††† $p < 0,001$ comparado ao grupo com hipotireoidismo.

CO: Grupo controle; P: Grupo tratado com propiltiouracil (PTU); A: Grupo de animais intactos que receberam apelinina; PA: Grupo recebendo PTU e apelinina ao mesmo tempo; PT: Grupo recebendo PTU e T4 ao mesmo tempo; PAT: Grupo recebendo PTU, apelinina e T4 ao mesmo tempo.

Discussão

Este estudo mostrou que a administração isolada de apelina a ratos normais ou em combinação com T4 para ratos com hipotireoidismo induzido por PTU diminuiu os níveis séricos de TSH e aumentou os de T4.

Taheri e col. relataram que a administração intracerebroventricular de piroglutamil apelina-13 (10 nmol) diminuiu os níveis de TSH, embora tal redução não tenha sido significativa²¹. Pan e cols.¹⁸ mostraram que a terapia com T4 reduziu o nível de TSH durante 28 dias após hipotireoidismo induzido com PTU. Tais achados sugerem que a apelina possa ter um efeito na regulação endócrina e na circulação de alguns hormônios. Entretanto, o efeito regulador da apelina no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e na sinalização celular requer estudos adicionais.

A comparação dos resultados de ECG obtidos neste estudo mostra que houve redução da FC e da voltagem do QRS no grupo hipotireoideo em relação àqueles do grupo controle. Por outro lado, a administração de apelina elevou a FC e a voltagem do QRS em ratos normais.

Os hormônios tireoidianos têm um papel na regulação da expressão de alguns genes relacionados às células marca-passo; portanto, a deficiência de hormônios tireoidianos causa diminuição da função do nó sinoatrial^{22,23}. Da mesma forma, Joppet e col. relataram que a infusão intravenosa de apelina em seres humanos aumenta a FC e o débito cardíaco²⁴. Outro estudo mostrou que a apelina tem efeito cronotrópico positivo no miocárdio através do aumento da excitabilidade cardíaca devido à modulação de I_{Na} gating e amplitude²⁵, que pode ser uma das razões para o aumento da FC pela apelina. Nosso estudo mostrou que a coadministração de T4 e apelina ao grupo PAT evita o declínio da FC e da voltagem do QRS em ratos com hipotireoidismo induzido por PTU. Embora a administração de cada uma dessas duas drogas melhore a FC e a voltagem do QRS, elas diferiram significativamente do grupo controle. Relatou-se melhora da anormalidade das funções ventriculares sistólica e diastólica no hipotireoidismo com T4¹⁰. Além disso, demonstrou-se que a variação de hormônios tireoidianos poderia alterar a expressão das seguintes proteínas de genes: Ca^{2+} -ATPase; fosfolambam; miosina; receptores beta-adrenérgicos; adenilato ciclase; proteínas ligadoras de nucleotídeo guanina; trocador Na^+/Ca^{2+} ; Na^+/K^+ ATPase; e canais de potássio *voltage-gated*³. A diminuição da contração cardíaca no hipotireoidismo relaciona-se à diminuição da expressão do gene de uma Ca^{2+} -ATPase no retículo sarcoplasmático e aumento de fosfolambam³.

Berry e cols.²⁶ relataram que a apelina tem um efeito inotrópico ao aumentar o débito cardíaco sem alterar o volume diastólico final. Os peptídeos da apelina estão entre os mais potentes agentes endógenos inotrópicos positivos²⁷. O efeito inotrópico da apelina mediado pela

G-proteína acoplada ao receptor APJ ativa a proteína quinase C, que afeta o trocador Na^+/H^+ ; entretanto, isso promove alcalinização celular interna e sensibilização dos miofilamentos ao Ca^{2+} . Por outro lado, afeta o trocador Na^+/Ca^{2+} e aumenta o Ca^{2+} citoplasmático^{11,14,24}. Wang e cols.²⁸ mostraram que T4 aumenta a expressão do gene da isoforma de miosina de cadeia pesada da alfa (α MHC), que melhora o potencial de contração cardíaca. Isso sugere que a coadministração de T4 e apelina deva regular a expressão dos genes das proteínas de contração e aumente a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio²⁴.

De acordo com estudos prévios e os achados deste estudo, sugere-se que a apelina deva desempenhar um papel na contratilidade cardíaca ao alterar a fosfolipase C, a proteína quinase C, o trocador Na^+/H^+ e a expressão do gene do trocador Na^+/Ca^{2+} no sarcolema de ratos hipotireoideos.

Conclusão

Embora a apelina aumente a voltagem cardíaca na ausência do hormônio tireoideo, tal mecanismo da apelina é mais eficiente na presença do hormônio tireoideo.

Agradecimentos

A fonte dos dados usados neste manuscrito foi a dissertação de mestrado de Zahra Akhondali, estudante da Universidade de Ciências Médicas Ahwaz Jundishapur. Os autores agradecem o suporte financeiro do Centro de Pesquisa em Fisiologia da Universidade de Ciências Médicas Ahwaz Jundishapur (bolsa No. PRC-152).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Badavi M, Dianat M, Faraji F; Obtenção de dados: Akhondali Z, Dianat M; Análise e interpretação dos dados: Akhondali Z; Análise estatística: Akhondali Z, Faraji F; Obtenção de financiamento: Badavi M; Redação do manuscrito: Dianat M, Faraji F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dianat M.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Physiology Research Center of Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Mahin Dianat pela Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences.

Referências

1. McAninch EA, Bianco AC. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1311:77-87.
2. Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(1):62-6.
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116(15):1725-35. Erratum in: *Circulation.* 2008;117(3):e18.
4. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):609-18.
5. Celik A, Aytan P, Dursun H, Koc F, Ozbek K, Sagcan M, et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in hypothyroidism before and after treatment. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(4):344-50.
6. Rhee SS, Pearce EN. Update: Systemic Diseases and the Cardiovascular System (II). The endocrine system and the heart: a review. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(3):220-31.
7. Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Braccini L, Santoro G, et al. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(1):85-90.
8. Wald DA. ECG Manifestations of selected metabolic and endocrine disorders. *Emerg Med Clin North Am.* 2006;24(1):145-57.
9. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, Daykin J, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart.* 1996;75(4):363-8.
10. Gammage M, Franklyn J. Hypothyroidism, thyroxine treatment, and the heart. *Heart.* 1997;77(3):189-90.
11. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(8):725-32.
12. De Falco M, De Luca L, Onori N, Cavallotti I, Artigiano F, Esposito V, et al. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo.* 2002;16(5):333-6.
13. Kursunluoglu-Akcilar R, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O, Turgut S, Bor-Kucukatay M. Apelin-induced hemorheological alterations in DOCA-salt hypertensive rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;56(1):75-82.
14. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(5):343-9.
15. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept.* 2001;99(2-3):87-92.
16. Wu S, Gao Y, Dong X, Tan G, Li W, Lou Z, et al. Serum metabolomics coupled with Ingenuity Pathway Analysis characterizes metabolic perturbations in response to hypothyroidism induced by propylthiouracil in rats. *J Pharm Biomed Anal.* 2013;72:109-14.
17. Falcão-Pires I, Gonçalves N, Henriques-Coelho T, Moreira-Gonçalves D, Roncon-Albuquerque R Jr, Leite-Moreira AF. Apelin decreases myocardial injury and improves right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(6):H2007-14.
18. Pan T, Zhong M, Zhong X, Zhang Y, Zhu D. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents oxidative stress and cognitive deficit in experimental hypothyroidism. *Endocrine.* 2013;43(2):434-9.
19. Vetter R, Rehfeld U, Reissfelder C, Fechner H, Seppet E, Kreutz R. Decreased cardiac SERCA2 expression, SR Ca uptake, and contractile function in hypothyroidism are attenuated in SERCA2 overexpressing transgenic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(3):H943-50.
20. Rodriguez-Angulo H, Garcia O, Castillo E, Cardenas E, Marques J, Mijares A. Etanercept induces low QRS voltage and autonomic dysfunction in mice with experimental Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):205-10.
21. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(5):1208-12.
22. Pachucki J, Burmeister LA, Larsen PR. Thyroid hormone regulates hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel (HCN2) mRNA in the rat heart. *Circ Res.* 1999;85(6):498-503.
23. Paslawska U, Noszczyk-Nowak A, Kungl K, Bioly K, Popiel J, Nicpon J. Thyroid hormones concentrations and ECG picture in the dog. *Pol J Vet Sci.* 2006;9(4):253-7.
24. Japp AG, Cruden NL, Barnes G, van Gemeren N, Mathews J, Adamson J, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2010;121(16):1818-27.
25. Chamberland C, Barajas-Martinez H, Haufe V, Fecteau MH, Delabre JF, Burashnikov A, et al. Modulation of canine cardiac sodium current by Apelin. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(4):694-701.
26. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):II187-93.
27. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension.* 2009;54(3):598-604.
28. Wang YY, Jiao B, Guo WG, Che HL, Yu ZB. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;320(1-2):67-75.