

PAPEL DAS HORMONAS TIREOIDEIAS NO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

Susana Gomes Rodrigues*, Miguel Guerra**, J. Soares Fortunato***

Resumo

A deficiência de hormonas tireoideias no hipotireoidismo, na hipotiroxinemia e na deficiência de iodo afecta milhares de pessoas em cada ano, principalmente nos países menos desenvolvidos. Na última década, através de estudos efectuados em animais, investigadores conseguiram isolar alguns dos possíveis efeitos da deficiência tireoideia no desenvolvimento do sistema nervoso central.

Pensa-se, actualmente, que alterações nas concentrações de T3 e T4 maternas causam danos na ontogénese cerebral. A placenta, como principal meio de comunicação entre mãe e feto, tem um papel importante na passagem destas hormonas durante o primeiro trimestre de gestação, nomeadamente durante as primeiras doze semanas de vida. Estudos recentes revelaram que a ligação da T3 ao seu receptor (TR), e a posterior ligação deste complexo a regiões específicas regulam a expressão de genes ditos cerebrais, que consequentemente afectam o desenvolvimento neural. Assim, genes como a PCP-2, a NSP-A, a MAG, a MBP, no hipotireoidismo materno, poderão ser directamente responsáveis pelas alterações detectadas após o nascimento.

A redução da arborização dendrítica, a mielinização incompleta dos neurónios, o atraso na migração neuronal no córtex são exemplos das manifestações de deficiências tireoideias no desenvolvimento neural.

Embora, na última década, se tenham desvendado alguns dos possíveis efeitos da carência de hormonas tireoideias no desenvolvimento cerebral, ainda se desconhecem os mecanismos de acção destas hormonas, nomeadamente na neurogénese e nas funções cognitivas e no crescimento somático.

Palavras-chave: *Receptores das hormonas tireoideias; Alterações neurológicas no hipotireoidismo; Q.I. e hormonas tireoideias maternas; Transporte placentário de T4 e T3.*

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o papel fulcral das hormonas tireoideias no desenvolvimento fetal tem sido intensivamente investigado. As repercussões de uma disfunção tireoideia durante o crescimento intra-uterino reflectem-se numa miríade de consequências clínicas quer a nível endócrino-metabólico, ósseo e/ou cerebral. Recém-nascidos com hipotireoidismo congénito apresentam frequentemente hiperbilirrubinemia, atraso no crescimento ósseo e, sem o oportuno tratamento, um atraso mental permanente¹.

Numerosos estudos surgiram quando se correlacionaram doentes com patologias tireoideias com baixos valores de quocientes de inteligência (Q.I.s). Esta associação apontava para a possibilidade de que as hormonas tireoideias tivessem um papel importante na neurogénese fetal².

O funcionamento normal da tireóide tal como as acções das hormonas foram investigadas na grávida, no feto e no recém-nascido e comparadas com situações patológicas, como o hipotireoidismo e hipotiroxinemia⁽³⁾, sendo o transporte placentário de hormonas da mãe para o feto uns dos aspectos mais escrutinados^(4,5). Averiguou-se em estudos recentes de deficiên-

* Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP).

** Monitor de Fisiologia da FMUP.

*** Regente de Fisiologia da FMUP.

cia tireoideia na grávida quais as acções concretas da tiroxina (T4) e da triiodotironina (T3) no desenvolvimento do sistema nervoso. Um dos campos mais utilizados nos estudos do papel da tireóide na neurogênese é o da genética⁶.

Embora se tenha desvendado a participação da T3 e da T4 na expressão de genes ditos cerebrais, os mecanismos específicos pelos quais as hormonas exercem as suas acções a nível neural continuam a despertar o interesse dos investigadores.

2. METABOLISMO DAS HORMONAS TIREOIDEIAS

Os corpos celulares dos neurónios do núcleo paraventricular do hipotálamo sintetizam a TRH, a hormona libertadora de tireotropina. Através do sistema porta-hipofisário a TRH atinge a adenohipófise onde estimula a síntese e libertação da hormona estimuladora da tireóide (TSH). A TSH é uma glicoproteína composta por duas subunidades, a e b, e é selectivamente estimulada pela TRH. A TSH hipofisária liga-se aos receptores nos folículos da tireóide e estimula a sua actividade, i.e., a captação e oxidação do iodo, a síntese e iodacção da tireoglobulina (TG) e a produção das iodotironinas, T3 – a triiodotironina – e T4 – tiroxina. A tiroxina é o principal produto de secreção da tireóide.

As hormonas são transportadas no sangue por proteínas específicas, sendo 75% da T4 ligada à TBG, a globulina ligada à tiroxina, 15% transportada na transtiretina (TTR) e a restante ligada à albumina. A TBG poderá possuir a capacidade de libertar a T4 em circunstâncias particulares. O *feedback* negativo da libertação da TSH e da TRH depende das hormonas tireoideias livres. Embora as concentrações da T4 e da T3 variem consideravelmente de indivíduo para indivíduo, o aumento da TSH é o melhor indicativo de hipofunção tireoideia⁷.

A T4 e T3 atingem as células-alvo por transporte activo através de um simporte Na^+/I^- .

A tiroxina pode ser transformada em triiodotironina pela acção das desidases de anel exterior (tipos I e II). Essa conversão é responsável por 80% da T3 em circulação. As hormonas cap-

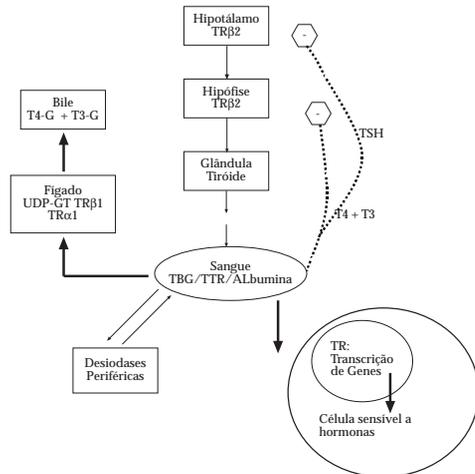


Figura 1 – Desidases periféricas.

tadas pelo fígado são glicuronadas e, seguidamente, excretadas na bile. As células-alvo armazenam concentrações de T4 e T3 dez vezes superiores às da circulação⁷.

Os receptores da triiodotironina (TR) são proteínas nucleares que se ligam ao ADN e regulam a sua transcrição. Existem dois genes que codificam estes receptores, c-erbA-a (TRA) e c-erbA-b (TRb). Os efeitos das hormonas tireoideias são específicos do tecido, da célula e da fase de desenvolvimento, na medida em que a quantidade relativa dos receptores na célula poderá contribuir para a acção selectiva destas⁷ (Fig. 1 baseada numa figura⁷).

3. DESENVOLVIMENTO DA FUNÇÃO TIREOIDEIA

Durante a gravidez aparecem variadas alterações no metabolismo da tireóide materna.

Ocorrem aumentos no TBG sérico, nas concentrações da T4 e da T3 e na produção e *turnover* da T4. Pese embora o facto da fisiologia tireoideia da mãe e do feto diferirem, as vias de interacção através da placenta e do líquido amniótico modulam a passagem de iodo e a transferência de pequenas, mas indispensáveis, quantidades de hormonas tireoideias da mãe para o feto⁵.

3.1. Homeostasia Tireoideia na Gravidez

Devido ao aumento da velocidade da filtração glomerular ocorre um acréscimo da excreção renal do iodo o que, juntamente com as iodotironinas, que são transferidas para o feto cria necessidade de adaptação da tireóide na grávida. Na população norte-americana, durante a gravidez verifica-se um aumento de 10 a 20% do tamanho da tireóide. Durante a segunda metade da gestação, o feto requer níveis aumentados de iodo para a produção de hormonas tireoideias.

Apesar de haver uma subida inicial, no primeiro trimestre, da concentração da TBG, devido à estimulação feita pelos estrogénios, os seus níveis tornam-se uniformes (*plateau*) da 12^a à 14^a semana. A mudança evidenciada nos níveis de TBG é acompanhada pelo aumento das concentrações totais de T4 e T3. A necessidade de T4 durante a gravidez aumenta; todavia, as concentrações livres de T4 sobem ligeiramente durante o primeiro trimestre, mas logo descem. As grávidas com hipotireoidismo exigem um aumento de 25 a 50% nas doses de T4. A sua causa é provavelmente devida a uma degradação placentária da T4, à sua passagem da mãe ao feto e a um aumento da filtração renal de iodetos⁵.

3.2. O Papel da Placenta

A placenta possui níveis altos da desidase da iodotironina tipo III ou de anel interno⁸.

Esta enzima que se encontra principalmente na placenta, no cérebro e na epiderme catalisa a conversão de T4 a T3 reversa e a T3 em T2 (Fig. 2). A actividade da desidase tipo II representa um mecanismo homeostático na manutenção da produção de T3 na placenta quando as concentrações séricas de T4 da mãe estão reduzidas (como no caso do hipotireoidismo)⁵. A desidase tipo III parece reduzir as concentrações de T3 e T4, enquanto protege as células decíduais do excesso hormonal (Fig. 2).

A tireóide fetal e o eixo hipófiso-tireoideu estão funcionando apenas no fim do primeiro trimestre; logo, no início da gravidez, as hormonas provêm da mãe. Durante o 2^o e 3^o trimestres

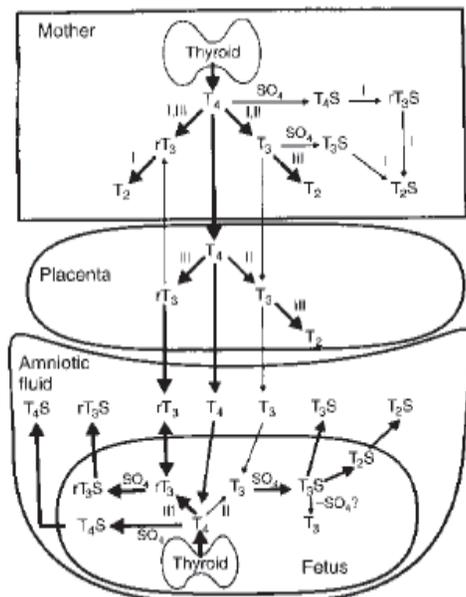


Figura 2

existem gradientes marcados de T4 livre e de T3 entre mãe e feto. No caso de hipotireoidismo materno, as pequenas quantidades de T4 transferidos fornecem níveis de T3 para o cérebro fetal que certamente minimizam os efeitos daquela patologia materna no desenvolvimento fetal.

3.3 Homeostasia Tireoideia no Feto

A partir das primeiras dez semanas após a concepção, surgem os folículos tireoideus e a síntese de T4 inicia-se. A secreção da TRH é elevada, embora haja altos níveis de T4 livre no sangue, o que traduz a imaturidade do sistema *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipofisário-tireóide do feto, o que não lhe permite regular os níveis de TSH consequentemente libertados.

As desidases tipo II e III aparecem a meio da gravidez, ao contrário do tipo III que se encontra numa fase mais tardia, sendo os níveis de T3 baixos. Nas semanas que antecipam o parto as concentrações séricas de T3 aumentam devido ao aumento da desidase tipo I.

Curiosamente, durante o hipotireoidismo os níveis da desidase tipo II aumentam, enquanto os dos tipos I e III diminuem. Este predomínio

do tipo II deve-se à sua maior actividade no tecido cerebral que, consequentemente, favorece o *shunting* do T4 ao cérebro em desenvolvimento. Logo, embora o crescimento da tireóide fetal seja maioritariamente independente de influências maternas, a passagem limitada de hormonas da mãe ao feto poderá protegê-lo de hipotireoidismo^{7,8}.

O líquido amniótico constitui uma segunda via de troca de substâncias entre mãe e feto. Esta comunicação ocorre através de uma passagem intra-epidérmica em que a captação de T4 pelo feto advém da ingestão de líquido amniótico, permitindo a absorção intestinal de níveis significativos de T4. A instilação de T4 na cavidade amniótica causa uma subida notável de T4 sérico fetal e a supressão conseguinte de tirotropina (TSH)⁸.

4. PATOLOGIAS TIREOIDEIAS E OS SEUS EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

4.1. Hipotireoidismo

A relação entre o hipotireoidismo provocado por uma deficiência de iodo durante a gravidez e o subsequente atraso mental nos recém-nascidos conhece-se há quase cem anos. Sendo esta deficiência associada a insuficiências na tireóide materna e na fetal, é impossível concluir se o atraso mental advém de hipotireoidismo materno ou do hipotireoidismo materno e fetal.

Num estudo, verificou-se, como seria de esperar, que mulheres com hipotireoidismo apresentavam valores elevados de TSH como baixos níveis de T4 séricos. As crianças destas mulheres foram sujeitas a testes neuropsicológicos, tendo-se verificado que 19% das crianças de mulheres sem tratamento tinham valores de QI de 85 ou menos, em comparação com o controlo que apresentava 5%. Concluiu-se que descidas nos valores de QI poderão acontecer em casos de hipotireoidismo menos graves e assintomáticos².

Antes das primeiras 12 semanas de gestação, altura em que a tireóide fetal se torna activa, as hormonas tireoideias maternas servem para assegurar as necessidades do feto; a função

tireoideia materna é mais crucial durante o primeiro trimestre. Todavia, sendo as últimas fases do desenvolvimento cerebral responsáveis pela migração e organização neuronal, na insuficiência tireoideia, depois do primeiro trimestre seria provável haver efeitos adversos. Em casos de hipotireoidismo grave, as hormonas maternas podem não ser suficientes para sustentar as necessidades do feto. Concluiu-se que apesar de tratamento precoce de hipotireoidismo congénito, a severidade da doença tem um efeito limitador no desenvolvimento cerebral, provavelmente condicionado numa fase pré-natal⁽⁹⁾.

4.2. Hipotiroxinemia

O conceito de «hipotiroxinemia» na grávida foi definido como sendo um estado em que os níveis circulantes de T4 se encontram abaixo do âmbito normal para uma mulher durante o primeiro trimestre da gravidez⁶. Recentemente, associou-se a hipotiroxinemia severa com dificuldades escolares aos nove anos de idade, com um risco quádruplo de ter paralisia cerebral e aos dois anos de idade com uma descida de 7 pontos em testes do desenvolvimento mental¹⁰. Estabeleceu-se, num estudo isolado, que existe uma relação entre a idade de gestação e o efeito do tratamento. Os resultados indicavam que em recém-nascidos com gestações de menos de 27 semanas, os níveis plasmáticos de T4 livre são demasiado baixos para assegurar níveis adequados de T3 ao cérebro, causando danos cerebrais. Os mecanismos protectores que fornecem concentrações suficientes de T3 às células cerebrais, em alturas de escassez de T4, poderão não funcionar adequadamente¹¹.

4.3. Será o Desenvolvimento Intelectual mais Relacionado com o Hipotireoidismo ou a Hipotiroxinemia Materna?

O desenvolvimento do cérebro fetal, i.e., a multiplicação, migração e organização neuronal, durante o segundo trimestre corresponde à fase em que as hormonas tireoideias que atingem o feto em crescimento são quase exclusivamente provenientes da mãe. Durante a próxima fase, i.e., a multiplicação, migração e mielinização

neuronal, do terceiro trimestre até 2 a 3 anos pós-natais, as hormonas são produzidas no próprio feto. Logo, enquanto o hipotireoidismo materno severo durante o segundo trimestre resultará em défices neurológicos irreversíveis, a hipotiroxinemia materna, em fase mais tardias, resultará em danos cerebrais menos graves e parcialmente reversíveis⁸.

Dados recentes sobre o papel das hormonas tireoideias no desenvolvimento cerebral do feto foram obtidos num estudo que compara a hipotiroxinemia e o hipotireoidismo materno e analisa os seus efeitos no desenvolvimento neuropsicológico. Este estudo revela o possível papel da hipotiroxinemia sem hipotireoidismo. Averiguou-se que a alteração da migração precoce das células corticais ocorre na cria de ratos com uma deficiência de iodo. Apesar de existirem baixos níveis circulantes de T4, as concentrações de T3 são suficientemente altas para prevenir hipotireoidismo clínico. Neste estudo isolado, através de informação obtida de animais de experiência, concluiu-se que sem a correcção dos níveis baixos da T4 materna, níveis normais de T3 na circulação materna e fetal não têm um efeito protector. Isto porque, durante o desenvolvimento as estruturas cerebrais fetal e pós-natal, estas só dependem da formação local da T3 a partir da T4 pela DII, sendo que a actividade desta está inversamente relacionada com a disponibilidade da DIII. Mudanças na actividade de DIII, que inactiva T3 e T4, também têm um papel neste processo.

A expressão ontogenicamente programada do DIII e DII, no rato, e a suas respostas à deficiência ou excesso de hormonas tireoideias são os mecanismos principais que fornecem concentrações adequadas de T3 às estruturas cerebrais diferentes em fases de desenvolvimento diferentes. A sulfatação, desiodação e desulfatação parecem também ter importantes papéis na regulação dos níveis de T3⁶.

Foi também devido aos estudos feitos, no período pós-natal em ratos, que muitos dos genes sensíveis à carência de hormonas tireoideias foram identificados.

Todas as condições que resultam dos efeitos biológicos das hormonas tireoideias encontram-se no cérebro fetal, nomeadamente uma DII ac-

tiva, uma fonte de T4 quer seja de origem materna e/ou fetal e receptores específicos parcialmente ocupados pela T3 sintetizada a partir da T4. No homem, existem sistemas que evitam grandes elevações de hormonas tireoideias na circulação fetal. Incluem as duas desidases, sulfotransferases e sulfatases. A T3 que atinge o cérebro fetal humano é provavelmente formado localmente a partir do T4 do fluido celómico provindo da mãe. As enzimas, DII e DIII, poderão ter papéis importantes no córtex fetal humano antes dos meados da gestação. Os TRs nucleares estão presentes no cérebro na 10ª semana fetal, aumentando rapidamente até à 16ª semana, um período de neurogénese muito activo. Estudos mais recentes provaram que os TRs são expressos já na 8ª semana de gestação com mudanças ontogénicas específicas para as regiões do cérebro e para as isoformas de receptores.

Estudos recentes concluíram que além do rastreio neonatal de hipotireoidismo, o rastreio para hipotiroxinemia materna (causada principalmente pela deficiência no iodo) é igualmente importante. A persistência da hipotiroxinemia materna durante as fases mais tardias da gravidez, quando acoplada a situações que afectam a capacidade da tireóide fetal segregar quantidades suficientes de T4, consequentemente reduzindo a disponibilidade da T4 ao cérebro, agravará os danos devastadores no desenvolvimento do sistema nervoso central (Fig. 3)⁽⁶⁾. Embora se saiba a alteração do *timing* de alguns dos eventos durante o desenvolvimento neural, provocada pelas hormonas tireoideias, a ontogénese precoce do SNC, correspondendo ao período da morfogénese geral do prosencéfalo, ainda é desconhecida.

5. QUÍMICOS AMBIENTAIS E ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO TIREOIDEIA

Classes diferentes de químicos ambientais sintéticos ou naturais poderão interferir com a via hormonal específica, desde as etapas de produção hormonal até à própria acção hormonal. Um estudo revelou precisamente que a exposição de PCBs (bifenóis policlorados) uma classe de compostos industriais, pode aumentar a ex-

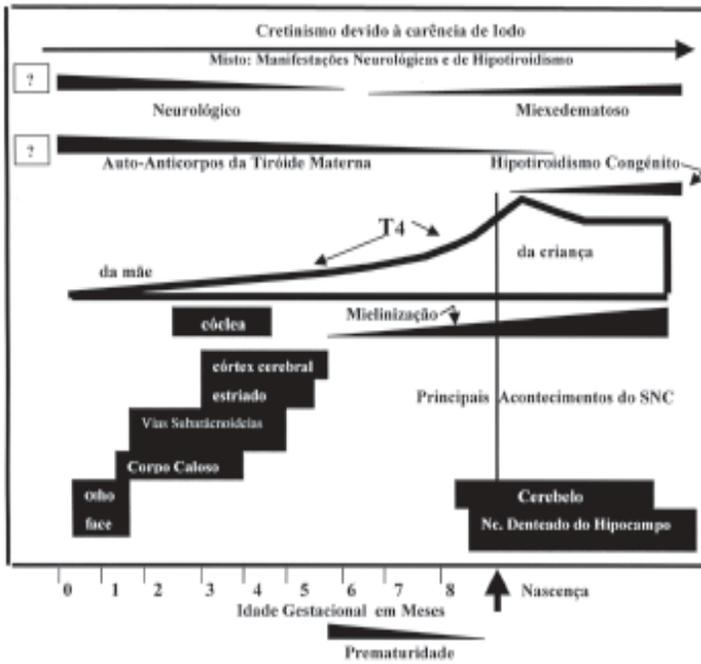


Figura 3 – Representação cronológica dos danos resultantes no cérebro durante a hipotireoxinemia materna comparando com outras doenças tireoideias⁶.

pressão de dois genes sensíveis às hormonas tireoideias durante o desenvolvimento cerebral: a RC3/Neurogranina e a MBP, a proteína básica da mielina. A exposição aos PCBs poderá causar a perda de audição em ratos e suprimir a actividade da acetiltransferase da colina (enzima que produz acetilcolina) no prosencéfalo de ratos. Outros problemas associados à exposição a estas dioxinas incluem o atraso no desenvolvimento da fala e da linguagem, hiperactividade, lentificação do aparecimento de reflexos e movimentos complexos (como a marcha) e dificuldade na aprendizagem em geral.

Curiosamente, descobriu-se que a estrutura de certos PCBs se aproxima à da tiroxina. Estes conseguem-se ligar à transtiretina, aos locais de ligação de T4 intracelular e aos receptores nucleares de T4, competindo com a tiroxina⁷.

6. HORMONAS TIREOIDEIAS E EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOLÓGICO

6.1. Bases Genéticas dos Receptores das Hormonas Tiroeideias

Durante a gestação ocorre um aumento da capacidade de ligação da T3 e da concentração dos TR (receptores) no cérebro fetal humano. Entre a 10ª e a 16ª semanas ocorre um aumento de dez vezes na capacidade de ligação da T3 ao cérebro em desenvolvimento. Existem 4 isoformas importantes de TR no ser humano: TRa1 e TRa2 (proteínas codificadas pelo *locus* *erbaa* no cromossoma 17 e TRb1 e TRb2 codificadas pelo *locus* *erbb* no cromossoma 3). Todas as isoformas foram detectadas no cérebro fetal às 9 semanas de gestação usando RT-PCR. Técnicas imunocitoquímicas para as proteínas TRa1 e TRa2 revelaram a presença destas proteínas nas células piramidais do córtex e nas

células de *Purkinje* do cerebelo durante o primeiro trimestre².

A presença de várias formas dos TR implica que talvez tenham funções específicas a nível cerebral. A deleção do gene TRb1, por exemplo, provoca surdez e mudez, mas com as funções cognitivas intactas, porque afecta especificamente o córtex e as vias auditivas².

O complexo T3-TR liga-se a uma sequência de ADN específica nos elementos de resposta das hormonas tiroideias (TRE) que se encontram nas regiões dos genes-alvo. O TRE, uma sequência repetida invertida de 6 nucleotídeos, situa-se - 186 a -163 bps (pares de bases) no local do início da transcrição¹³. Exemplos destes genes incluem a proteína mielina básica (MBP), a glicoproteína associada à mielina (MAG) e a proteína proteolipídica (PLP); estes possuem ARNm mensageiros (ARNm), que se expressam em oligodendrócitos, que foram reduzidos a pelo menos 50% em fetos de ratos com hipotireoidismo. A capacidade das células em cultura para amplificar a expressão do gene MBP como resposta à T3 coincide com o aparecimento de ARNm TRb1.

No cerebelo, as células de *Purkinje* expressam genes como a calbindina, o receptor do trifosfato de inositol (IP3), a proteína-2 da célula de *Purkinje* (PCP-2), todas apresentando uma expressão de ARNm significativamente demorada por ratos recém-nascidos com hipotireoidismo. Apesar dos níveis de ARNm estarem normalizados, a cria demonstrou um défice marcado na maturação das células de *Purkinje*, confirmando a importância das hormonas tiroideias no *timing* do neurodesenvolvimento².

Em estudos feitos do desenvolvimento das células de *Purkinje*, os resultados apontavam três etapas de desenvolvimento na resposta dos genes cerebrais às hormonas tiroideias. A primeira fase, nos primeiros dias de vida, consiste numa resposta lenta às hormonas tiroideias. Durante o 4º e o 20º dias os níveis do ARNm dos genes-alvo aumentam rapidamente e atingem um plateau. No último período, a expressão de genes é independente das concentrações de hormonas circulantes. Pensa-se que a T3 poderá regular alguns genes-alvo indirectamente por estimulação de uma proteína intermediária que regula secundariamente o gene isolado¹².

6.2. Mecanismos Extranucleares das Hormonas Tiroideias

Estudos feitos em animais apontam para a possibilidade de haver acções extranucleares da hormona tiroideia. A produção de proteínas associadas a microtúbulos (MAP) e tau são alteradas por alterações da tireóide. As hormonas tiroideias poderão ter um papel na regulação do *timing* do *splicing*, podendo as hormonas controlar a actividade pós-transcricional durante a substituição do ARNm do tau jovem para o adulto.

Existem receptores de T3 nas membranas celulares, nos sinaptossomas e nas mitocôndrias de ratos. Na presença de hormonas tiroideias a captação de aminoácidos e glicose pelo tecido cerebral aumenta rapidamente, o que se poderá dever a uma regulação directa dos poros membranares. Pensa-se que a T4 provoca a movimentação do citoesqueleto microfilamentoso e a subsequente entrada da D2 que se liga à actina F. Estes movimentos poderão ser responsáveis pela migração neuronal, o alongamento dendrítico e axonal e a diferenciação neuronal².

6.3. A Expressão da NSP-A

A NSP, ou a proteína neuroendócrina específica, é um dos genes expressos no córtex cerebral fetal que é afectado por variações do estado tireoideu materno. Devido à sua participação na diferenciação neuronal, a NSP poderá ser uma mediadora importante das hormonas tiroideias no desenvolvimento cerebral. Existem dois tipos de transcritos de NSP: NSP-A (3,5 kb) e NSP-C (1,5), o primeiro sendo influenciado pela função tiroideia. Através de sondas específicas descobriu-se que a NSP-A sensível à hormona tiroideia é expressa exclusivamente na zona ventricular proliferativa do córtex cerebral, no bulbo olfactivo, no epitélio nasal e nas células de *Purkinje* do cerebelo, reduzindo a sua arborização e diminuindo o número de espinhas dendríticas. A NSP-A é expressa progressivamente mais nas camadas externas do córtex cerebral com o decorrer do desenvolvimento¹³.

As NSPs são ancoradas na membrana do retículo endoplasmático e poderão ser importantes na diferenciação neuronal e direccionamen-

to axonal. Logo, o terminal N na extremidade da NSP-A poderá conferir a esta proteína uma função que será importante na neurogênese cortical. A indução de hipotireoidismo materno afecta a expressão da NSP-A na zona proliferativa do córtex fetal antes do funcionamento da tireóide fetal. Este facto não é suficiente para estabelecer uma relação concreta entre a expressão da NSP-A e as hormonas tireoideias. Especula-se, no entanto, que a hormona materna poderá atingir os neuroblastos do córtex fetal, activar o TR e controlar directamente a expressão da NSP-A. O facto destes receptores serem expressos antes do funcionamento normal da tireóide fetal apoia a teoria que as hormonas maternas exercem efeitos mediados por receptores. Comprovando-se que o hipotireoidismo materno afecta a NSP-A, e não a NSP-C, e que a hormona tireoideia parece suprimir a expressão da NSP-A, mas amplificar a expressão do Oct-1, no mesmo tecido, a hormona parece ter efeitos selectivos na expressão de genes do cérebro fetal¹³.

Uma única injeção de tiroxina poderá reduzir a quantidade de ARNm de NSP-A expresso no córtex no G16 (16º dia de gestação). Esta redução dependerá necessariamente no grau em que a T4 reduzirá a transcrição do ARNm e a semi-vida do mesmo.

O *timing* do efeito de hipotireoidismo materno no desenvolvimento cerebral do feto também foi um ponto focado neste estudo. Dois bociogénios administrados um, 2 semanas antes do acoplamento, o outro, 2 dias depois da gestação, tiveram o mesmo efeito no feto. Isto é importante, em parte, porque indica que o hipotireoidismo antes da gravidez poderá influenciar o percurso do desenvolvimento cerebral.

Pensa-se que as hormonas tireoideias maternas atingem os neuroblastos do córtex fetal, activem os TRs e suprimem directamente a expressão da NSP-A. No entanto, a identificação da subpopulação específica de neuroblastos que expressa selectivamente a NSP-A é necessária para perceber integralmente o seu significado no desenvolvimento do cérebro fetal; logo será essencial também conhecer se a NSP-A é expressa em neuroblastos activamente proliferativos ou em neurónios que começaram a sua diferenciação, mas que ainda não deixaram a zona ventricular.

6.4. Diversos Efeitos no Desenvolvimento Cerebral

A carência de hormonas tireoideias provoca profundas alterações a nível do sistema nervoso central. Em ratos tiroprivos recém-nascidos, o peso do cérebro é menor. Este apresenta uma forma infantil, com neurónios corticais de tamanho reduzido e densamente compactados. O córtex cerebral de um rato com cretinismo possui menos capilares, axónios, atraso da arborização dendrítica dos neurónios com uma redução do número de terminais por neurónio. Como previamente referido, a falta de hormonas incapacita a síntese normal de mielina, sendo esta produzida em muito menor quantidade encontrando-se estrutural e bioquimicamente alterada¹⁴. Em ratos tiroidectomizados ocorre, a nível do cerebelo, uma migração mais lenta das células granulosas externas através da camada molecular para atingir a camada granulosa interna. Evidencia-se uma descida marcada no número de células em cesto e uma redução significativa da sinaptogénese. O hipotireoidismo pós-natal, também no cerebelo, lentifica a maturação das células gliais de *von Bergmann*, impede a expansão dos dendritos das células de *Purkinje* e atrasa o desenvolvimento das fibras paralelas.

Em estudos feitos no rato, concluiu-se que as hormonas tireoideias são necessárias para o crescimento cerebral, particularmente durante o auge do período de crescimento, que, neste caso, ocorre após o nascimento. Aos 21 dias o peso cerebral estava substancialmente reduzido (7,9%). A proliferação celular também diminui, por exemplo, no hipocampo. Na tirotoxicose (hipertireoidismo) ocorre uma aceleração da divisão celular, mas como promove uma terminação prematura da multiplicação celular, o resultado é o mesmo do hipotireoidismo.

O desenvolvimento de conexões entre neurónios depende fortemente do estado da tireóide. Um outro exemplo é o decréscimo no número de espinhas nos dendritos apicais das células piramidais nos córtices visual e auditivo¹⁴.

7. PERSPECTIVAS

O papel das hormonas tiroideias no desenvolvimento intelectual tem despertado o interesse dos investigadores durante as últimas décadas. Foram principalmente as patologias relacionadas com a diminuição da função tiroideia, que inicialmente alertaram os cientistas da possibilidade da tireóide afectar a ontogénese cerebral. Os investigadores tentaram descobrir se realmente havia uma relação concreta entre os baixos níveis de QI em crianças com cretinismo e o desenvolvimento cerebral. Os estudos realizados em doentes com disfunções tiroideias, estabeleceu essa associação, embora os mecanismos através dos quais as hormonas actuam permanece um problema importantíssimo para resolver.

A maioria das investigações feitas neste campo utilizavam e continuam a utilizar animais, nomeadamente ratos, em vez de fetos humanos; ou seja, as descobertas foram simplesmente extrapoladas para humanos. O *timing* preciso da dependência do sistema nervoso central das hormonas tiroideias no feto humano poderá ser fásico e específico para as diferentes regiões cerebrais. A contribuição relativa das hormonas maternas e fetais no desenvolvimento cerebral não está esclarecida⁶. Em termos clínicos, falta demonstrar se as hormonas ou suplementos de iodo administrados em mães com hipotireoidismo no período pré-natal e em recém-nascidos prematuros poderão reduzir a prevalência de atraso neuropsíquico.

Abstract

Some hundreds of people living in underdeveloped countries are affected by thyroidal hormone deficiency-hypothyroidism, hypothyroxinemia, and low iodine intake.

In recent years experimental studies have established a cause-and-effect relationship between thyroidal insufficiency, abnormal neurogenesis, and neurological impairment.

One may, in fact, find a direct correlation between maternal T4 and T3 blood levels and damaged fetal neurogenesis. Placental transfer of these hormones from maternal to fetal circulation has a significant role in promoting somatic and neural development during the first trimester, especially during the first twelve weeks. Evidence of T3 binding to TR receptors and

further attachment to specific sites that regulate cerebral genes, like PCP2, NSP-A, MAG, and MBP, represents a cascade of events leading to neuropsychological impairment in maternal hypothyroidism.

Disturbances of dendritic arborisation, deficient myelination, and delay in axonal migration and synaptogenesis are more frequent histomorphological changes induced by hypothyroidism.

Further studies are, nevertheless, necessary in order to characterize the action of the cascade, T3-receptors-gene expression, in neurogenesis, somatic growth, and development of cerebral functions (e.g. cognitive, memory, emotions, etc.).

Key-words: *Thyroid hormone receptors; Neurological disturbances in hypothyroidism; I.Q. and maternal thyroid hormones; Placental transfer of T4 and T3.*

BIBLIOGRAFIA

1. Brown R, Larsen PR. *Thyroid gland development and disease in Infancy and childhood*. In: The thyroid and its diseases, 2001.
2. Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J of Endocrin* 2000; 165: 1-8.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine. Diseases of the thyroid. *McGraw-Hill* 1998; 2021-23.
4. Haddow JE, Paomaki GE, Allan WC, Williams J, Knight GJ, Gagnon J *et al*. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999; 341: 549-55.
5. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function [review article]. *N Eng J Med* 1994; 331: 1072-76.
6. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Clinical perspective: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrin & Metab* 2000; 85: 3975-84.
7. Zoeller RT, Crofton KM. Thyroid hormone action in fetal brain development and potential for disruption by environmental chemicals. *Neuro Toxicology* 2000; 21(6): 1-6.
8. Glinooer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18; 404-32.
9. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: A threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-4.
10. van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJM, Briet JM, Smit BJ, Tamminga P *et al*. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 Weeks' gestation. *N Eng J Med* 1997; 336: 21-5.
11. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martín JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurological development at two years of age. *N Eng J Med* 1996; 334: 821-6.
12. *The Normal Thyroid*. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 176-7.
13. Dowling AMS, Iannaccone EA, Zoeller RT. Maternal hypothyroidism selectively affects the expression of neuroendocrine-specific protein a messenger ribonucleic acid in the proliferative zone of the fetal rat brain cortex. *Endocrinology* 2001; 142: 390-8.
14. *The neuromuscular system and brain in hypothyroidism*. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The thyroid: A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 831-2.