

FUNÇÃO TIREOIDEANA DO RATO TRATADO COM DIETA "ATEROGÊNICA" E CIMETIDINA *

Thyroid gland function of rats treated with "atherogenic" diet and cimetidine

BRUSCAGIN, Victor S. S. ***
CAMARGO, Luis Roberto ****
GOMEZ, Irma Cecília Douglas ***
PIRANA, Sulene **
SILVA, Carlos Maciel da ***
DOUGLAS, Carlos Roberto *****
STIVALLETI, Vera Lúcia G. *****

BRUSCAGIN, V.S.S. et al. Função Tireoideana do Rato Tratado com Dieta "Aterogênica" e Cimetidina. Arq. med. ABC, 13(1-2): 22-29, 1990.

RESUMO: Determinou-se, em ratos Sprague-Dowley machos e jovens, o efeito de dietas com conteúdo lipídico variável e de tratamento com cimetidina na função da glândula tireóide, durante o período de 70 dias.

Avaliando a função tireoideana através de vários parâmetros, determinou-se que estes variam de forma diferente de acordo com a estimativa do nível funcional sob controle do pesquisador, contudo, determinou-se que as dietas ricas em banha e óleo de oliva, além de colesterol e sais biliares, determinam diminuição da capacidade de concentrar iodeto da glândula tireóide, avaliado pela relação T/P, enquanto que a dieta enriquecida em óleo de soja incrementa a relação T/P.

O tratamento com cimetidina permite detectar significâncias objetivas apenas no índice de conversão (PBI/I 131), porque esta aumenta em condições de tratamento com cimetidina, particularmente em condições de dieta rica em banha ou óleo de oliva. Postula-se que a cimetidina poderia interferir a dois níveis diferentes como bloqueador ou antagonista dos receptores H₂ da histamina: a nível hipotalâmico (diminuindo a secreção de TRH e consequentemente de TSH) e a nível tireoideano (facilitando a secreção dos hormônios tireoideanos, talvez por mecanismo H₁).

UNITERMOS: Tireóide, dieta aterogênica, histamina, cimetidina.

INTRODUÇÃO

A glândula tireóide é, praticamente, o único tecido no organismo que, em condições fisiológicas, é capaz de captar iodo inorgânico e formar compostos orgânicos que passam para o sangue circulante como hormônios tireoideanos (T₄ ou tiroxina ou tetraiodotironina e T₃ ou triiodotironina em menor concentração) (18). Deste modo, quando se administra iodo marcado, I¹³¹ ou I¹²⁵, pode-se detectá-lo, após certo tempo, concentrado na glândula tireóide ou circulando ligado a proteínas plasmáticas (PBI ou iodo ligado a proteína), porque os hormônios tireoideanos são transportados ligados a plasmoproteínas (TBG e TBPA) (6). Os hormônios tireoideanos, particularmente T₄, a nível dos tecidos, são desiodados por mecanismos enzimáticos (5' monodesiodases tissulares), de modo que praticamente todo o T₄ produzido pela tireóide é transformado em T₃ nos tecidos, em especial rim e fígado (5, 29). O T₃ seria o verdadeiro hormônio tireoideano fisiologicamente ativo que se une a receptores intracelulares específicos e exerce suas funções. Dentro das funções dos hormônios tireoideanos cabe destacar a de controlar o metabolismo lipídico e, em particular, a concentração de lípidos no plasma. Tem-se demonstrado que a tiroxina reduz a concentração plasmática de colesterol total, como também o colesterol transportado pela fração LDL (lipoproteína de densidade baixa) das lipoproteínas do plasma (4). Aceita-se que o principal mecanismo pelo qual agiria a tiroxina ocorreria a nível hepático, onde incrementa a excreção de colesterol como tal ou, sob a forma de hidrocolesterol ou ainda como sais biliares através do fluxo biliar (19). Um outro mecanismo, menos importante, se daria através do aumento da síntese de colesterol no fígado, pela estimulação de enzimas ligadas ao processo de produção de colesterol. Devido aos efeitos mencionados, o hormônio da tireóide possui uma ação definidamente hipocolesterolemizante e de redução das LDL plasmáticas. Postula-se que, através deste mecanismo, a tiroxina desempenharia um papel anti-aterogênico, porquanto diminuiria um fator de risco im-

portante, ao reduzir o teor de lipoproteínas transportadoras de colesterol e que são metabolizadas pelas células arteriais através do mecanismo dos receptores celulares descrito por Goldstein e Brown (31, 16). De fato, tem-se demonstrado que os hormônios da tireóide diminuem o depósito de lípidos em experiências animais, como também que em condições de hipotireoidismo clínico, onde existe maior incidência de ateromatose coronariana (19, 22).

Como a glândula tireóide cumpre múltiplos e importantes funções, muitos são também os fatores que controlam a função glandular da tireóide e que permitem adaptá-la aos requerimentos fisiológicos. Em geral, os mecanismos controladores da função tireoideana agem através do controle exercido pela hipófise através do hormônio tireoideostimulante (TSH). Assim, por exemplo, em condições de habituação a ambientes frios ou a altura (23), se observa incremento da concentração de TSH no sangue, enquanto que no envelhecimento, se observa o oposto (30). Observa-se, via de regra, que as adaptações tireoideanas são lentas, pois requerem períodos relativamente prolongados entre a aplicação do estímulo adaptativo e a evidênciação da modificação do nível funcional da glândula. Isto sugere que talvez o mecanismo adaptativo deva ser relativamente complexo.

Devido aos conspícuos efeitos nos lípidos sanguíneos, foi sugerido em 1969 que a glândula tireóide poderia, por sua vez, ser modificada no seu nível funcional, pelo teor de lípidos do sangue. De fato, Bernick e Patek (2) demonstraram que submetendo ratos a dieta enriquecida em colesterol, observava-se mudanças sugestivas de hiperatividade glandular (2), e também que ratos alimentados com colesterol evidenciavam pesos relativos maiores da glândula tireóide (7). Foi demonstrado assim que ao alimentar ratos por períodos variáveis, porém prolongados de tempo (mínimo 15 dias), com dietas que contém 1% de colesterol e 0,1% de sais biliares evidencia-se sinais histológicos e funcionais de hiperatividade glandular tireoideana, assim como au-

* Laboratório de Medicina Experimental do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

** Acadêmica do 4.º ano do Curso de Graduação da F.C.M.S.C.S.P.

*** Acadêmicos do 4.º ano do Curso de Graduação da Faculdade de Medicina do ABC.

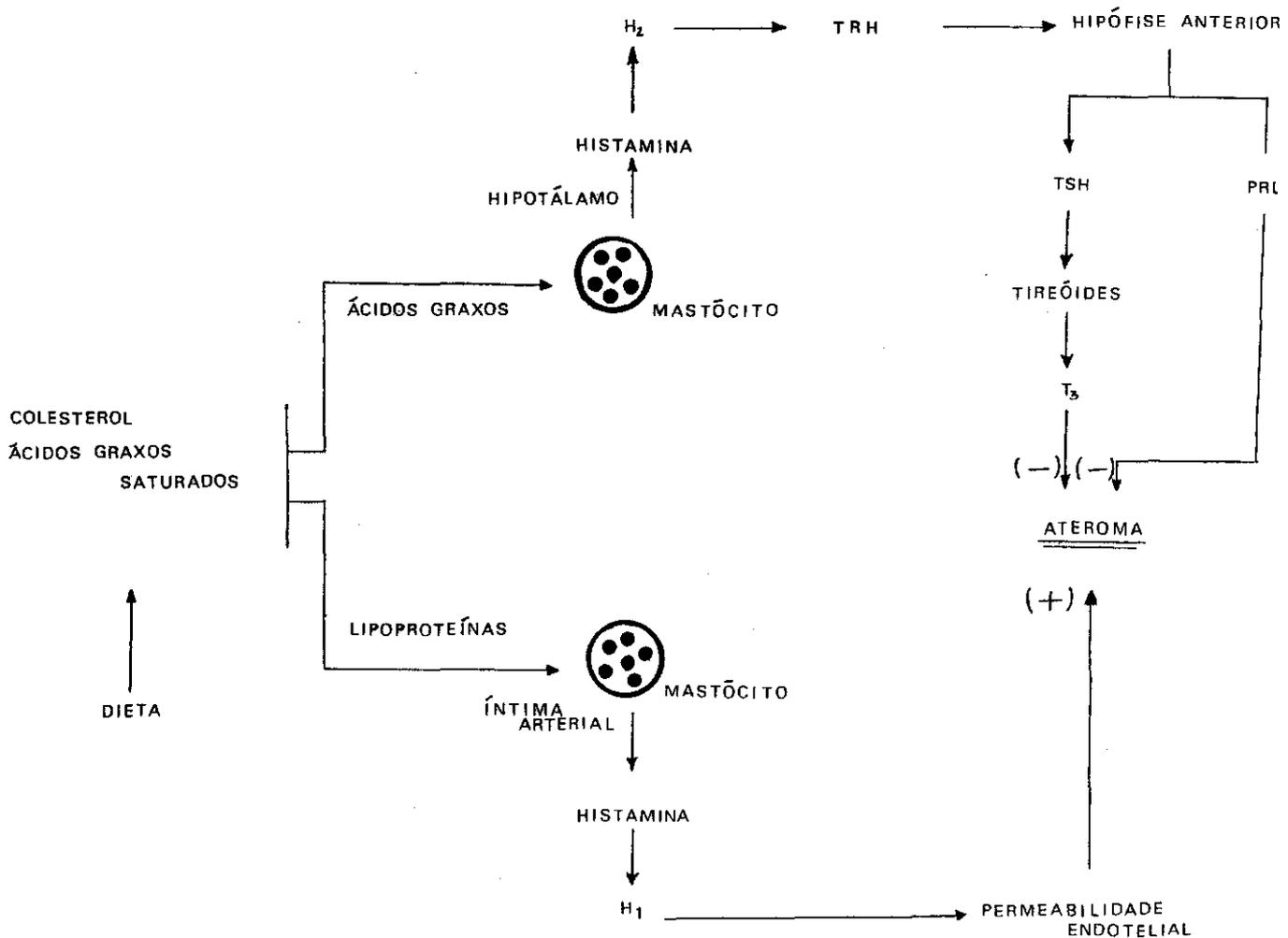
**** Acadêmico do 5.º ano do Curso de Graduação da F.C.M.S.C.S.P.

***** Professores de Filosofia da Faculdade de Medicina do ABC.

mento da captação de iodo e do PBI e redução do tempo de esvaziamento da radioatividade da glândula (8). Posteriormente, demonstrou-se que havia elevação do teor de T3 no plasma, mas com relativa manutenção de T4 no plasma (24). Além disso, posteriormente foi determinado que a concentração plasmática de TSH está exagerada em ratos que recebem dietas enriquecidas em colesterol (13). Estes achados são fortemente indicativos que a hiperestimulação da glândula tireoide exercida pelo colesterol dietário é decorrente de uma maior atividade da adeno-hipófise. Posteriormente determinou-se que o mecanismo hiperestimulante da tireoide poderia ser iniciado no hipotálamo, quanto extratos aquosos de hipotálamo de animais alimentados com colesterol eram capazes de produzir efeitos secretores de TSH e prolactina (25).

Por outro lado, demonstrou-se que não há uma correlação estrita entre as variações da colesterolemia e o efeito tireoideo-estimulante, pelo que foi sugerido que o mecanismo fosse mediado por outro fator intermediário (20). Foi proposto a participação dos mastócitos, porquanto tinha sido demonstrado que sob os efeitos de uma dieta hipercolesterólica, produzia-se severo esvaziamento de mastócitos (9). Além disso, os mastócitos estão amplamente espalhados no organismo, incluindo o sistema nervoso central e particularmente, o hipotálamo. Sugeriu-se assim que o excesso de colesterol no sangue, de algum modo, estimularia o esvaziamento do conteúdo glandular dos mastócitos, aumentando a concentração de histamina ou outros compostos no meio extracelular (figura 1) (26). O papel da histamina

FIGURA 1



ESQUEMA HIPOTÉTICO DA PARTICIPAÇÃO DOS MASTÓCITOS NO PROCESSO DE FORMAÇÃO DO ATEROMA

mina, em particular, foi estimado usando bloqueadores H₂, como a cimetidina, pela qual se impede o efeito tireoideo-estimulante e o aumento do TSH decorrente do colesterol administrado pela dieta (27), o que não ocorre usando-se bloqueadores H₁ como a terfenadina (10).

Por outro lado, quando se fornece pela dieta um excesso de lipídeos pode-se determinar também uma estimulação da glândula tireoide (17). Contudo, este efeito parece ser dependente do tipo de ácido graxo constituinte da gordura utilizada. Assim, por exemplo, óleo de milho ou soja, que contém escassa ou nula concentração de ácidos graxos saturados não são capazes de estimular a tireoide, enquanto que óleo de coco ou de dendê que contém concentrações elevadas de ácidos graxos saturados, se comportam como excelentes estimulantes da função tireoideana (14). Deste modo, ácidos graxos da dieta (saturados) que têm propriedade aterogênica, isto é, de facilitar a formação de placas na artéria e de fomentar a elevação do LDL-colesterol, comportam-se semelhantemente como estimulantes da glândula tireoide. Poder-se-ia interpretar este fenômeno, como um processo de compensação que ocorre no sentido de manter a concentração dos lipídeos no plasma e, por conseguinte, evitar o depósito gorduroso na intima arterial. Outro tanto, poderia ser aduzido ao colesterol.

Estudos preliminares realizados com azeite (óleo de oliva) demonstraram que, tanto em condições de excesso como de déficit deste óleo, se observa incremento do conteúdo de lipídeos (principalmente triglicérides) na artéria, enquanto pouco efeito estimulante da tireoide é registrado. Deste modo, poder-se-ia catalogar "a priori" que o óleo de oliva agiria como agente pró-aterogênico (28).

OBJETIVO

Baseados nos princípios e antecedentes mencionados na introdução, foi proposto estudar a função da glândula tireoide do rato sob o efeito de dietas, que diferem entre si quanto ao conteúdo lipídico, isto é, dietas que variam em relação à qualidade do lipídeo constituinte e a quantidade que o mesmo representa na dieta. Selecionou-se para esta finalidade, três tipos de lipídeo: banha, rica em ácidos graxos saturados, oliva, rico em ácidos graxos mono-insaturados e soja, mais equilibrado, com um conteúdo importante de ácidos graxos poli-insaturados (n-6); mas, com o intuito de criar duas condições experimentais polarmente diferentes, decidiu-se formar dois tipos de dietas: pró-aterogênica e anti-aterogênica, os primeiros representados por excesso de banha ou óleo de oliva acrescentado de colesterol, e os segundos identificados por óleo de soja em proporção considerada "normal".

Por outro lado, decidiu-se avaliar nestas condições o efeito modificador ou bloqueador da estimulação tireoideana produzido pela cimetidina.

Estes dois aspectos considerados no esboço experimental tendem a produzir duas condições antagônicas: uma, anti-aterogênica, que se opõe ao depósito de lipídeo na artéria (dieta rica em ácido graxo poli-insaturado e falta de inibição pela cimetidina) e outra, pró-aterogênica, que facilitaria o depósito de gordura na artéria (dieta rica em ácido graxo saturado ou mono-insaturado, mais excesso de colesterol e efeito bloqueador da ação tireoideo-estimulante pela cimetidina).

Deste modo, o presente trabalho representa uma primeira etapa em que se pretende analisar apenas a função tireoideana em condições de pró-aterogênese e de anti-aterogênese no animal de experimentação (rato)

com o intuito de conhecer pelo menos um dos mecanismos mais importantes que participam no processo aterogênico.

MATERIAL E MÉTODOS

Animal de experimentação

As experiências foram realizadas no rato. Foram escolhidos 65 ratos da cepa Sprague-Dawley, machos, com idade média no início do experimento de 90 dias. Sua origem era do biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, que mantém a linha isogênica desde 1975.

Grupos Experimentais

Os animais foram agrupados em seis categorias, de acordo aos tipos de dieta e tratamento com cimetidina, que foram mantidos por período de 70 dias.

Grupo Scc: corresponde ao grupo Soja-cc, isto é, a dieta controle constituída por óleo de soja 12% (vide Figura 2) e injetados com cimetidina * 10,0 mg/Kg peso/dia pela via intraperitoneal. Total 12 animais.

Grupo Ssc: corresponde ao grupo Soja-sc, isto é, a dieta controle constituída por óleo de soja 12% e injetados intraperitoneal com volumes de solução salina equivalentes aos volumes usados no grupo precedente. Total 12 animais.

Grupo Bcc: correspondente ao grupo Banha-cc, isto é, dieta constituída por banha 18% como fonte lipídica e colesterol 1% e injetados com cimetidina * 10,0 mg/Kg peso/dia pela via intraperitoneal. Total 10 animais.

Grupo Bsc: correspondente ao grupo Banha-sc, ou seja, dieta constituída por banha 18% como fonte lipídica e colesterol 1% e injetados intraperitoneal com volumes de solução salina equivalentes aos volumes usados no grupo precedente. Total 10 ratos.

Grupo Ooc: corresponde ao grupo Oliva-cc, ou seja, dieta constituída por óleo de oliva 18% como fonte lipídica e colesterol 1%, injetados com cimetidina * 10,0 mg/Kg peso/dia pela via intraperitoneal. Total 11 ratos.

Grupo Osc: corresponde ao grupo Oliva-sc, isto é, dieta constituída por óleo de oliva 18% como fonte gordurosa e colesterol 1% e injetados com volumes de solução salina equivalentes aos volumes usados no grupo precedente. Total 10 animais.

Dietas

A composição das dietas usadas pode ser apreciada na Figura 1 em que a composição protéica de todas elas e similar, como também o valor energético por volta de 460 Kcal por 100 g de alimento.

A dieta óleo de soja 12% pode ser considerada como controle (ou não aterogênica). As dietas banha 18% e óleo de oliva 18%, adicionadas de colesterol puro 1% e bile dessecada (sais biliares) 0,1% podem ser considerados pró-aterogênicos de acordo a antecedentes da literatura científica (11). As variações do conteúdo de maizena (carboidrato complexo) devem-se ao propósito de manter as dietas iso-energéticas. O conteúdo variável

* Usou-se cimetidina SK 8F do laboratório Smith Kline & Cia., TAGAMET[®] solução injetável que por cada ampola de 2,0 ml contém 300 mg de cimetidina base.

FIGURA 2

Dietas Empregadas

Ingredientes	Banha+		Oliva++		Soja+++	
	G%	Kcal%	G%	Kcal%	G%	Kcal%
Maizena	13	53,3	13	53,3	29	119
Açúcar	10	41,0	10	41,0	10	41,0
Farinha	10	41,0	10	41,0	10	41,0
Óleo	18	167,6	18	167,6	12	117,7
Leite em pó	10	50,0	10	50,0	10	50,0
Caseína	25	106,5	25	106,5	25	106,5
Mistura Salina °	1	—	1	—	1	—
Celulose	12	—	12	—	3	—
Colesterol	1	—	1	—	0	—
Sais Biliares	0,1	—	0,1	—	—	—
TOTAL	100	459,4	100	459,4	100	469,2

+ Banha usada foi da marca Sadia, Brasil.

++ Óleo de oliva usado foi da marca Carbonell, Argentina.

+++ Óleo de soja usado foi da marca Soya, Santa Catarina, Brasil.

° Usou-se mistura de Mendell-Osborn.

de celulose obedece a propósito de manter o volume total de dieta constante.

Condições de Biotério

Os animais foram mantidos em gaiolas semi-metabólica e coletivas (com 4 a 5 animais por gaiola), de modo que, semanalmente eram trocados de gaiola, com o intuito que todos eles passassem por sistemas ambientais similares, além de poder determinar cada duas semanas o consumo alimentar individual. O peso corporal era controlado cada semana, a mesma hora do dia (11-12 horas).

As condições de biotério (biotério já mencionado anteriormente) eram mantidas constantes, isto é, temperatura regulada a 23°C, ciclo luz/escurecimento de 12 horas e umidade controlada (60%).

Sacrifício dos animais

Após 70 dias de tratamento, os ratos foram separados em outros seis grupos, de modo que cada grupo tinha animais de todas as categorias experimentais. Os ratos de cada um destes seis grupos eram sacrificados diariamente no período da manhã, seguindo, em geral, as mesmas manobras e modalidades para todos os grupos.

Vinte e quatro horas antes do sacrifício, os ratos eram injetados com 5µci de iodo radioativo (I^{131}) livre de carregador em volume de 0,50 ml por via intraperitoneal, logo após, eram deixados isolados em gaiolas individuais. Após jejum de 12 horas, os animais eram anestesiados com éter por inalação. Praticava-se laparotomia na região média anterior do abdômem, punção da aorta descendente a nível da bifurcação das artérias ilíacas e sangramento lento, retirando o máximo possível de volume sanguíneo. O sangue era recolhido com seringa de vidro heparinizada e colocado em tubo de centrifuga. Separava-se o plasma após centrifugação; os glóbulos eram eliminados. Além do sangue, era retirada a totalidade da glândula tireóide.

Estudo da Função Tireoideana (8)

Aplicaram-se os seguintes testes:

— Captação de I^{131} pela glândula tireóide. Determinava-se a radioatividade de toda a glândula tireóide em contador gama de poço modelo Abbott durante um minuto. Expressava-se em percentagem de dose injetada.

— Relação T/P ou tireóide/plasma. Expressa a capacidade de concentrar iodeto da glândula tireóide. Estabelece-se medindo a radioatividade da glândula tireóide (segundo exemplo anterior) e a radioatividade de 1,0 ml de plasma circulante.

— PBI³¹. Usa-se 1,0 ml de plasma que é duas vezes precipitado com ácido tricloroacético 10%. Mede-se a radioatividade do precipitado resultante após lavagem com ácido tricloroacético 5%. A radioatividade se expressa em % da dose injetada.

— Índice de conversão — PBI³¹/I¹³¹. Relaciona as radioatividades do precipitado das proteínas do plasma por ácido tricloroacético (segundo relação do teste anterior) e de 1,0 ml de plasma.

Análise Estatística

Os resultados obtidos nos quatro testes de função tireoideana foram submetidos a análise estatística pelo método da análise de variância (AV) de duas classificações, determinando-se o contraste pelo método de Scheffé (Teste F), assinalado por Armitage (1), com um limite de confiança de 95% (Q (F) 0,05). Nos resultados de variância de Scheffé.

RESULTADOS

A função da glândula tireóide foi avaliada através de quatro testes funcionais: captação de iodeto radioativo exprimido em porcentagem da radioatividade injetada; iodeto radioativo ligado a proteína (PBI) exprimido como porcentagem da dose injetada de I^{131} que se apresenta na fração de conversão, isto é, a relação entre PBI¹³¹/P, esta última corresponde a radioatividade total do plasma; relação T/P ou tireóide/plasma, correspondente a relação entre as radioatividades encontradas na

tireóide em relação a 1 ml de plasma, corresponderia aproximadamente à capacidade de concentração de iodo da glândula.

Na Tabela 1 observa-se os efeitos registrados na captação de I^{131} pela glândula tireóide. Quando se analisam os efeitos da administração de cimetidina (cc), não se detectam valores significativamente diferentes com os animais não tratados (sc), seja qual for o tipo de dieta usado. Contudo, as médias de captação tireoideana dos ratos alimentados com soja ou banha são menores quando tratados com cimetidina, enquanto que não varia nos grupos alimentados com óleo de oliva. Deve-se salientar que o desvio padrão registrado no grupo com banha ou soja é muito elevado, com que as probabilidades de significância são fortemente reduzidas.

TABELA 1

Captção de I^{131} pela glândula tireóide em 24 horas (%).

Grupo	Média	Desvio	N.º
Soja — sc	0.758	1.882	12
Soja — cc	0.669	1.49	12
Banha — sc	1.0093	2.38	10
Banha — cc	0.271	0.52	10
Oliva — sc	0.635	1.297	11
Oliva — cc	0.693	1.745	10
TOTAL			65

Fonte: Laboratório Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa e Faculdade de Medicina do ABC.

A.V. (entre sc e cc) $F = 0.01$ não significativa.
A.V. (entre dietas) $F = 0.35$ não significativa.

Na mesma tabela, pode-se apreciar a influência da dieta na captação de I^{131} pela tireóide. Chama a atenção novamente a falta de significância estatística, embora há certas variações das médias do grupo alimentado com banha, porque o grupo sc, sem cimetidina ou controle, apresenta valor maior em relação ao observado nos animais alimentados com soja ou oliva; não obstante, quando os mesmos animais são injetados com cimetidina (cc) o valor da média de captação de iodeto cai, embora não significativamente.

A porcentagem de PBI^{131} no plasma demonstrou também falta de significância estatística em todos os grupos estudados, como pode ser avaliada na Tabela 2.

TABELA 2

PBI (% do I^{131} injetado ligado a proteína plasmática).

Grupo	Média	Desvio	N.º
Soja — sc	0.000727	0.0007	12
Soja — cc	0.00121	0.00115	12
Banha — sc	0.000472	0.000576	10
Banha — cc	0.000607	0.0057	10
Oliva — sc	0.000792	0.0001	11
Oliva — cc	0.000613	0.000611	10
TOTAL			65

Fonte: Laboratório Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa e Faculdade de Medicina do ABC.

A.V. (entre dietas) $F = 1.67$ não significativa.
A.V. (entre sc e cc) $F = 1$ não significativa.

Assim o efeito do tratamento com cimetidina não afeta, pelo menos estatisticamente, a porcentagem de PBI^{131} , mas novamente observa-se variação da média para os grupos alimentados com soja ou banha, em que a porcentagem de PBI^{131} se manifesta maior em relação ao grupo alimentado com oliva, em que se modifica muito pouco.

Algo similar se observa em referência ao tipo de dieta utilizado, porquanto não há diferenças estatísticas entre os diferentes grupos em que se pesquisou o PBI^{131} ; contudo, novamente há variação do valor da média do grupo sc (controle) alimentado com banha, porque a porcentagem de PBI^{131} se apresenta menor; algo similar ocorre no grupo cc (com cimetidina) alimentado com soja.

Na Tabela 3 se apresentam os valores e análise estatística do índice de conversão (PBI^{131}/I^{131}). A influência da administração de cimetidina afetou significativamente o índice de conversão no sentido de aumentar, mas só quando se analisa a significância globalmente, porque especificamente em cada grupo de dieta não se apresentam diferenças, embora há tendência para aumentar, particularmente nos grupos alimentados com banha e oliva.

TABELA 3

Índice de conversão: PBI^{131}/I^{131} .

Grupo	Média	Desvio	N.º
Soja — sc	0.201	0.086	12
Soja — cc	0.275	0.0868	12
Banha — sc	0.172	0.097	10
Banha — cc	0.233	0.1	10
Oliva — sc	0.167	0.143	11
Oliva — cc	0.214	0.107	10
TOTAL			65

Fonte: Laboratório Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa e Faculdade de Medicina do ABC.

A.V. (entre dietas) $F = 1.4$ não significativa.
A.V. (entre sc e cc) $F = 5.8$ significativa.

Contraste pelo método de Scheffé (entre sc e cc):

- Soja = 1.85 não significativa.
- Banha = 1.35 não significativa.
- Oliva = 1.07 não significativa.

Em referência a influência da dieta não há significância estatística, apesar que no grupo controle, a dieta com soja apresenta valores maiores da média.

Na Tabela 4 se apresentam os resultados e sua análise estatística da relação T/P ou seja da capacidade de concentrar iodeto pela glândula tireóide.

Novamente o tratamento com cimetidina não influencia, pelo menos estatisticamente, a relação T/P, embora exista certa variação do valor da média, que não se modifica com banha, mas cai com dieta rica em soja e se eleva na dieta com óleo de oliva.

A análise da dieta quando realizada globalmente demonstra que as dietas com banha e com óleo de oliva se comportam de modo similar, enquanto a de soja difere dos anteriores. Assim, observando os valores das médias registradas, observa-se que são maiores com

dieta rica em soja, tanto para animais tratados com cimetidina (cc) ou não tratados (sc); por outro lado, detecta-se diminuição das médias de T/P nos animais alimentados com óleo de oliva.

As diferenças observadas, como também a falta de diferença registradas seriam um expoente da ampla dispersão dos valores obtidos em diferentes dias de registro, em que influem fatores dificilmente controláveis, como variações da temperatura ambiental. Aliás, o número relativamente pequeno de amostras reduz a possibilidade estatística de avaliação. Contudo, os diferentes resultados obtidos usando diferentes parâmetros de função tireoideana não chamam a atenção porquanto estão ponderando condições funcionais diferentes.

TABELA 4

T/P (captação/plasma).

Grupo	Média	Desvio	N.º
Soja — sc	16.506	15.258	12
Soja — cc	12.66	4.35	12
Banha — sc	7.204	5.114	10
Banha — cc	7.824	5.353	10
Oliva — sc	5.236	2.301	11
Oliva — cc	6.776	1.946	10
TOTAL			65

Fonte: Laboratório Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa e Faculdade de Medicina do ABC.

A.V. (entre dietas) F = 8.49 *significante*.
 A.V. (entre sc e cc) F = 0.11 *não significativa*.

Contraste pelo método de Scheffé (entre dietas):

- Soja banha = 3.10 *significante*.
- Sola oliva = 3.83 *significante*.
- Banha oliva = 0.65 *não significativa*.

DISCUSSÃO

O controle da função tireoideana pelos lípidos parece ser bastante complexo, tanto em relação ao tipo de lipídeo capaz de influenciar a glândula tireóide, assim, como também quando se avalia a função tireoideana por um determinado parâmetro tireoideano submetido a análise científica.

Estudos anteriores demonstraram que a dieta rica em colesterol estimula a função da tireóide, quando avaliada por parâmetros histológicos, TSH, T3 e captação de I¹³¹ (8, 24, 13). Outros trabalhos também demonstraram que dietas ricas em ácidos graxos saturados fazem aumentar, particularmente, a captação tireoideana de iodeto, como ocorre, por exemplo, com dietas ricas em óleo de coco e de dendê (14, 17); outro tanto acontece com dietas com banha, que além de aumentar a captação de I¹³¹, incrementam o teor plasmático de TSH (21). Todavia, ao alimentar ratos com óleo de oliva não se modifica nem a captação de iodeto nem a relação tireóide/plasma, mas sim se altera o índice de conversão PBI¹³¹/I¹³¹ (28). Deste modo, é bastante difícil definir com exatidão se um determinado tipo de gordura estimula ou não a glândula tireóide.

Dos resultados expostos, sob o ponto de vista estritamente estatístico, os diferentes tipos de dieta estudados, influenciam apenas um parâmetro tireoideano,

a relação T/P (tireóide/plasma), pelo que foi estabelecido que a dieta com soja é diferente das dietas com banha e oliva. A diferença consiste na capacidade de aumentar a relação T/P que exhibe a dieta rica em soja, o que não se apresenta com banha e oliva, em que nesta última situação, pelo contrário há tendência à redução da relação T/P. Este fenômeno parece ser importante, porquanto ambas as dietas que não elevam a relação T/P têm em comum dois fatos: 1.º: contém colesterol e sais biliares e 2.º: a concentração lipídica é mais alta (18%), deste modo, tanto o excesso de lípidos como a presença de colesterol, deprimiriam a função da tireóide, quando investigada sob o ponto de vista T/P. De fato, a relação T/P (tireóide/plasma) indicaria a capacidade de concentrar iodo que tem a glândula tireóide em relação à oferta de iodo circulante (P). Considerando a função tireoideana, deste modo, a dieta rica em soja estimularia esta capacidade apenas, sem que possa ser avaliada através de outra função, como captação de iodeto pela tireóide por exemplo. Deve-se destacar que o efeito da dieta com soja se apresenta com ou sem a presença de cimetidina, como logo após será comentado.

Do exposto, na presente experiência, pode-se deduzir que somente um parâmetro analisado permitiria concluir a influência da dieta "aterogênica" na tireóide, porém, já é um fato bem estabelecido que através de diversos procedimentos é plausível demonstrar que os lípidos influem, no sentido de exagerar, no geral a função da glândula tireóide; porém, a administração aguda intravenosa de ácido araquidônico é capaz de provocar diminuição da captação de I¹³¹ pela tireóide (3).

Em concordância com trabalhos anteriores (21), obtivemos maior captação de I¹³¹ com dieta rica em banha, a qual é diminuída quando o animal é tratado com cimetidina. Ou seja, a não falta de modificação da relação T/P pela banha, mas sim pela dieta com oliva, poderia ser explicada pelo aumento da captação de I¹³¹ que ocorre sob os efeitos de banha e que evita o efeito que diminui a relação T/P, que se observa na dieta de óleo de oliva. Isto é, banha e oliva reduzem a capacidade de concentrar iodo na tireóide, mas (pelo menos com banha) não é necessário a redução da captação de iodo, mas talvez a exagerada liberação de iodo da tireóide, provavelmente como hormônios tireoideanos, porque como foi anteriormente demonstrado a dieta com banha aumenta a concentração de T3 no plasma.

Deve-se especificar, em geral, que a falta de significância estatística de muitos valores pesquisados seria decorrente da ampla dispersão dos valores, que determina um alto valor do desvio padrão, que aliado a um número relativamente restrito dos casos estudados leva à falta de significância. Contudo, nesta discussão estão também se considerando resultados obtidos em condições experimentais análogas previamente obtidos pela mesma equipe de trabalho.

Em referência aos efeitos do tratamento com cimetidina, novamente chama a atenção a falta de significância estatística já comentada, o que está contraposta com resultados obtidos previamente em condições de tratamento agudo com cimetidina em que foi registrado bloqueio da ação do colesterol no efeito de aumentar captação de I¹³¹ na tireóide e de aumentar o TSH no plasma (27).

Nesta experiência somente no índice de conversão (PBI¹³¹/I¹³¹) observa-se efeito do tratamento com cimetidina, considerando todos os grupos globalmente. O tratamento com cimetidina produz aumento do índice de conversão, ou seja, maior relação entre o iodo ligado à proteína (PBI) e o iodo total. O índice de conversão

é um indicador indireto da taxa global de hormônios tireoideanos iodados ligados a uma proteína transportadora (15). Assim interpretado, este valor representaria que a cimetidina está provocando provavelmente um aumento da velocidade de esvaziamento do iodo da tireóide. Isto seria um fato novo que poderia ser acrescentado ao efeito anteriormente indicado para a cimetidina, em que ao bloquear o receptor H₂, a histamina liberada dos mastócitos pelos lípidos não poderia agir estimulando a secreção de TRH e logo após de TSH. Isto poderia explicar os resultados obtidos na função tireoideana, que embora não sejam estatisticamente significativas, seriam lógicos dentro do contexto explicativo. Assim, por exemplo, a soja e a banha seriam mais conspícuos em relação aos efeitos da cimetidina, porque ambas diminuem a porcentagem de captação de I¹³¹ (por bloqueio do receptor H₂ da histamina), enquanto a relação T/P (concentração de iodo) é menor com soja e permanece mais ou menos igual com banha, por outro lado, a porcentagem de PBI¹³¹ é maior para banha e soja, indicativa de maior esvaziamento glandular de hormônios ligados à proteína.

Se bem é possível compreender o efeito inibidor da captação de iodo pela tireóide produzido pela cimetidina através do bloqueio dos receptores H₂ da histamina, é mais difícil interpretar o possível maior esvaziamento de hormônios tireoideanos da glândula. Não obstante, são assinalados os seguintes fatos: a) a glândula tireóide possui uma alta população de mastócitos; b) postula-se que a histamina teria um papel controlador da secreção tireoideana na mesma glândula (12); c) tratando ratos com terfenadina, que é bloqueador dos receptores H₁ da histamina, aumenta a relação T/P (10). Estes fatos permitiriam sugerir que bloqueando-se também os receptores H₂ da histamina na mesma glândula tireóide pela cimetidina, haveria uma modificação da velocidade de esvaziamento dos hormônios tireoideanos, talvez mediada pela histamina, que agiria através do mecanismo H₁ que permanece intacto nestas condições experimentais (12).

Uma objeção que pode ser feita a nosso trabalho é relativa ao escasso efeito da cimetidina em outras funções tireoideanas, além do índice de conversão. Usou-se uma dose, considerada efetiva, de cimetidina, mas aplicada cada 24 horas através de injeção intraperitoneal. Determinou-se que a meia vida da cimetidina em solução aquosa é de 2 horas; por conseguinte houve períodos importantes de tempo que a glândula tireóide não estava sob os efeitos bloqueadores da cimetidina. Consideramos que esta poderia ser uma das causas da ampla dispersão dos valores obtidos com cimetidina. Reforça esta apreciação os efeitos obtidos na ingestão alimentar e na curva de crescimento, em que a cimetidina foi mais efetiva por tratar-se de um fenômeno mais mantido no tempo, que uma determinação única (no tempo do sacrifício) da função da glândula tireóide. A ação depressora de cimetidina no consumo de alimentos e crescimento poderia ser secundária ao bloqueio de histamina como neurotransmissor no hipotálamo que poderia depressar a sensação de fome.

Em relação ao postulado na hipótese deste, pode-se dizer que as consideradas presuntivamente como dietas "aterogênicas", que contém banha e óleo de oliva respectivamente além de colesterol e sais biliares, realmente ambos reduzem a capacidade de concentrar iodo pela glândula tireóide, mas adicionalmente a cimetidina não é capaz de reduzir esta função porquanto estaria facilitando a saída de hormônios da glândula tireóide. Daí que poder-se-ia concluir que a mistura dieta "aterogênica" + cimetidina não seria aparentemente a situação ideal de modelo que poderia levar a maior depó-

sito lipídico na parede arterial, pelo menos quando se enfoca o aspecto participação da glândula tireóide, como era o intuito desta pesquisa.

BRUSCAGIN, V.S.S. et al. Thyroid Gland Function of Rats Treated with "Atherogenic" Diet and cimetidine. Arq. med. ABC, 13(1-2): 22-29, 1990.

SUMMARY: Thyroid gland function was evaluated in young male Sprague-Dawley rats subjected to diets having different content of lipids and treated with cimetidine by via I.P. during a 70 day period.

When thyroid function is determined through different procedures, it was observed that the results could vary in a different way according to the parameter under detection by the research worker. Moreover, it was determined that diets enriched either in lard or in olive oil as source of fat, added with cholesterol and bile salts showed a decreased capacity of the thyroid gland to concentrate iodine as evaluated by T/P ratio, meanwhile diets enriched with soybean oil showed increased T/P ratio.

When rats are treated with cimetidine, it was observed significant differences only in the conversion index (PB¹³¹I/¹³¹I) determination, because it is elevated when rats are treated with cimetidine, particularly in conditions of diets containing lard or olive oil. It would be possible to postulate that cimetidine would interfere at two different levels as blocking factor or antagonist of H₂ receptors of histamine at hypothalamus level (diminishing TRH and TSH secretion effect) and at thyroid gland level (facilitating secretion of thyroid hormones, may be through H₁ receptor mechanism).

It would be possible to conclude that "atherogenic" diet plus cimetidine treatment would not represent an ideal experimental model for atherogenesis in rats, at least when it is determined the thyroid gland function considered as a mechanism that projects against atherogenesis.

KEY WORDS: Thyroid, atherogenic diet, histamine, cimetidine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMITAGE, P. Statistical methods in medical research. 2nd. ED. USA, 1978.
2. BERNICK, S.; PATEK, P.R. Effect of cholesterol feeding on morphology of selected endocrine glands. Arch. Path. 72:321, 1961.
3. CAVALCANTI, T.C.; MELLO, R.A.; CAMARGO, L.R.; LOBO, R.A.; NOVELLETO, S.; FERREIRA, J.F.M.; LOREY, G.A.; HORTA, M.H.; STIVALETTI, V.L.G.; DOUGLAS, C.R. & TALIM, Q.S. Relações entre teor de ácidos graxos do soro e conteúdo lipídico da artéria de ratos submetidos a dieta hiper e hipolípídica com diferentes qualidades de ácidos graxos. I Congresso Nacional da SBAN, São Paulo, 1987.
4. CHAIT, S.R.; BIEIMAN, E.L.; AIBERS, J.J. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoproteins by cultures human skin fibroblasts. J. Clin. Endoc. Metab. 48:387, 1979.
5. CHOPVA, I.J.; SOLOMON, D.H.; CHOPVA, V.; WU, S.Y.; FISHER, D.A. Pathways of metabolism of thyroid hormones. Recent Prog. Horm. Res. 34:54, 1978.
6. CODY, V. Thyroid hormone interactions: molecular conformation, protein binding and hormone action. Endoc. Rev. 140-166, 1980.
7. DOUGLAS, C.R.; MANDOKI, J.J. Preliminary observations on the effect of cholesterol feeding on thyroid gland weight. Unpublished Data Mexico, 1982.
8. DOUGLAS, C.R.; MORA, F.; CISTERNAS, R. Estimulación de la glándula tiroidea de la rata por dieta rica en colesterol. Arch. Biol. Med. Exper. 5:12, 1969.
9. DOUGLAS, C.R.; VOQUERA, L.A.; PAVEZ, V.; ESCOBAR, E.; ROSENKRANZ, A. Mucopolysaccharide content of the arterial wall of the rat upon emptying of the mast cells. Acta. Physiol. Vat. Amer., 14:37, 1964.
10. DOUGLAS, C.R.; STIVALETTI, V.L.G.; CAMARGO, L.R.; LOBO, R.A.; DOUGLAS, I.C.; QUINTAES, P.S.L.; DA SILVA, C.M.; NOVELLETO, S.; FERREIRA, J.F.M. Papel da histamina no processo aterosclerótico do rato submetido a dieta considerada aterogênica. I Congresso Nac. Soc. Bras. Alim. Nutrição, 1987.
11. DOUGLAS, C.R. The atheroma-protective effect of the synthetic polymer B.W. 48/80 in rabbits. Acta. Physiol. Lat. Amer. 18:119, 1968.
12. DOUGLAS, I.C.; CAMARGO, L.R.; LOBO, R.A.; QUINTAES, P.S.L.; DA SILVA, C.C.; FERREIRA, J.F.M.; NOVELLETO, S.; LOREY, G.A.; HORTA, M.H.; PIRANA, S.; STIVALETTI, V.L.G. & DOUGLAS, C.R. Influência da dieta aterogênica no efeito de terfenadina na função tireoideana. I Congresso Nacional da SBAN, São Paulo, 1987.

13. DOUGLAS, R.A.; PEREIRA, R.C.; ROESNER, I.; MARTINS, O.; NUNES, M.T.; BIANCO, A.C.; DOUGLAS, C.R. Effect of cholesterol enriched diet on TSH plasma concentration in thyroidectomized rats. *I.R.C.S. Med. Sci.* 9:116, 1981.
14. DOUGLAS, R.A.; MUNOZ, E.D.H.; GOMES, M.O. BRUSI, F.M.D.; ROSA, I.V.S.; DOUGLAS, C.R. Effect of dende (Eleonis guineensis) oil-enriched diet on thyroid gland function of rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 17:471, 1984.
15. GOLBERG, R.C.; WOLF, J. & GREEP, R.O. *Endocrinology*, 58:560, 1955.
16. GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S. Lipoproteins receptors: genetic defense against atherosclerosis. *Clin. Res.* 30:417, 1982.
17. GOMES, M.O.; NEVES, B.I.; DO VAL, C.S.O.; LOTTO, M.; MAZZEI, R.L.; CHU, L.E.; DOUGLAS, C.R. Effect of diets containing soybean oil or coconut oil as a source of fat on the thyroid hormones of the rat. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 16:508, 1983.
18. GREER, A.M.; SOLOMON, D.H. Mammalian iodine metabolism. *Handbook of Physiology*, Section 7 — Endocrinology, p. 1-4. American Physiological Society, Washington D.C., 1974.
19. LIPSKY, S.R.; BOUNDY, P.K.; MAN, E.B.; MC GUIRE, J.S. The effects of triiodothyronine on the biosynthesis of plasma lipids from acetate-1-c14 in myxedematous subjects. *J. Clin. Invest.* 34:950, 1955.
20. LOPEZ, A.; DOUGLAS, C.R. Cambios de los lipides sanguineos por ingesta de colesterol de la glandula tiroides. *Arch. Biol. Med. Exper.* 5:22, 1968.
21. MELLO, R.A.; CAVALCANTI, T.C.; CAMARGO, L.R.; FERREIRA, J.F.M.; NOVELLETO, S.; LOREY, G.A.; PIRANA, S.; HORTA, M.H.; STIVALETTI, V.L.G.; TALIM, Q.S. & DOUGLAS, C.R. Função da glandula tireoide e concentração serica de ácidos graxos de ratos alimentados com excesso ou deficit de gordura provenientes de banha, girassol e oliva. *I Congresso Nac. SBAN*, São Paulo, 1987.
22. MIETTINEN, T.A. Mechanism of serum cholesterol reduction by hormones in hypothyroidism. *J. Lab. Clin. Med.* 71:537, 1968.
23. MONCHOA, F.; GUERRA-GARCIA, R.; SUBANST, G.; SONRE-VILLA, L.; DONAYRE, J. Endocrine studies at high altitude. 1. Thyroid function in sea level natives exposed for two weeks at altitudes of 4300 meters. *J. Clin. End. Metab.* 26:1237, 1966.
24. NUNES, M.T.; BIANCO, A.C.; DOUGLAS, C.R. Influence of excess dietary cholesterol on thyroid gland function of the male rat. *I.R.C.S. Med. Sci.* 9:1122, 1981.
25. NUNES, M.T.; Bianco, A.C.; DOUGLAS, C.R. Function of the hypothalamus-pituitary gland — thyroid gland axis in rats fed excess cholesterol. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 16:504, 1983.
26. NUNES, M.T.; BIANCO, A.C.; DOUGLAS, C.R. Role of the mast cells on thyroid gland stimulating effect of cholesterol — enriched diet in the male rat. *I.R.C.S. Med. Sci.* 10:488, 1982.
27. NUNES, M.T.; BIANCO, A.C.; DOUGLAS, C.R. Influence of the mast cells on thyroid function. *Endoc. Exper.* 17:99, 1983.
28. PIRANA, S.; LOBO, R.A.; LOREY, G.A.; CAMARGO, L.R.; NOVELLETO, S.; FERREIRA, J.F.M.; HORTA, M.H.L.; DOUGLAS, C.R.; STIVALETTI, V.L.G. Papel dos ácidos graxos dietários na função tireoideana e na parede arterial de ratos. *Ciências Médicas* 16:33, 1988.
29. STERLING, K.; BRENNER, M.A.; NEWMAN, E.S. Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science (Washington D.C.)* 169:1099, 1970.
30. SZABOLCS, J. & et al. Plasma T3 response to TRH, TSH and propranolol in old age. *Exper. Gerontol.* 16:309, 1981.
31. THOMPSON, G.R.; SOUTAR, A.K.; SPENGLER, F.A.; VAKAV, A.; GAVIDAN, S.J.R.; MYANT, N.B. Defects of receptor mediated low density lipoprotein catabolism in familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2591, 1981.

Endereço para correspondência:

Dr. Carlos Roberto Douglas
Disciplina de Fisiologia
da Faculdade de Medicina do ABC
Av. Príncipe de Gales, 821
Santo André — S.P. — 09060 — Brasil

CENTRO ÓTICO SAÚDE

ESPECIALISTA SÓ EM ÓCULOS. PARA MELHOR SERVIR

Armações Nacionais e Importadas

LENTE VISÃO SIMPLES, BIFOCAIS E ULTRAVUE
(Longe, Meia Distância e Perto Sem Traços Divisórios)
de Vidro Ótico e Plásticas, Nas Cores: Incolor Coloridas,
Diversas e Fotocromáticas.

Os melhores preços do bairro
Crediário Próprio 3 Pgtos. S/ Acréscimo.

RUA CARAMURÚ, 795 - TELEFONE: 276-3200 - SÃO PAULO
(JUNTO A ESTAÇÃO DO METRÔ PRAÇA DA ÁRVORE)