

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Cíntia de Oliveira Rezende

**EFEITO DA EXPOSIÇÃO MATERNA À RADIAÇÃO
ELETROMAGNÉTICA EMITIDA POR APARELHO DE TELEFONIA
MÓVEL SOBRE O SISTEMA ENDÓCRINO DA PROLE ADULTA DE
RATOS WISTAR (*Rattus norvegicus* BERKENHOUT, 1769)**

Juiz de Fora

2016

CÍNTIA DE OLIVEIRA REZENDE

**EFEITO DA EXPOSIÇÃO MATERNA À RADIAÇÃO
ELETROMAGNÉTICA EMITIDA POR APARELHO DE TELEFONIA
MÓVEL SOBRE O SISTEMA ENDÓCRINO DA PROLE ADULTA DE
RATOS WISTAR (*Rattus norvegicus* BERKENHOUT, 1769)**

Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Biológicas na área de Genética e Biotecnologia

Orientador: Dr. Raúl Marcel González Garcia

Co-orientadora: Dra. Tatianne Rosa dos Santos

Juiz de Fora

2016

CÍNTIA DE OLIVEIRA REZENDE

**EFEITO DA EXPOSIÇÃO MATERNA À RADIAÇÃO ELETROMAGNÉTICA
EMITIDA POR APARELHO DE TELEFONIA MÓVEL SOBRE O SISTEMA
ENDÓCRINO DA PROLE ADULTA DE RATOS WISTAR (*Rattus norvegicus*
BERKENHOUT, 1769)**

Dissertação de mestrado submetida à banca examinadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – ênfase em Genética e Biotecnologia, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Biológicas.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Raúl Marcel González Garcia (Orientador)
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Tatianne Rosa dos Santos
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Dr. Herbert Rodrigues Goulart
Centro Universitário Estácio de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

É muito difícil transformar sentimentos em palavras, mas serei eternamente grata a vocês, pessoas imprescindíveis para a realização e conclusão deste trabalho, por isso, gostaria de agradecer a todos que contribuíram, direta ou indiretamente. De forma especial, agradeço:

Primeiramente a Deus, que está em tempo integral ao meu lado, iluminando o meu caminho, dando-me saúde, alegria e forças.

Aos meus pais Cídino e Catarina, pelo esforço incondicional para sempre me dar o melhor que podiam e não podiam. Obrigada pelo apoio e incentivo e todo amor que vocês me dão!

À minha irmã Lílian, por estar ao meu lado encorajando-me e incentivando-me a prosseguir e também ao Marcus e Pedro.

À minha filha Laura, que mesmo eu estando ausente em alguns momentos, ela sempre estava com um sorriso a me oferecer.

Ao professor Dr. José Otávio Corrêa e à Dra. Esther Bastos que, no início, acreditaram no meu potencial, se disponibilizaram a me ajudar e me deram a oportunidade de desenvolver um projeto, que infelizmente não foi possível concluir.

Ao Dr. Raúl Garcia, meu orientador, pelos ensinamentos, pelo apoio e compreensão em um momento difícil por qual eu passei, por me acolher na vida acadêmica e me proporcionar essa experiência que foi a realização de um mestrado.

À Prof. Dra. Patrícia Lisboa, que abriu as portas do seu laboratório na Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) para compartilhar o trabalho realizado.

À Dra. Tatianne, minha co-orientadora, por tudo e um pouco mais. Sem seu comprometimento com esse trabalho, ele não seria possível.

A todos do Laboratório de Biologia Celular e Molecular da UFJF pela ajuda sempre que necessário, em especial ao técnico Silvione, companheiro de todas as horas, com suas palavras de apoio nos momentos difíceis.

Aos amigos da graduação, os quais levarei por toda vida, Samantha, Paula, Grilo, Lívia, Tamirys, Elisa, Ítala e Fernanda.

À memória do Nicolás, meu anjo mais velho, “Tua palavra, tua história, tua verdade fazendo escola e tua ausência fazendo silêncio em todo lugar... só enquanto eu respirar, vou me lembrar de você”.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Imunologia e Doenças Infecto-Parasitárias / Genética e Biotecnologia pela oportunidade e acolhimento.

À Capes pela bolsa de estudos concedida.

RESUMO

O uso de telefones móveis tem aumentado e junto a isso a preocupação dos seus possíveis efeitos à saúde tem aumentado também. Nosso laboratório tem desenvolvido estudos mostrando que a radiação emitida por aparelhos celulares pode afetar parâmetros reprodutivos e apresenta efeito programador na prole alterando o conteúdo de catecolaminas adrenal e glicose sérica, o que poderia influenciar no metabolismo energético desses animais. Pouco se sabe ainda sobre o efeito programador desse tipo de radiação no metabolismo energético. Mas tem sido mostrado que a radiação é capaz de afetar as células da tireoide aumentando a apoptose e levando ao hipotireoidismo, o que de certa forma também poderia influenciar no metabolismo. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de ondas eletromagnéticas irradiadas por aparelhos celulares sobre o metabolismo da prole adulta submetida durante o período intra-uterino. Para isso ratas prenhes foram expostas à radiofrequência emitida por telefones celulares (1,8 GHz) durante o período gestacional. Ao atingir a idade adulta a prole foi analisada para os possíveis efeitos programadores no metabolismo energético desses animais através da dosagem de hormônios tireoidianos: Hormônio Estimulante da Tireóide (TSH), Triiodotironina (T3) e Tetraiodotironina (T4) e hormônios relacionados ao metabolismo como: insulina, adiponectina e leptina. Não foram encontradas diferenças significativas nos hormônios analisados nem na prole adulta de fêmeas e nem de machos. Sugerindo assim que no modelo estudado a radiação não altera os hormônios analisados relacionados ao metabolismo energético.

Palavras-chave: Telefones celulares, radiação, sistema endócrino, programação metabólica, hormônios

ABSTRACT

The use of mobile phones has increased and along with it the concern of the possible health effects has increased as well. Our laboratory has developed studies showing that radiation from mobile phones can affect reproductive parameters and features programmer effect on offspring by changing the adrenal catecholamine content and serum glucose, which could influence the energy metabolism of these animals. Little is yet known about the programmer effect of this radiation in energy metabolism. But it has been shown that radiation can affect the thyroid cells increased apoptosis and leading to hypothyroidism, which in a way could also influence the metabolism. Thus, this study aimed to evaluate the effect of electromagnetic waves radiated by cell phones on the metabolism of the adult offspring submitted during the intrauterine period. For that pregnant rats were exposed to radio frequency emitted by mobile phones (1.8 GHz) during pregnancy. Upon reaching adulthood offspring was analyzed for potential programmers effects on energy metabolism of these animals by the dosage of thyroid hormones: Hormone Stimulant Thyroid (TSH), triiodothyronine (T3) and Tetraiodothyronine (T4) and hormones related to metabolism as: insulin, adiponectin and leptin. No significant differences were observed on hormones evaluated either on male and female offspring. Suggesting that the model studied the radiation does not alter the hormones analyzed related to energy metabolism.

Keywords: Mobile phones, radiation, endocrine system, metabolic programming, hormones

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Crescimento da telefonia móvel no mundo entre os anos de 2000 e 2015. (Fonte: Adaptado de ITU, 2015).....	2
Figura 2. Resumo do dimorfismo sexual na homeostase metabólica, diabetes e obesidade (Fonte: Adaptado de Mauvais-Jarvis, 2015).....	6
Figura 3. O sistema endócrino (Ghiselli e Jardim, 2007).....	7
Figura 4. Controle do sistema tireoidiano (Disponível em: http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1121.html).....	10
Figura 5. Via de sinalização intracelular da leptina. (Disponível em: http://images.slideplayer.com.br/2/350905/slides/slide_5.jpg).....	15
Figura 6. As vias de sinalização da insulina (Fonte: Carvalheira et al., 2002)	18
Figura 7. Gaiola de experimento (Fonte: Santos, 2016).....	22
Figura 8. Representação esquemática da gaiola utilizada para acomodar os animais durante os experimentos. (Fonte: CAIRES et al., 2014).....	23
Figura 9. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T3 total na prole adulta de machos. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	26
Figura 10. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T3 total na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	27
Figura 11. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T4 total na prole adulta de machos. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	27
Figura 12. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T4 total na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	28

Figura 13. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de TSH na prole adulta de machos. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	28
Figura 14. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de TSH na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	29
Figura 15. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de insulina na prole adulta de machos. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	29
Figura 16. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de insulina na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	30
Figura 17. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de leptina na prole adulta de machos. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	30
Figura 18. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de leptina na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	31
Figura 19. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de adiponectina na prole adulta de machos. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	31
Figura 20. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de adiponectina na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média ± EPM. N = 10. $p > 0,05$	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Função fisiológica do hormônio tireoidiano.....	10
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgRP	Agouti Related Neuropeptide
AMPK	5' AMP-Activated Protein Kinase
ANATEL	Agência Nacional de Telecomunicações
CART	Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript
CBR	Centro de Biologia da Reprodução
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CEEA	Comissão de Ética na Experimentação Animal
D1	Iodothyronine Deiodinases 1
D2	Iodothyronine Deiodinases 2
EMF	Electromagnetic Field
EPM	Erro Padrão da Média
ERK	Extracellular Signal–Regulated Kinases
GH	Growth Hormone
GHz	Gigahertz
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GSM	Global System for Mobile Communications
HT	Hormônios Tireoidianos
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICE	Instituto de Ciências Exatas
IMC	Índice de Massa Corporal
JAK	Janus Kinase
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinases
MHz	Megahertz

MSH	Melanocyte-Stimulating Hormone
NPY	Neuropeptide Y
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPAR α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
POMC	Pró-Opiomelanocortin
PRL	Prolactina
PVC	Polyvinyl chloride
RF-EMR	Radiação Emitida por Campos de Radiofrequência
RIA	Radioimmunoassay
SNC	Sistema Nervoso Central
SOCS3	Suppressor of Cytokine Signaling 3
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TAG	Triacilglicerol
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
WHO	World Health Organization
4G	Quarta geração

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 O sistema de telecomunicação móvel e seus efeitos biológicos.....	1
1.2 Programação	4
1.3 Sistema endócrino	7
1.3.1 A glândula tireóide	8
1.3.2 O tecido adiposo como regulador metabólico	12
1.3.2.1 Leptina	13
1.3.2.2 Adiponectina.....	16
1.3.3 Insulina	17
2. OBJETIVOS.....	20
2.1. OBJETIVO GERAL.....	20
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3. MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1. ANIMAIS	21
3.2. PREPARAÇÃO DAS GAIOLAS PARA MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS	21
3.3. MECANISMO ACIONADOR DOS APARELHOS CELULARES	23
3.4. ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS	23
3.5. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE MATERNA	24
3.6. ACOMPANHAMENTO DA PROLE.....	24

3.7. ESTUDO DOS ANIMAIS NA IDADE ADULTA.....	24
3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
4. RESULTADOS.....	26
5. DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÃO	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
8. ANEXO.....	47

1. INTRODUÇÃO

1.1 O SISTEMA DE TELECOMUNICAÇÃO MÓVEL E SEUS EFEITOS BIOLÓGICOS

Os telefones móveis ou celulares, como são comumente conhecidos, fazem parte do modo de telecomunicação moderna. A comunicação via telefones móveis ocorre por intermédio da transmissão de ondas de rádio por uma rede de antenas fixas chamadas estações de base. As ondas de radiofrequência são campos eletromagnéticos, e ao contrário de radiações ionizantes, como raios X ou raios gama, não podem quebrar ligações químicas e nem causar ionização no corpo humano (WHO, 2014). Os aparelhos celulares operam em radiofrequências de baixa potência, operando em frequências entre 450 e 2700 MHz (WHO, 2014). O padrão digital mais comum de radiação emitida por campos de radiofrequência (RF-EMF) para comunicação através de aparelhos móveis ainda é GSM (Global System for Mobile Communication), que utiliza frequências de 850, 900, 1800 e 1900 MHz. Com o aumento da velocidade de transmissão de dados, há também o aumento da frequência em que operam esses aparelhos. No Brasil, o serviço 4G está sendo prestado na faixa de frequência de 2,5 GHz, a mesma usada em diversos países da Europa, da Ásia e do Oriente Médio (ANATEL, 2014).

A International Telecommunication Union (ITU) anunciou que no ano de 2015 o número de celulares em uso no mundo já havia passado de 7 bilhões (Figura 1). Segundo essa mesma agência, em 2000 o número de celulares era de 738 milhões, evidenciando assim o crescente uso dessa tecnologia (ITU, 2015). Dados da Anatel (Agência Nacional de Telecomunicações) indicam que o Brasil terminou julho de 2016 com 252,6 milhões de celulares e densidade de 122,55 celulares/100 habitantes (TELECO, 2016).



Figura 1: Crescimento da telefonia móvel no mundo entre os anos de 2000 e 2015. (Fonte: Adaptado de ITU, 2015)

Dado o grande número de usuários de aparelhos celulares, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta a importância de se investigar, compreender e monitorar qualquer impacto que essa tecnologia possa causar na saúde pública (WHO, 2014). A OMS também identifica e prioriza pesquisas sobre a relação de campos eletromagnéticos e a saúde a fim de preencher lacunas no conhecimento através de suas agendas de pesquisa. Em resposta à preocupação pública e governamental, a OMS estabeleceu o Projeto Internacional de Campos Eletromagnéticos (EMF) em 1996 para avaliar as evidências científicas de possíveis efeitos adversos para a saúde dos campos eletromagnéticos. Está sendo realizada uma avaliação de risco formal de todos os resultados dos estudos sobre a exposição de campos de radiofrequência até 2016. Além disso, a Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC), uma agência especializada da OMS, analisou o potencial carcinogênico de campos de radiofrequência e incluiu a radiação emitida pelo telefone móvel no grupo 2B de agentes possivelmente carcinogênicos (WHO, 2013). Nesta categoria são classificados os agentes para os quais existem evidências limitadas de carcinogenicidade em humanos e evidências menos que suficientes de carcinogenicidade em modelos animais.

Um crescente número de estudos vem sendo conduzido para avaliar potenciais riscos à saúde relacionados à exposição a esse tipo de radiação. Esses estudos variam quanto ao tempo de exposição e frequência da radiação e incluem culturas de células e tecidos (DE LULIIS et al., 2009; FRIEDMAN et al., 2007), animais de experimentação (BEHARI et al., 2010), além de seres humanos (células recém retiradas de humanos voluntários - *ex vivo*) (BLACK et al.,

2003; WHO, 2006) e estudos epidemiológicos (LURIA et al., 2009; MASLANYJ et al., 2009); porém os resultados ainda são bastante controversos e inconclusivos.

Nosso grupo de estudo (Laboratório de Biologia Celular e Molecular – Universidade Federal de Juiz de Fora), nos últimos anos tem estudado o efeito da radiação emitida por aparelhos celulares sobre vias de sinalização celular, comportamento, reprodução, desenvolvimento embrionário e suas possíveis consequências na vida adulta. Já demonstramos que a radiação emitida por telefones celulares (1800 MHz) afeta os níveis de fosforilação das proteínas da família das MAPK's, ERK1 e ERK2, em células hipofisárias (CAIRES, 2014). Outros estudos do nosso laboratório também indicam que há mudança significativa no padrão de comportamento de exploração dos animais submetidos à radiação. Os resultados demonstram que os animais expostos apresentam comportamentos associados ao estresse como demonstrado pelo tempo em que o animal permanece parado durante os testes de campo aberto (CAIRES et al., 2014) Além disso, demonstramos que exposição à radiação aumenta a fragmentação de DNA em espermatozoides após três dias de exposição (MUSSO, 2014). Mais recentemente, mostramos que a radiação é capaz de alterar a concentração sérica de hormônios reprodutivos durante períodos gestacionais, além de afetar os animais adultos quando estes foram expostos durante a vida intrauterina, indicando possíveis alterações metabólicas que precisam ser mais investigadas (SANTOS, 2016).

A atividade da tireóide é regulada pelo hormônio TSH secretado pela hipófise. O aumento de TSH induz a produção dos hormônios T3 e T4 na tireoide, um hormônio que funciona em pelo menos 20 sistemas enzimáticos; uma das suas principais influências envolve a aceleração da síntese de proteínas. A glândula tireoide desempenha papel fundamental no crescimento corporal, desenvolvimento, metabolismo e atividade do sistema nervoso; distúrbios que afetem a glândula tireoide podem afetar o metabolismo corporal como um todo. Estudos em animais tem mostrado que a exposição à campos eletromagnéticos de radiofrequência podem alterar o sistema nervoso ou endócrino e especialmente a secreção de tireotropina (LU et al., 1981; LU et al., 1985; LU et al., 1987; MICHAELSON et al., 1983; LAI et al., 1987; LAI et al., 1985; LAI et al., 1992). Koyo et al. (2005) demonstraram em seu estudo que há uma diminuição na concentração dos níveis séricos dos hormônios TSH, T3 e T4 em animais expostos por 30 min diários durante 4 semanas, exposição feita através de um gerador de pulsos. Esmekaya et al. (2010) também demonstraram que à exposição à radiação

através de um gerador de pulsos por 21 dias na idade adulta leva ao hipotireoidismo e formação de corpos apoptóticos potencializando a via apoptótica dependente de caspase, sugerindo assim a diminuição da função da glândula. Por outro lado, outros estudos encontrados na literatura demonstram a falta de efeitos da exposição à radiação na glândula tireoide, como Silva et al. (2015) que em estudo *in vitro* do tecido da tireoide não encontraram alterações de marcadores de estresse e Jim et al. (2013) que em estudo *in vivo* não encontraram alterações nos hormônios tireoidianos.

Tem sido cada vez maior a preocupação dos efeitos desse tipo de radiação na função tireoidiana, hormônios adrenais e homeostase da glicose, principalmente em crianças e adolescentes que são expostas a vários tipos de radiação não ionizante em sua vida diária involuntariamente (SANGUN et al., 2015). Porém a literatura apresenta poucos estudos relacionados sendo necessárias mais pesquisas a respeito.

1.2 PROGRAMAÇÃO

Durante os períodos críticos do desenvolvimento, como a gestação, lactação e adolescência, a prole é extremamente sensível a mudanças ambientais (sejam elas internas ou externas ao organismo), o que pode alterar a fisiologia de vários tecidos ao longo da vida (BRESENKE et al., 2013; BURDGE et al., 2007). Portanto, a exposição a mudanças ambientais no início da vida pode ser responsável por um fenótipo alterado na vida adulta. Este fenômeno é chamado de “programação” e sua origem está relacionada com modificações epigenéticas durante esses períodos críticos da vida (BURDGE et al., 2007).

A programação foi originalmente postulada por David Barker na década de 80, como a hipótese da Programação Metabólica ou “o efeito fetal das doenças do adulto”, onde a nutrição perinatal tem um potente efeito na saúde futura de qualquer indivíduo, segundo a teoria de Barker, o feto seria programado durante o desenvolvimento intrauterino, principalmente por fatores ambientais, como a nutrição, que influenciariam o seu metabolismo para toda a vida, justificando-se assim a origem de algumas doenças crônico-degenerativas da vida adulta (BARKER 1993).

Todas as células do corpo humano possuem o mesmo DNA que se origina a partir de uma única célula no momento da concepção. Mecanismos epigenéticos altamente

orquestrados são necessários para assegurar o desenvolvimento humano normal e apoiar a regulação estável de padrões de expressão gênica nas células (INBAR-FEIGENBERG et al., 2013). Mecanismos epigenéticos definem diferenças mitoticamente hereditárias na expressão gênica sem alterar a sequência primária de DNA (WATERLAND e MICHELS, 2007). Vários tipos de marcas epigenéticas trabalham para conduzir a expressão gênica apropriada, elas incluem metilação de DNA, modificações covalente de proteínas histonas, RNA de interferência e outros mecanismos complementares de controle da organização da cromatina no núcleo celular (INBAR-FEIGENBERG et al., 2013).

Enquanto algumas marcas epigenéticas são estáveis ao longo do tempo em tecidos particulares, outras demonstram plasticidade durante o desenvolvimento. Alterações epigenéticas ou “epimutações” que surgem através de um número diferente de mecanismos podem levar a uma variedade de doenças humanas. Tanto fatores genéticos quanto ambientais impactam marcas epigenéticas, gerando alterações fenotípicas dentro do padrão de normalidade a doenças (INBAR-FEIGENBERG et al., 2013).

O feto em desenvolvimento tem a capacidade de desenvolver estratégias compensatórias para superar o estímulo através de alterações no ambiente uterino; estas compensações podem ser adaptativas, se eles suportam a sobrevivência ou perturbadoras, se comprometem a sobrevivência pós natal (GODFREY, GLUCKMAN E HANSON, 2010).

Diversos fatores ambientais, como restrição alimentar materna (VIEAU et al., 2016), desmame precoce (LIMA et al., 2011; YOUNES-RAPOZO et al., 2012, YOUNES-RAPOZO et al., 2015), exposição à nicotina (OLIVEIRA et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2011; LISBOA et al., 2015) entre outros (BEKDASH, ZHANG E SARKAR, 2014; CAROLAN-OLAH, DUARTE-GARDEA E LECHUGA, 2015; LANGLEY-EVANS, 2015; LEE, 2015; YOUNG, 2002); são capazes de programar o indivíduo em sua vida adulta, provavelmente contribuindo para doenças de início tardio, como doença cardiovascular, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. O sistema endócrino tem se mostrado altamente susceptível a agentes exógenos e tem sido sugerido que esses fatores programam órgãos como a tireóide e alteraram a regulação de hormônios relacionados com o metabolismo levando muitas vezes os indivíduos na vida adulta a desenvolverem obesidade e doenças relacionadas (LISBOA, 2015).

Há aspectos fundamentais do controle da homeostase metabólica que são regulados de forma diferente em machos e fêmeas, alguns deles são esquematizados na figura 2. Esta

assimetria sexual representa um paradigma evolutivo para as mulheres em resistir à perda de reservas de energia. Em conjunto, o papel do sexo genético, o efeito da programação de testosterona nos machos durante o período pré-natal e o papel ativador dos hormônios sexuais na puberdade produzem dois sistemas biológicos diferentes, homens e mulheres, que precisam ser estudados separadamente. Estas diferenças específicas de cada sexo na homeostase energética e disfunção metabólica exigem o desenvolvimento de estratégias terapêuticas sexo-específicas para diabetes, síndrome metabólica e obesidade (MAUVAIS-JARVIS, 2015).

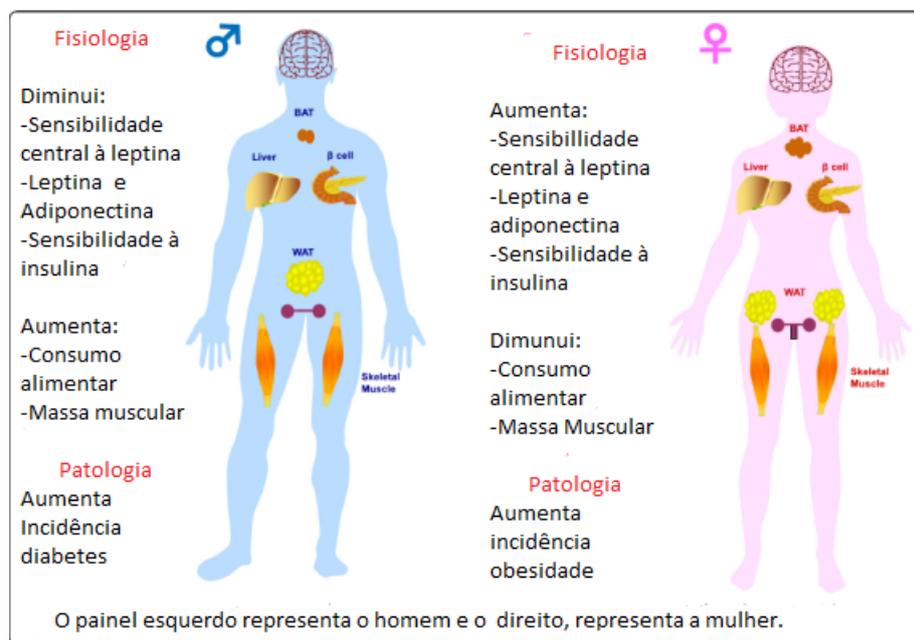


Figura 2. Resumo do dimorfismo sexual na homeostase metabólica, diabetes e obesidade (Fonte: Adaptado de Mauvais-Jarvis, 2015).

Atualmente, alguns estudos tem revelado que a radiação emitida por aparelhos celulares pode ser um agente programador. Estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa demonstraram que esse tipo de radiação é capaz de alterar o tempo gestacional e aumentar a concentração sérica do hormônio 17 β -estradiol em fêmeas adultas expostas durante a vida intrauterina e em machos expostos apresenta papel programador nas adrenais, aumentando o conteúdo total de catecolaminas e diminuindo os níveis glicêmicos (SANTOS, 2016); o que é indicativo de alterações metabólicas que precisam ser investigadas.

A literatura também apresenta outros efeitos programadores atribuídos à radiação emitida por aparelhos celulares. Já foi mostrado que a prole exposta no período pré-natal apresenta alterações nas características eletrofisiológicas de neurônios (HAGHANI, SHABANI E MOAZZAMI, 2013) e redução do número de folículos ovarianos (GUL, CELEBI E UĞRAŞ, 2009). Aldad et al. (2012) sugerem o efeito programador da exposição *in-utero* à radiação de aparelhos celulares afetando o neurodesenvolvimento e o comportamento em camundongos. Embora sejam encontrados na literatura esses estudos, ainda não são claros os efeitos da radiação emitida por aparelhos celulares na programação e como esses efeitos podem interferir no sistema endócrino.

1.3 SISTEMA ENDÓCRINO

O sistema endócrino (Figura 3) é constituído por um conjunto de glândulas localizadas em diferentes áreas do corpo e pelos hormônios por elas sintetizados (GHISELLI e JARDIM, 2007). Hormônios são membros de uma classe de moléculas sinalizadoras que são transportados pelo sistema circulatório atingindo órgãos distantes para regular a fisiologia (NEAVE, 2008). Os múltiplos sistemas hormonais desempenham papel-chave na regulação de quase todas as funções corporais, incluindo o metabolismo, crescimento e desenvolvimento, balanço hidroeletrolítico, reprodução e comportamento (GUYTON, 2011).

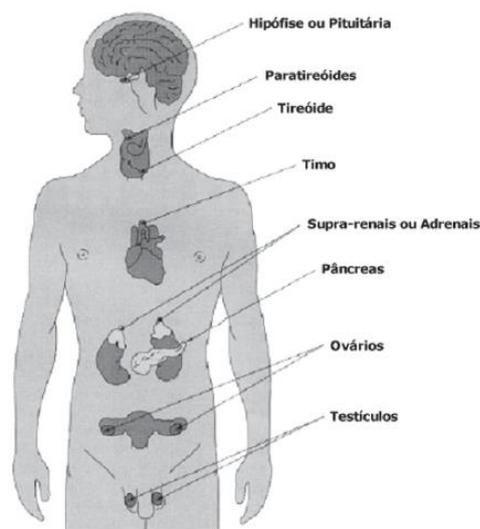


Figura 3. O sistema endócrino (Ghiselli e Jardim, 2007)

Os hormônios podem ser classificados em três classes gerais: 1) - proteínas e polipeptídeos; a maioria dos hormônios, como aqueles secretados pela hipófise anterior e posterior, pelo pâncreas e pela paratireóide entre outros; 2) - esteróides: secretados pelo córtex adrenal (cortisol e aldosterona), pelos ovários (estrogênios e progesterona), testículos (testosterona) e pela placenta (estrogênio e progesterona); 3) – derivados de aminoácido tirosina, secretados pela tireóide (tiroxina e tri-iodotironina) e medula adrenal (epinefrina e norepinefrina). Não existem hormônios conhecidos como polissacarídeo ou ácidos nucleicos (GUYTON, 2011).

O mecanismo de ação dos hormônios se dá através da sua ligação com receptores específicos na célula alvo, sendo assim aquelas células que não possuem receptores para hormônios não respondem. Os receptores para hormônios podem ser encontrados na membrana celular das células alvo ou ainda no citoplasma ou núcleo e a combinação do hormônio com seu receptor específico que será responsável pela iniciação de uma cascata de reações na célula de modo que até pequenas concentrações do hormônio podem ter grande efeito (GUYTON, 2011).

1.3.1 A glândula tireóide

A glândula tireoide sintetiza os hormônios tireoidianos (HTs) tiroxina (T_4) e 3,5,3'-L-triiodotironina (T_3) únicos compostos biologicamente ativos que contêm moléculas de iodo em sua estrutura.

Os HTs exercem papel fundamental no desenvolvimento, crescimento e metabolismo. Eles agem em quase todos os tecidos, sendo essenciais no consumo do oxigênio e no metabolismo celular. A ação dos HTs ocorre pela ligação de T_3 a receptores nucleares para HTs, cuja interação modifica a expressão de diferentes genes de maneira negativa ou positiva nas células alvos, ou ainda pela atuação direta de T_3 e T_4 em vias de sinalização intracelular.

Os efeitos dos HTs também ocorrem por mecanismos não-genômicos, que ocorrem de segundos a minutos e não são afetados por inibidores da transcrição e síntese protéica (WRUTNIAK-CABELLO et al., 2001). Estas ações caracterizadas como não genômicas

ocorrem na membrana plasmática, citoesqueleto, citoplasma e organelas (DAVIS, 1996; ZAMONER et al., 2005a). No entanto, as respostas rápidas dos HTs podem ativar vias de transdução de sinais que resultam em diversas mudanças intracelulares, inclusive na transcrição gênica, modulando a função e o fenótipo das células responsivas a hormônios (FARACH-CARSON et al., 2003).

A função da glândula tireoide está sob controle hipotalâmico/hipofisário-tireoide, o modelo clássico de *feedback* negativo. Os efeitos fisiológicos dos hormônios tireoidianos, além da regulação neuroendócrina, sofrem ação de mecanismos tais como o metabolismo periférico dos HTs pela ação enzimática das desidases e a disponibilidade de iodo no organismo.

A tireotrofina (TSH, do inglês *Thyroid Stimulating Hormone*) é o principal regulador hormonal da produção e secreção de hormônios tireoideos. Por outro lado, os HTs são os principais reguladores da secreção de TSH, num sistema clássico de retroalimentação (*feedback*) negativa (Figura 4). Além dos HTs que inibem a síntese e secreção de TSH, o mais importante regulador vem a ser um hormônio hipotalâmico, o hormônio liberador de TSH, (TRH, do inglês *Thyrotropin Releasing Hormone*), que estimula a síntese e secreção de TSH, sendo também inibido pelos HTs. Além disso há hormônios e neurotransmissores que desempenham papel modulador na regulação do TSH, essas substâncias podem ser produzidas em regiões como hipotálamo e hipófise. Podemos destacar os moduladores da regulação da fome e saciedade, tais como a leptina, a galanina, a orexina, o hormônios liberador de corticotrofina (CRH) e hormônio estimulador dos melanócitos (MSH). Todas estas substâncias têm uma razão em modular a secreção de TSH, pois este é o principal regulador dos HTs, os quais desempenham importante papel em basicamente todas as funções do organismo, tais como o crescimento e desenvolvimento somático e neural, a termogênese, o metabolismo intermediário e a função sexual (MOURA e MOURA, 2004).

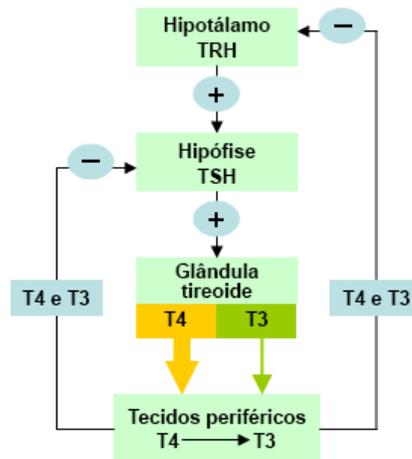


Figura 4. Controle do sistema tireoidiano (Disponível em: <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1121.html>)

A presença de receptores para HTs em todos os tecidos do organismo ressalta a importância do papel vital dos HTs na função celular. O amplo espectro de suas ações pode ser inferido pela variabilidade na expressão e ligação dos receptores e dos genes responsivos nos diferentes tecidos e em fases distintas da vida (KIMURA, 2007). Desta forma, além de sua participação na regulação do metabolismo celular, exercem efeito em órgãos específicos durante o período de desenvolvimento e após o nascimento (Tabela 1).

Efeitos biológicos dos hormônios da tiroide depende, em grande parte, da conversão extratireoidiana de tiroxina (T4) em hormônio biológico ativo triiodotironina (T3), catalisada por iodotironina desiodinase tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2) (LARSEN, 1998). Estas enzimas são de extrema importância para a ação dos hormônios da tiroide, não somente como uma fonte de T3 no plasma, mas também, especialmente no caso de D2, por fornecer T3 intracelular em tecidos específicos (CABANELAS et al., 2006). Também existe um terceira isoforma de desiodase, a D3, que é muito expressa nos tecidos em desenvolvimento, principalmente no sistema nervoso central (SNC), embora também seja detectada em tecidos como pele, fígado, placenta e SNC no indivíduo adulto. Ela é responsável por gerar apenas produtos inativos, rT3 e 3, 3'T2, a partir do T4 e T3, pois atua removendo o iodo da posição 5 destas iodotironinas (CROUTEAU et al., 1995).

Tabela 1. Função fisiológica do hormônio tireoidiano

Molécula ou tecido alvo	Função	Ação Fisiológica
Músculo esquelético e tecido adiposo marrom	Metabolismo	- Termogênese obrigatória e facultativa
Coração	- Cronotrópico	- Potencializa a ação dos receptores β adrenérgicos
	- Inotrópico	- Aumenta a resposta das catecolaminas - Aumenta as miosinas de maior atividade ATPase
Sistema nervoso	Desenvolvimento	Desenvolvimento normal do SNC
Ossos	Desenvolvimento remodelação	- Crescimento normal e maturação - Síntese e reabsorção óssea
Tecido adiposo	Diferenciação e catabolismo	- Maturação do pré-adipócito - Lipogênese
Ácidos graxos	Metabolismo	- Síntese e degradação de colesterol - Síntese de receptores LDL
Proteína	Metabolismo	- Síntese e proteólise
Carboidrato	Metabolismo	- Gliconeogênese - Glicogenólise - Incorporação da glicose nas células

Fonte: (KIMURA, 2007)

A secreção de HTs é ajustada adequadamente em diferentes situações de acordo com a atuação exigida. Recentemente se tem demonstrado que a regulação hormonal pode ser programada em períodos críticos da vida de um organismo, especialmente na gestação, lactação e infância, predispondo o organismo a melhor se adaptar durante a vida, a situações nutricionais, emocionais ou físicas, encontradas no período neonatal.

1.3.2 O tecido adiposo como regulador metabólico

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (TAG) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional. Essas células possuem todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese) e estocar TAG em períodos em que a oferta de energia é abundante, e para mobilizá-los pela lipólise quando há déficit calórico. A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos tradicionais sistemas neurais e hormonais, e depende das necessidades energéticas do indivíduo (AHIMA et al., 2000).

Nos mamíferos, existem dois tipos de tecido adiposo: o branco (TAB) e o marrom (TAM). Tradicionalmente, o TAM é especializado na produção de calor (termogênese) e, portanto, participa ativamente na regulação da temperatura corporal. O TAB apresenta funções mais abrangentes, como proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, permite um adequado deslizamento entre vísceras e feixes musculares, atua como isolante térmico tendo também importante papel na manutenção da temperatura corporal além de sua capacidade de armazenar energia com necessidade de pouca água, funcionando como importante sistema tamponante para o balanço energético (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Nas duas últimas décadas um novo conceito sobre a função biológica deste tecido vem surgindo, consolidando a idéia de este tecido ser não apenas um fornecedor e armazenador de energia, mas sim, um órgão dinâmico com função endócrina envolvido em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos. Está bem estabelecido que o tecido adiposo segrega fatores que desempenham papel na homeostase da glicose corporal, mas os detalhes de como ocorre esta regulação ainda estão sendo elucidados. Os fatores secretados pelos adipócitos são chamados de “adipocinas”, que são moléculas de sinalização que regulam numerosos processos biológicos por mecanismos autócrinos, parácrinos e endócrinos (BOOTH et al., 2016).

As adipocinas são essenciais para o equilíbrio entre apetite e saciedade, regulação dos estoques de gordura corporal e gasto energético, tolerância à glicose, a liberação de insulina e sua sensibilidade, o crescimento celular, inflamação, angiogênese e reprodução. Os órgãos / sistemas alvo de tecido adiposo incluem, mas não estão limitados, cérebro, fígado, músculo, coração, pâncreas, timo, baço e linfonodos. Sendo assim, é importante entender de que

maneira os fatores liberados pelos adipócitos regulam eventos sistêmicos através da comunicação endócrina (BOOTH et al., 2016).

O tecido adiposo produz leptina, adiponectina, resistina, citocinas pró-inflamatórias, fatores complementares, hormônios esteroides e outras moléculas que regulam ativamente o balanço energético; e sistemas endócrino, imunológico e cardiovascular (FRUHBECK et al., 2001). Uma compreensão da biologia da leptina oferece insights significativos para as complexas inter-relações entre o tecido adiposo, o sistema nervoso periférico e órgãos (PARK E AHIMA, 2014).

1.3.2.1 Leptina

Tem sido demonstrado que a leptina pode contribuir para a regulação do metabolismo energético e comportamento do consumo alimentar. A leptina é uma proteína de 16 kDa produto do gene obeso (*ob*), secretada como um hormônio pelos adipócitos. Ela tem ação neuro-hormonal através de receptores expressos no sistema nervoso central (SNC) e ação autócrina com receptores em tecidos periféricos. Atua na composição corporal promovendo aumento do metabolismo energético, com diminuição do apetite e da ingestão alimentar (ABE et al., 2007). Mutações na leptina ou seus genes receptores causam obesidade mórbida, infertilidade e resistência à insulina em roedores e humanos (HOUSEKNECHT e PORTOCARRERO, 1998). A deficiência congênita de leptina foi associada com hiperfagia, termogênese diminuída, resistência a insulina, hiperlipidemia e hipogonadismo central, que podem ser revertidos pelo tratamento com a leptina (ZHANG et al., 1994; FAROOQUI et al., 2002).

A leptina é sintetizada principalmente pelo tecido adiposo e é liberada no sangue; mas também pode ser produzida em menores quantidades em outros tecidos, tais como o epitélio gástrico, tecido muscular esquelético e placenta (PARK E AHIMA, 2014). Uma vez na circulação sanguínea ela se liga a receptores específicos no cérebro, levando ao sistema nervoso central um sinal de saciedade que reflete a quantidade existente de energia em forma de gordura no organismo. Agindo por intermédio de receptores que fazem uso da via JAK/STAT (Figura 5) de transdução do sinal intracelular, a leptina modifica a expressão e a atividade de inúmeros peptídeos hipotalâmicos que regulam o apetite e o gasto de energia

(NEGRÃO E LICINIO, 2000). Existem seis isoformas desses receptores (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-RC, RD e Ob-Ob-RF), os quais tem domínios transmembranares, mas apenas Ob-Rb contém o segmento intracelular necessário para a ativação (TARTAGLIA et al., 1995)

Já foi demonstrado que a leptina possui efeito estimulatório no eixo hipotálamo-hipófise- tireoide em animais e humanos (SEOANE et al., 2000) e evidências indicam que a leptina atua principalmente estimulando a síntese e secreção de TRH (DA VEIGA et al., 2004). Recentemente tem sido sugerido que durante o jejum a depleção de leptina somado a altos níveis de corticosterona são responsáveis por aumentar a concentração de D2 hipotalâmica (COPPOLA et al., 2005), um importante mecanismo para manter o TRH suprimido no jejum, mesmo na presença dos hormônios da tireoide diminuídos no soro (COPPOLA et al., 2005a).

A leptina controla grupos específicos de neurônios dentro do hipotálamo, tronco cerebral e outras regiões do SNC (FLIER, 2004). Alta expressão do receptor Ob-Rb está presente no núcleo arqueado, dorsomedial, ventromedial e ventral, moderada expressão ocorre na região periventricular e núcleo posterior e baixos níveis são expressos no núcleo paraventricular e lateral (GRILL E KAPLAN, 2002). O aumento da leptina suprime diretamente os peptídeos orexígenos: neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado ao gene Agouti (AgRP) no núcleo arqueado. Os neurônios NPY/AgRP são estimuladores da ingestão alimentar, porém devemos destacar que em animais *knock-out* para os genes NPY e AgRP observa-se pouca interferência na ingestão alimentar, enquanto que a perda desses neurônios no animal adulto leva a profunda perda de peso e inibição do apetite. Isto indica que outras vias podem compensar a perda de NPY/AgRP no início do desenvolvimento, mas não em fase posterior da vida (LUQUET et al., 2005). Há uma outra sub-população neuronal que expressa pró-ópio-melanocortina (POMC) e transcritos relacionados à anfetamina e cocaína (CART) com papel anorexigênico. Esses dois grupos de neurônios, NPY/AgRP de um lado e POMC/CART de outro, funcionam como um sistema de “acelerador – freio” para o controle da ingestão alimentar (DAMIANI E DAMIANI, 2011).

Está bem caracterizado que a deficiência de leptina no jejum está associada a diminuição da função tireoideana que ocorre nesta situação, sendo que a administração de leptina restaura a concentração sérica de hormônios tireóideos, mesmo com a manutenção do jejum (AHIMA et al. 1996). Este efeito parece ocorrer através do estímulo da secreção de

TRH, pois a leptina estimula a biossíntese de TRH por mecanismos diretos e indiretos através da modulação de neurônios aferentes aos de TRH e, através desta via, estimula a liberação de TSH em ratos em jejum (LEGRADI et al., 1997). Recentemente, um dos autores demonstrou que a leptina age diretamente na hipófise isolada, inibindo a liberação de TSH e a imunoneutralização da leptina endógena, aumenta a secreção de TSH (ORTIGA-CARVALHO et al., 2002). Seres humanos geneticamente deficientes em leptina podem ter hipotireodismo central (OZATA et al., 1999; MONTAGUE et al., 1997). A administração de leptina a mulheres com lipodistrofia causou diminuição da secreção de TSH (ORAL et al., 2002). Reforçando uma relação entre leptina e TSH, há a sincronicidade entre os padrões de secreção circadiana de leptina e de TSH (MOURA E MOURA, 2004).

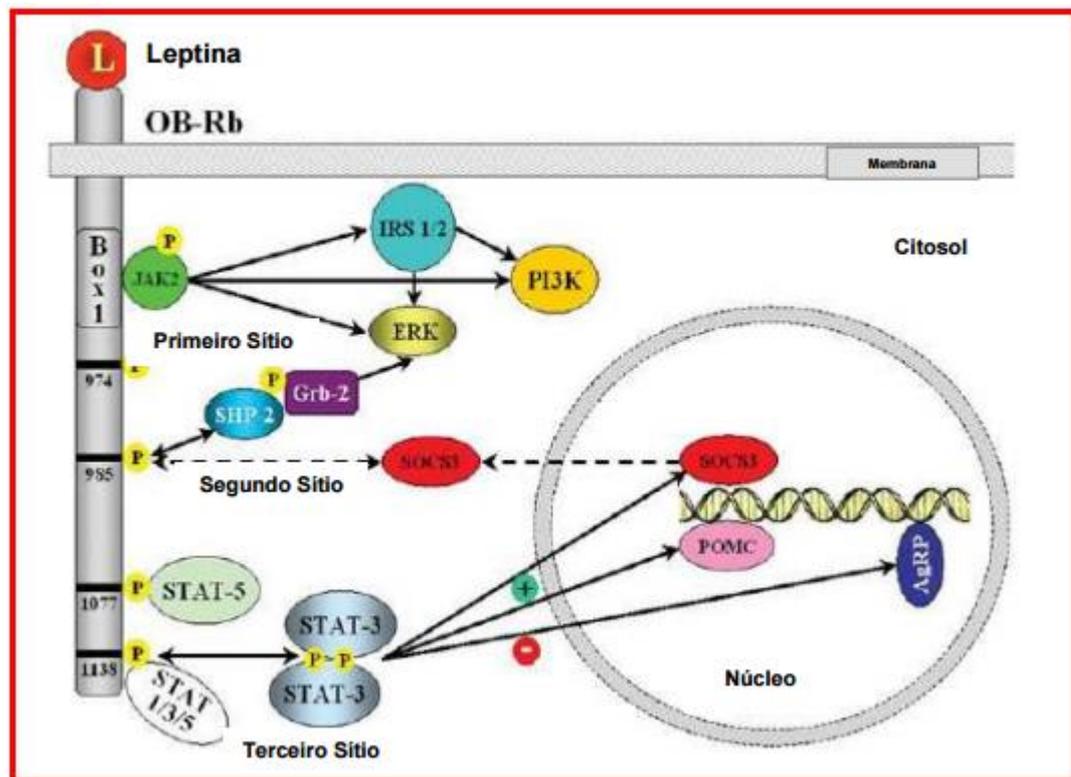


Figura 5. Via de sinalização intracelular da leptina. (Disponível em: http://images.slideplayer.com.br/2/350905/slides/slide_5.jpg)

Embora originalmente conhecido como o hormônio "anti-obesidade", os efeitos da leptina são neutralizados em alguns seres humanos por uma resistência natural que está

associada com hiperleptinemia. Verifica-se que uma proteína intracelular induzida por ativação do receptor de leptina, a SOCS-3, pode mediar a resistência à leptina dentro do cérebro, uma vez que bloqueia a sinalização da leptina (BJOBALCK et al., 1998). Também pode ocorrer a ligação da leptina ao receptor solúvel, aumentando sua meia vida e talvez assim contribuindo com a resistência à leptina (MAAMRA et al., 2001). A leptina também está associada com processos como angiogênese, hematopoiese, formação óssea, resposta imune, diabetes e com fertilidade (ZIEBA et al., 2005). A leptina desempenha um importante papel na secreção de GnRH, animais *knockout* para o gene *ob/ob* são estéreis e apresentam os órgãos reprodutivos atrofiados (CHEHAB et al., 1996).

Nos seres humanos normais, a leptina cai junto com insulina durante o jejum e medeia a supressão do hormônio da tireóide, hormônio do crescimento e hormônios reprodutivos.

1.3.2.2 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína plasmática de 30kDa que é codificada pelo gene *AdipoQ*, sendo a adipocina circulante que apresenta maiores concentrações plasmáticas (SHAPIRO et al., 1998). Os níveis séricos são comumente maiores em mulheres do que em homens e têm uma relação inversa com o status de peso corporal em ambos os sexos, portanto, ao contrário da maioria das adipocinas, maior Índice de Massa Corporal (IMC) está associado com menor concentração de adiponectina (MERL et al., 2005). A adiponectina está associada com muitos processos metabólicos, incluindo o tráfego de lipídeos e homeostase da glicose (DUNCAN et al., 2004), é proposto, que assim, esse hormônio desempenhe um papel na resistência à insulina e diabetes.

A adiponectina exerce os seus efeitos através da ligação com dois tipos de receptores *AdipoR1* e *AdipoR2*, que possuem forma e função semelhante mas a expressão diferencial entre os vários tecidos. *AdipoR1* é encontrado principalmente na membrana de miócitos do músculo esquelético, enquanto que *AdipoR2* é encontrado principalmente na membrana externa de hepatócitos localizados no interior do fígado (YAMAUCHI et al., 2003) A cascata intracelular de sinalização que ocorre após a ligação ao receptor envolve o aumento da atividade de AMPK e PPAR α , com subsequente aumento na biogênese mitocondrial e a

oxidação de ácidos graxos. O estímulo do receptor de adiponectina também aumenta a atividade da enzima ceramidase, altos níveis de ceramida está relacionado com apoptose e parada de crescimento celular (JAYADEY et al., 1995).

A adiponectina é o único hormônio que sua medida se correlaciona positivamente com a massa magra e está ligada à sensibilidade à insulina e níveis de lipoproteínas de alta densidade (DUNCAN et al., 2004), assim por consequência a adiponectina e seus receptores são reduzidos em indivíduos que são obesos ou não obesos mas pré-diabéticos (DIEZ et al., 2003). Através da sua atividade de estimulação de AMPK a adiponectina tem efeitos semelhantes ao exercício físico no que diz respeito a captação de glicose e supressão da glicose hepática. Embora a adiponectina não afete a taxa de captação de glicose, ela regula negativamente a produção de glicose endógena através da redução da expressão de uma enzima gliconeogênica chave (COMBS et al., 2001). No geral, este hormônio é considerado um agente de sensibilização à insulina, por meio de eventos de fosforilação crescente na cascata de sinalização da insulina e de inibição da deposição de triglicerídeos no músculo e fígado pelo aumento da β -oxidação e vias de combustão de ácidos graxos (WANG et al., 2007).

Vários hormônios, incluindo a testosterona, estrogênio, prolactina, glicocorticoides, catecolaminas e hormônios do crescimento têm sido apontados como inibidores da produção de adiponectina, mas os resultados ainda são controversos (OLIVEIRA et al., 2012).

1.3.3 Insulina

A insulina é o hormônio anabólico mais conhecido e é essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. A insulina regula a homeostase de glicose e aminoácidos após as refeições. A insulina regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise) e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a

lipólise, bem como aumenta a síntese e inibe a degradação protéica (CARVALHEIRA et al., 2002).

O primeiro passo para a ação da insulina consiste na ligação do hormônio aos receptores específicos na superfície celular. Este receptor exibe dois domínios funcionais: uma subunidade alfa extracelular contendo a maioria ou a totalidade do sítio de ligação do hormônio, e uma subunidade beta transmembrana possuindo atividade de tirosina-quinase estimulada pela insulina. Há um consenso em favor da ideia de que esta função enzimática do receptor é essencial para a geração dos efeitos metabólicos e promotores da insulina (OBBERGHEN et al., 1989).

A figura 6 mostra um esquema simplificado das etapas de sinalização intracelular desde a ligação da insulina ao seu receptor até a ativação do transporte de glicose (CARVALHEIRA et al., 2002).

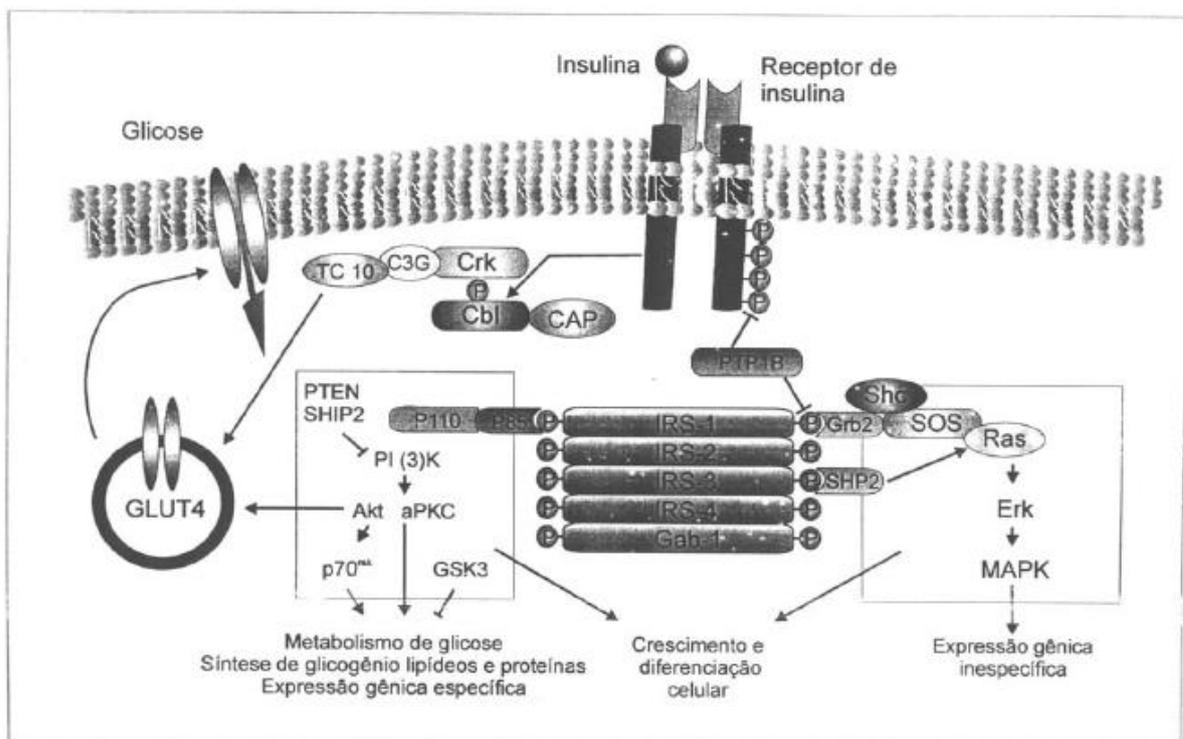


Figura 6. As vias de sinalização da insulina (Fonte: Carvalho et al., 2002)

Com o crescente aumento de pessoas com obesidade vem aumentando também o número de pacientes resistentes à insulina. A resistência à insulina é uma condição, genética ou adquirida, na qual concentrações fisiológicas de insulina provocam uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente musculares e adipócitos. Em consequência da menor captação de glicose, torna-se necessária uma maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção dos níveis glicêmicos normais, aumentando-se desta forma os níveis circulantes de insulina, a hiperinsulinemia, e, conseqüentemente, provocando a resistência à insulina (PESSIN e SALTIEL, 2000).

A insulina diminui os níveis de adiponectina (IMAGAWA et al., 2002) e os níveis de adiponectina são elevados em indivíduos que possuem diabetes tipo I quando comparados com indivíduos saudáveis (COMBS et al., 2002). A hiperinsulinemia pode ter um impacto negativo sobre os níveis de adiponectina levando a resistência à insulina. A adiponectina reduz o teor de triglicerídeos do tecido e regula positivamente a sinalização de insulina (YADAV et al., 2013).

A leptina é outro hormônio que também pode influenciar no funcionamento da insulina. Tem sido demonstrada sua capacidade regular o substrato 1 e 2 do receptor de insulina, MAPK, Akt e PI3-quinase, levantando a possibilidade de interação entre leptina e insulina (NISWENDER et al., 2004).

Sendo assim, espera-se que uma melhor compreensão do padrão desses hormônios em animais expostos à radiação durante a vida intrauterina nos ajude a melhorar nosso conhecimento acerca dos possíveis efeitos programadores desse tipo de radiação no metabolismo energético.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito de ondas eletromagnéticas irradiadas por aparelhos celulares sobre parte do sistema endócrino de crias de ratas Wistar submetidas à radiação durante a vida intrauterina.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar T3, T4, TSH, insulina, leptina e adiponectina em animais adultos (macho e fêmeas) expostos à radiação durante a vida intrauterina.

- Estudar o possível efeito programador da radiação emitida por aparelhos celulares na inter-relação de hormônios envolvidos no metabolismo energético, como T3, T4, TSH, insulina, leptina e adiponectina.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. ANIMAIS

Os animais utilizados compõem o projeto “Efeito da exposição materna emitida por aparelhos de telefonia móvel sobre o desenvolvimento embrionário, neonatal e o sistema endócrino de ratos Wistar (*Rattus norvegicus* BERKENHOUT, 1769).

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA) da Pró-Reitoria de Pesquisa da UFJF (Protocolo 98/2012 – em anexo). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as recomendações do Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NATIONAL RESEARCH COUNCIL U. S., 2011). Ratas Wistar nulíparas com idade compreendida entre 90 e 100 dias, provenientes da colônia do biotério do Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da Universidade Federal de Juiz de Fora, foram acasaladas com machos de fertilidade comprovada, na proporção 3:1, na noite em que estavam na fase de proestro. Na manhã seguinte verificou-se o acasalamento através da presença de espermatozoides no esfregaço vaginal (dia 1 pós-inseminação). Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e com sistema de iluminação artificial em fotoperíodo de 12h claro/12h escuro. Todos os animais receberam ração comercial (Nuvital, Colombo, PR, BR) e água *ad libitum*.

3.2. PREPARAÇÃO DAS GAIOLAS PARA MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS

Gaiolas especiais (Figura 7) foram construídas para acomodar os animais durante os experimentos, as quais possibilitaram a exposição dos animais à radiação enquanto estes se movimentavam livremente, evitando assim alterações em consequência de estresse (CAIRES et al., 2014).



Figura 7. Gaiola de experimento (Fonte: Santos, 2016)

As gaiolas medem 26 cm de altura, 44 cm de comprimento, 30 cm de largura, e nelas foi acomodada apenas uma fêmea de cada vez durante o período experimental. As gaiolas foram revestidas externamente com papel alumínio para evitar a dispersão da radiação emitida pelo aparelho celular aos animais do grupo não exposto bem como bloquear outras radiações. Os animais do grupo não exposto foram mantidos a uma distância de 3 m da gaiola contendo os animais expostos. As tampas das gaiolas têm vários furos com 0,5 cm de diâmetro para facilitar a ventilação dentro das gaiolas, e um largo furo no centro, no qual foi colocado um tubo de cloreto de polivinila (PVC). O tubo de PVC também tem furos de 0,5 cm e dentro dele foi mantido o telefone celular durante os experimentos, evitando assim o contato direto dos animais com o aparelho. A gaiola está esquematicamente representada na Figura 8. Estudos anteriores realizados em nosso laboratório mediram a intensidade do campo elétrico gerado pela radiação emitida pelo telefone celular dentro das gaiolas, sendo verificada a sua uniformidade, o que é importante porque os animais se movem livremente. Mensurações da intensidade do campo elétrico foram também feitas dentro das gaiolas dos grupos não exposto enquanto o aparelho celular estava funcionando dentro da gaiola dos animais expostos, com o objetivo de verificar se a radiação poderia afetar os animais desse grupo. A intensidade média do campo elétrico no interior da gaiola do grupo exposto foi $4,1 \text{ V} \times \text{m}^{-1}$, enquanto a intensidade média do campo elétrico no interior da gaiola do grupo do grupo não exposto foi $0,45 \text{ V} \times \text{m}^{-1}$ (CAIRES, 2014), tal valor corresponde à radiação background, uma vez que permanece o mesmo após desligar o aparelho celular.

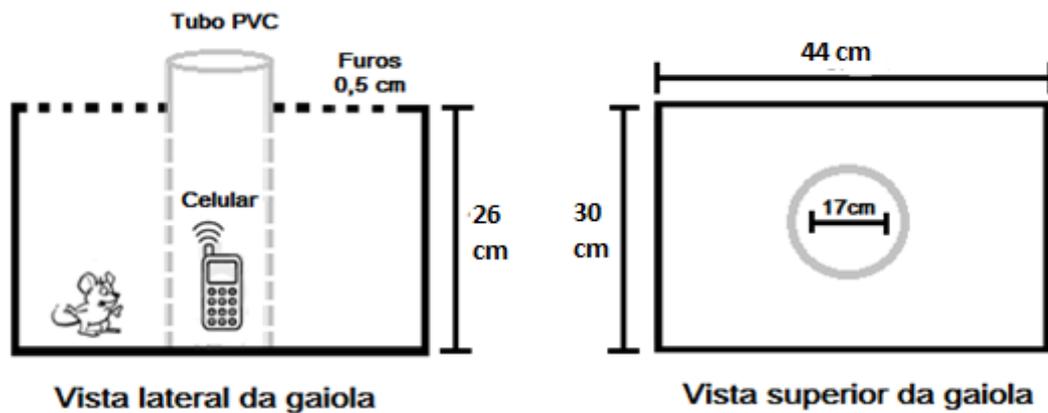


Figura 8. Representação esquemática da gaiola utilizada para acomodar os animais durante os experimentos. (Fonte: CAIRES et al., 2014).

3.3. MECANISMO ACIONADOR DOS APARELHOS CELULARES

Para controlar o tempo de exposição à radiação dos animais, foi utilizado um mecanismo acionador de telefone celular, já utilizado em outros trabalhos feitos em nosso laboratório. Esse mecanismo foi desenvolvido em parceria com o Laboratório de Ótica Aplicada, sob a coordenação do professor Dr. José Paulo Rodrigues Furtado de Mendonça do Instituto de Ciências Exatas (ICE) da UFJF. Os aparelhos celulares desse sistema operam a uma frequência de 1.8 GHz, o dispositivo eletrônico micro-controlado funciona como um timer e foi programado para ativar os aparelhos celulares para realizar ligações com duração de 25 segundos a cada 2 minutos durante os dias de experimento, das 19h às 07h. O horário foi estabelecido para que a exposição à radiação ocorresse durante o período de maior atividade dos animais. Tanto o mecanismo acionador quanto os aparelhos celulares operam sem luz, som ou vibração.

3.4. ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos experimentais: grupo exposto e o grupo não exposto, que foi submetido às mesmas condições, porém sem

exposição à radiação emitida pelo aparelho, cada um composto por 10 ratas prenhes. O período de exposição ocorreu durante os 21 primeiros dias de prenhez.

3.5. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE MATERNA

Foi feito o acompanhamento da toxicidade materna através do acompanhamento de ganho de massa corporal, e observação das seguintes variáveis: hiper ou hipoatividade, piloereção, estereotípias, cromodacriorréia, sangramento vaginal, diarreia e morte (CHRISTIAN, 2001). O consumo de ração foi estimado pela diferença de peso entre a quantidade colocada às 12 horas do dia anterior e o que restou na gaiola no dia seguinte. Essas observações foram feitas no trabalho realizado em paralelo (já citado anteriormente) e não foram observadas modificações maternas que pudessem vir prejudicar o desenvolvimento normal da prole.

3.6. ACOMPANHAMENTO DA PROLE

Foi registrado o dia de nascimento de cada ninhada e seu peso. Foi anotado o número de filhotes e proporção entre machos e fêmeas em cada ninhada, observando o estado físico de cada filhote. Vinte e quatro horas após o nascimento da prole, as ninhadas foram padronizadas para ser compostas por três machos e três fêmeas. Ao completarem 90 dias, aleatoriamente foi escolhido um macho e uma fêmea de cada ninhada para as análises realizadas no presente trabalho. Totalizando 10 machos e 10 fêmeas por grupo estudado (Grupo exposto e não exposto).

3.7. ESTUDO DOS ANIMAIS NA IDADE ADULTA

Ao completarem 90 dias, o macho e a fêmea proveniente de cada mãe do grupo exposto e do grupo não exposto, foram eutanasiados por exsanguinação total sob anestesia (90mg/Kg de ketamina e 10mg/Kg de xilazina, via intraperitoneal), seguida de perfuração do

diafragma. Foi então retirado o sangue dos animais através de punção cardíaca. O material foi mantido em banho-maria por 10 minutos e em seguida centrifugado por 5 minutos a 1.811 g. O soro obtido foi separado, conservado em nitrogênio líquido até o dia da realização dos ensaios para dosagem hormonal.

3.8. DOSAGENS HORMONAIS

Os hormônios T3 total, T4 total e insulina foram mensurados através do método de radioimunoensaio, usando kits comerciais para T3 total (T3 total RIA Kit, 06B-254215 MP BIOMEDICALS), com um ensaio de sensibilidade de 6,7 ng/dl e um coeficiente de variação intra-ensaio de 5,6%; T4 total (T4 total RIA kit, 06B-254011 MP BIOMEDICALS), com um ensaio de sensibilidade de 0,76 µg/dl e um coeficiente de variação intra-ensaio de 5,7%; e insulina (Insulin RIA kit, 07260105 MP BIOMEDICALS), com um ensaio de sensibilidade de 4,6 µIU/ml e um coeficiente de variação intra-ensaio de 10,7%. Os hormônios leptina e adiponectina foram mensurados pelo método de Elisa, usando kits comerciais para leptina (Rat leptin kit, EZRL-83K Millipore), com um ensaio de sensibilidade de 0,08 ng/mL e coeficiente de variação intra-ensaio de 2,49%; adiponectina (Rat adiponectin kit, EZRADP-62K Millipore), com um ensaio de sensibilidade de 0,4 ng/ml e coeficiente de variação intra-ensaio de 0,43%; e TSH (Thyroid Stimulating Hormone Rat ELISA, ALPCO 55-TSHRT-E01), com um ensaio de sensibilidade de 0,01ng/ml e coeficiente de variação intra-ensaio de 8,8%. Foram seguidas as instruções dos fabricantes e essas dosagens foram feitas em parceria com o Laboratório de Fisiologia Endócrina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM), a menos que especificado de outra forma. Os dados foram analisados usando o teste t de Student não pareado. Os efeitos da exposição e as diferenças entre as médias foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Prism 5.0 (GraphPad software, Inc.).

4. RESULTADOS

As fêmeas prenhas não apresentaram sinais de toxicidade provocados pela radiação, assim os animais utilizados nesse experimento não sofreram alterações devido a este tipo de efeito e não tiveram alterações significativas de ganho de massa corporal ao longo da vida como mostrado no trabalho realizado no nosso laboratório desenvolvido em paralelo com este (SANTOS, 2016).

As figuras 9 e 10 representam os níveis séricos de T3 total na prole de machos e fêmeas respectivamente; já as figuras 11 e 12 representam os níveis séricos de T4 total na prole de machos e fêmeas respectivamente. As figuras 13 e 14 representam os níveis séricos de TSH na prole de machos e fêmeas respectivamente. Não foi observada alteração significativa nesses hormônios tireoidianos e hipofisário analisados.

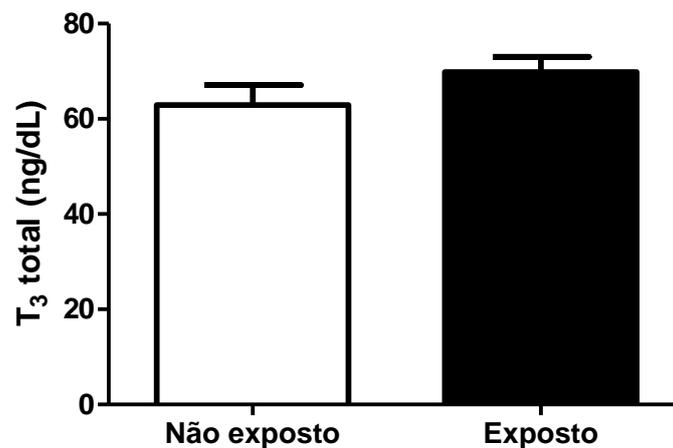


Figura 9. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T3 total na prole adulta de machos. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

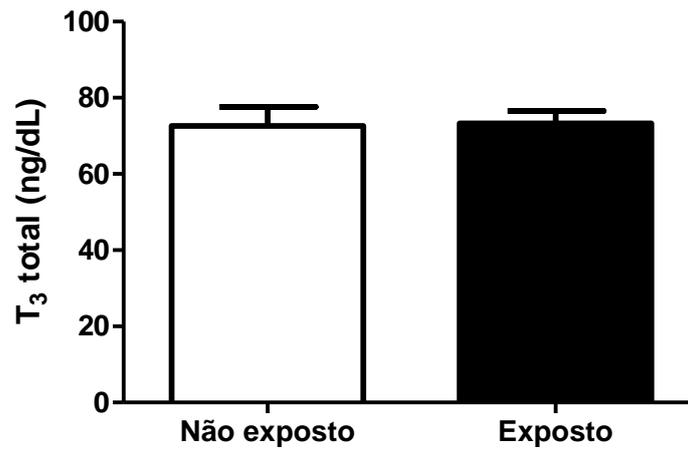


Figura 10. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T3 total na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

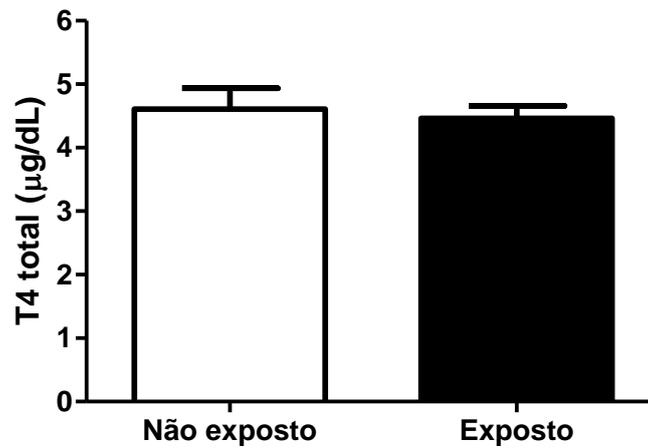


Figura 11. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T4 total na prole adulta de machos. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

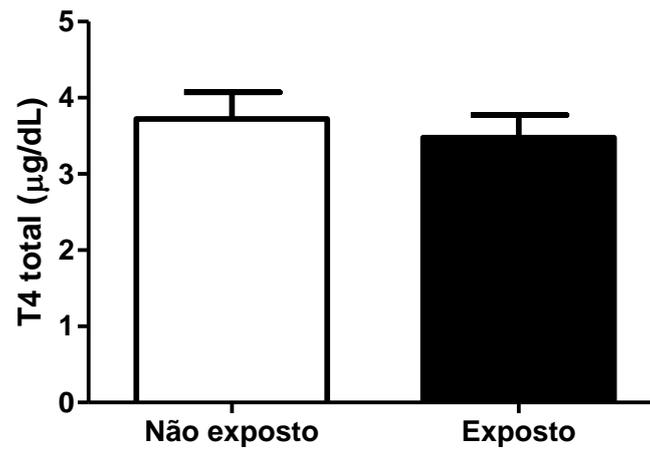


Figura 12. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de T4 total na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

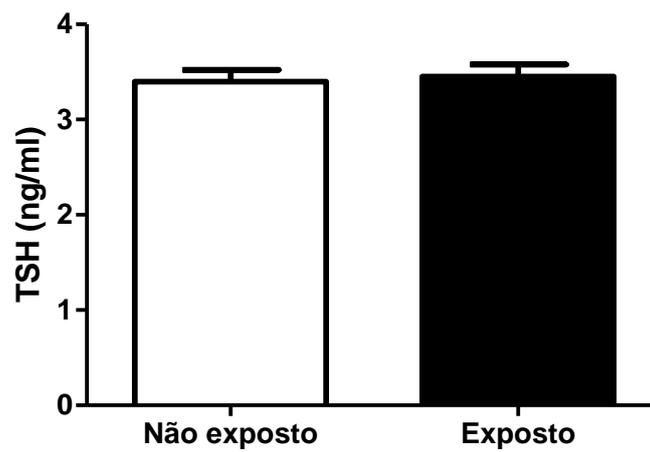


Figura 13. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de TSH na prole adulta de machos. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.



Figura 14. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de TSH na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

As figuras 15 e 16 representam os níveis séricos de insulina na prole de machos e fêmeas respectivamente; não foram encontradas diferenças significativas nos grupos estudados.

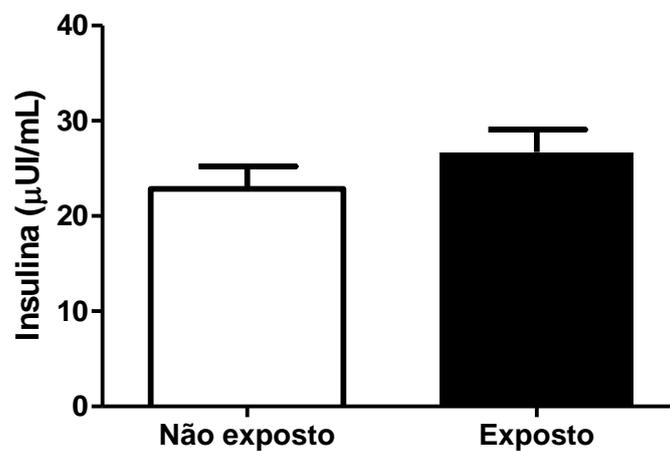


Figura 15. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de insulina na prole adulta de machos. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

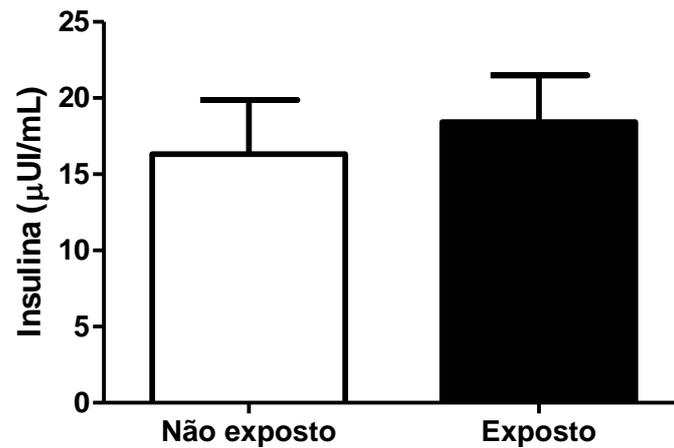


Figura 16. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de insulina na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

As figuras 17 e 18 representam os níveis séricos de leptina na prole de machos e fêmeas respectivamente; não foram encontradas diferenças significativas nos grupos estudados.

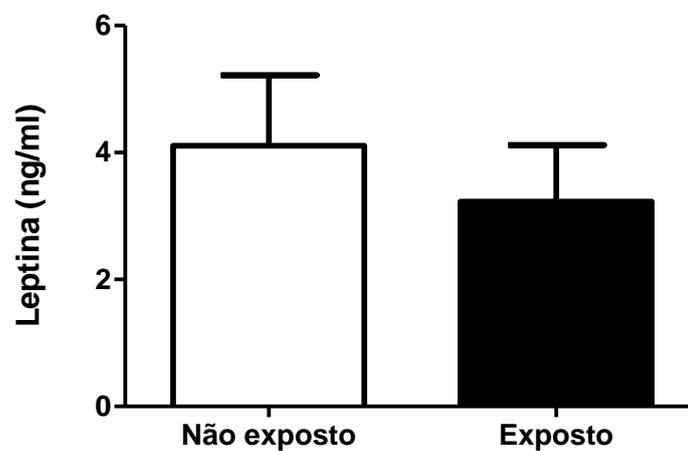


Figura 17. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de leptina na prole adulta de machos. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

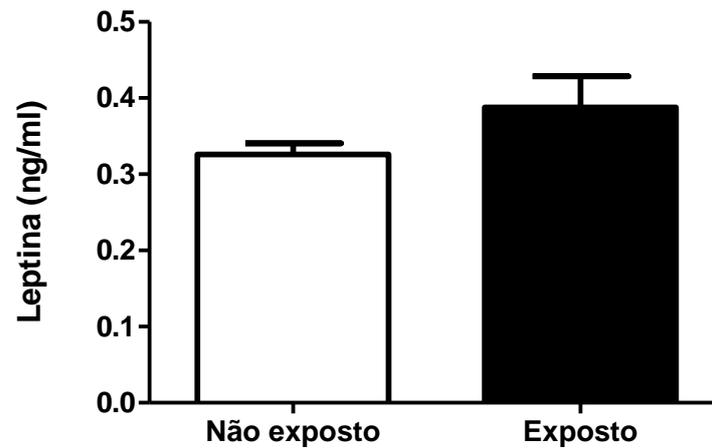


Figura 18. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de leptina na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

As figuras 19 e 20 representam os níveis séricos de adiponectina na prole de machos e fêmeas respectivamente; não foram encontradas diferenças significativas nos grupos estudados.

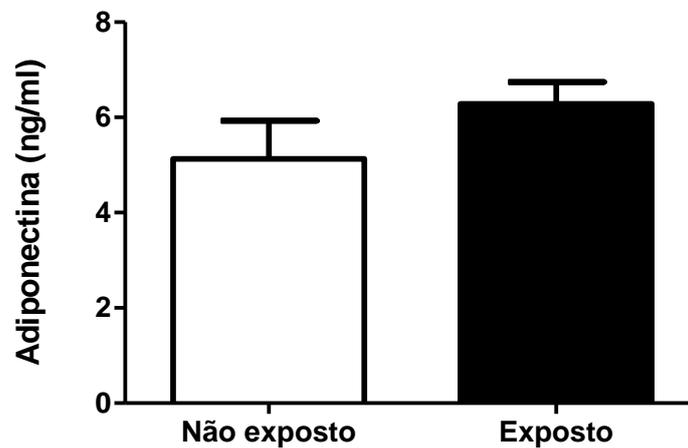


Figura 19. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de adiponectina na prole adulta de machos. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

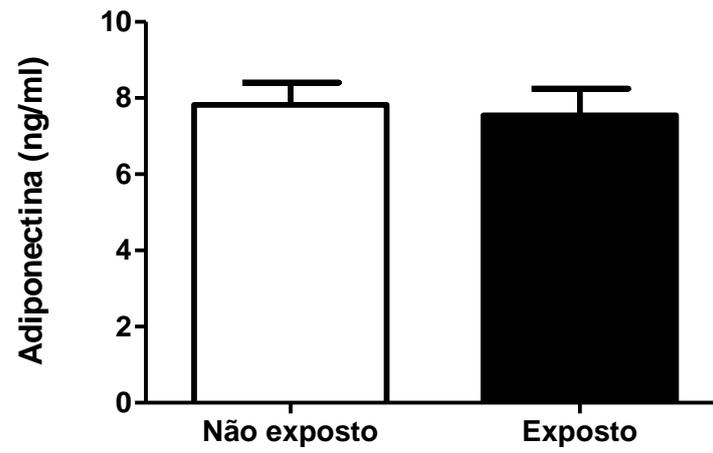


Figura 20. Efeito da exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina sobre o nível sérico de adiponectina na prole adulta de fêmeas. Dados são expressos como média \pm EPM. N = 10. $p > 0,05$.

5. DISCUSSÃO

Devido à susceptibilidade do embrião, neonatos e crianças ao efeito embriotóxico causado por campos eletromagnéticos, a OMS tem recomendado que se dê alta prioridade a investigações experimentais dos efeitos de EMF em mulheres grávidas e crianças. Neste trabalho pela primeira vez foram investigados os possíveis papéis programadores da radiação emitida por aparelhos celulares na glândula tireoide e possíveis efeitos no metabolismo energético.

Cada vez mais tem sido demonstrado que diferentes agentes possuem papel programador e estes se refletem em vários tipos de alterações principalmente metabólicas. O aumento da compreensão que o ambiente pré e pós natal inicial tem consequências importantes para a saúde na vida adulta resultou no campo de origens de desenvolvimento da saúde e da doença (DOHaD). O baixo peso ao nascer é comumente usado como um marcador de restrição intrauterina (CHEONG et al., 2016), No entanto, o peso ao nascimento e outros índices antropométricos são pouco sofisticados, e provavelmente muitos fatores que afetam a biologia da prole não alteram o peso ao nascer (MEANEY, SZYF E SECKL, 2007). Estudos anteriores realizados pelo nosso laboratório mostraram que a radiação emitida por aparelhos celulares não altera o peso da prole, mas mostrou interferir na duração do período gestacional e dos níveis glicêmicos e conteúdo de catecolaminas na vida adulta desses indivíduos (SANTOS, 2016). Outras alterações comuns causadas por agentes programadores são alterações na glândula tireoide, déficits nefrológicos, alteração na pressão sanguínea, déficits em células β , intolerância à glicose, comprometimento da resposta à insulina, entre outros (CHEONG et al., 2016).

A doença da tireóide é uma doença relativamente comum em mulheres em idade reprodutiva e alterações na tireoide na gestação estão associadas a resultados adversos como aborto espontâneo, parto prematuro, tamanho reduzido na idade gestacional e natimortos (ALLAN et al., 2000).

A glândula tireoide fetal não é capaz de produzir hormônios durante o período inicial da gestação, fazendo que o feto seja inteiramente dependente da oferta materna. Hormônios da tireoide são importantes para a regulação adequada do desenvolvimento do cérebro fetal (AHMED et al., 1995; BERNAL, 1995) e hipotireoidismo materno durante a gestação foi

associado com desenvolvimento prejudicado neurológico na prole (NEGRO et al., 2011; MAN et al., 1991; HADDOW et al., 1999). Geralmente pouco se sabe sobre as possíveis consequências a longo prazo da prole exposta a doenças maternas da tireoide durante a vida fetal. No entanto, as evidências recentes indicam que a função da tireoide materna durante a gestação pode ter o potencial para programar permanentemente a prole (RYTTER et al., 2016).

A atividade da tireoide é regulada pelo TSH, que é secretado pela hipófise. TSH elevado induz a tireoide a produzir T3 e T4. Há poucos trabalhos anteriores que descrevem a relação entre radiofrequência e esses hormônios em animais. A literatura apresenta estudos mostrando que a radiação é capaz de alterar funções tireoidianas (KOYO et al., 2005; ESMEKAYA et al., 2010; SILVA et al.), por isso era esperado que ela pudesse alterar também hormônios tireoidianos na prole. Porém nesse estudo não foram encontradas alterações nos hormônios TSH, T3 e T4. Por outro lado, a literatura também apresenta estudos que mostra que não há efeitos na tireoide causada pela radiação (SILVA et al., 2015; JIN, 2013). A secreção de TSH, também pode ser regulada pela leptina (WAUTERS et al., 2000) de forma que ela influencia indiretamente na secreção de HTs. Uma das limitações do nosso estudo foi não conhecer o perfil desses hormônios na mãe, mas optou-se em não fazê-lo por limitações técnicas e para não comprometer o comportamento materno uma vez que esses animais foram utilizados em outros trabalhos também. Mas, pela primeira vez, mostramos o efeito da radiação emitida por aparelhos celulares na tireoide de animais adultos expostos durante a vida intrauterina.

Afim de compreender melhor as possíveis interferências da radiação emitida por aparelhos celulares na vida adulta quando ocorre exposição na vida intrauterina, também investigamos os hormônios insulina, leptina e adiponectina.

Não encontramos diferenças significativas nesses hormônios utilizados. Porém é interessante observar que o perfil apresentado pelo hormônio leptina, mesmo sem apresentar diferenças significativas, é parecido com o que é apresentado por Mauvais-Jarvis (2015) em síndrome metabólica, onde a leptina se mostra em maior concentração nas fêmeas do que em machos. Essa tendência de dimorfismo entre sexo no perfil da leptina, pode estar relacionado a do 17 β -estradiol nas fêmeas em nosso estudo anterior, uma vez que os níveis de leptina diminuem em ratas ooforectomizadas e reverteram-se com o tratamento com esse estrógeno

(SHIMIZU et al., 1997), além do mais, Tanaka et al. (2001) mostrou mudanças induzidas pelo 17 β -estradiol nos níveis séricos de leptina durante o ciclo estral de ratas normais e ooforectomizadas, as quais revelaram que os níveis séricos de leptina alteram-se durante o ciclo estral, com pico na fase de proestro. Já nos machos, essa tendência, pode ser devido a testosterona que inibe a secreção de leptina, assim, após a puberdade a leptina aumenta nas mulheres e diminuem nos homens (SPICER, 2001).

Também foi mostrado em nossos estudos anteriores que animais expostos à radiação durante a vida intrauterina apresentam na vida adulta menor glicemia sendo sugerido que a secreção e/ou a ação de hormônios reguladores da concentração de glicose no plasma podem ter sido afetados pela radiação (SANTOS, 2016). Emilsson et al. (1997) mostraram a presença de que um receptor funcional de leptina nas ilhotas pancreáticas de ratos ob/ob e selvagens e também que esse hormônio reduziu diretamente a secreção basal de insulina em ratos ob/ob. Por outro lado, adipócitos em cultivos, estimulados com insulina liberam maiores concentrações de leptina. Porém, no presente trabalho, a concentração sérica de insulina não se mostrou alterada, diante da tendência de alteração nas concentrações de leptina, não explicando assim a diminuição da glicemia encontrada anteriormente. Com a diminuição da concentração plasmática de glicose, é sinalizado ao SNC a necessidade de mobilizar as reserva, a qual pode ser feita através de catecolaminas, assim como de glucagon, GH e cortisol (VILAR, 1999), mas as catecolaminas também não explicam esse resultado, já que havia sido observado anteriormente, apenas o aumento da expressão de catecolaminas, mas não da sua secreção, uma vez que os níveis basais não apresentaram diferença significativa. Por isso, é necessário mais estudos com moduladores da concentração de glicose no plasma.

As catecolaminas também atua na secreção de adiponectina, de forma a inibi-la. (MAIA-FERNANDES, 2008), porém não encontramos diferença significativa na sua secreção, o que pode estar associado ao que foi dito no parágrafo acima: a falta secreção estatisticamente diferente de catecolaminas pelos animais expostos à radiação no período de sua gestação. Por isso, precisa de mais investigações sobre os mecanismos de liberação das catecolaminas nesses modelos animais de programação.

Sendo assim o presente estudo mostra que a exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante a vida intrauterina mostra que não há alterações significativas no sistema endócrino da prole exposta considerando como alvo a tireoide e o tecido adiposo.

6. CONCLUSÃO

A exposição à radiação emitida por aparelhos celulares durante o período gestacional não altera concentração de hormônios tireoidianos (T3 e T4), TSH, leptina, insulina e adiponectina, que estão envolvidos no metabolismo energético da prole adulta de machos e de fêmeas no modelo experimental utilizado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, Y.; ONO, K.; KAWAMURA, T.; WADA, H.; KITA, T.; SHIMATSU, A.; HASEGAWA, K. 2007. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 295(5): H2387-96.

AHIMA, R.S.; PRABAKARAN, D.; MANTZOROS, C.; QU, D.; LOWELL, B.; MARATOS-FLIER, E.; FLIER, J.S. 1996. Role of the leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature** 382: 250-252.

AHIMA, R.S.; FLIER, J.S. 2000. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab** 11:327-32.

ALDAD, T.S.; GAN, G.; GAO, X.B.; TAYLOR, H.S. 2012. Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 mhz-rated cellular telephones affects neurodevelopment and behavior in mice. **Sci Rep** 2: 312.

ALLAN, W.C.; HADDOW, J.E.; PALOMAKI, G.E.; WILLIAMS, J.R.; MITCHELL, M.L.; HERMOS, R.J.; FAIX, J.D.; KLEIN, R.Z. 2000. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. **J Med Screen** 7(3): 127-30.

AHMED, O.M.; EL-GAREIB, A.W.; EL-BAKRY, A.M.; ABD EL-TAWAB, S.M.; AHMED, R.G. 2008. Thyroid hormones states and brain development interactions. **Int J Dev Neurosci** 26(2): 147-209.

ANATEL 2014. Qual a frequência utilizada para o 4G no Brasil? Disponível em: <http://www.anatel.gov.br/consumidor/index.php/perguntas-frequentes?catid=1>. Acesso em: 22/11/2016.

BARKER, D. J. FALL, C. H. 1993. Fetal and infant origins of cardiovascular disease. **Archives of Disease in childhood** 68: 797-799.

BEHARI, J. 2010. Biological responses of mobile phone frequency exposure. **Indian J Exp Biol** 48 (10): 959-81.

BEKDASH, R.; ZHANG, C.; SARKAR, D. 2014. Fetal alcohol programming of hypothalamic proopiomelanocortin system by epigenetic mechanisms and later life vulnerability to stress. **Alcohol Clin Exp Res** 38(9): 2323-2330.

BERNAL, J. 2005. Thyroid hormones and brain development. **Vitam Horm** 71: 95-122.

BLACK, D.R. E HEYNICK, L.N. 2003. Radiofrequency (RF) effects on blood cells, cardiac, endocrine, and immunological functions. **Bioelectromagnetic** 6: 187-195.

BJORBAEK, C.; ELMQUIST, J.K.; FRANTZ, J.D.; SHOELSON, S.E.; FLIER, J.S. 1998. Identification of SOC-3 as a potential mediator of central leptin resistance. **Mol Cell** 1(4):619-25.

BOOTH, A.; MAGNUSON, A.; FOUTS, J.; FOSTER, M.T. 2016. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. **Horm Mol Biol Clin Investig** 26: 25-42.

BRENSEKE, B.; PRATER, M.R.; BAHAMONDE, J.; GUTIERREZ, J.C. 2013. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. **J Pregnancy** 2013: 368461.

BURDGE, G.C.; HANSON, M.A.; SLATER-JEFFERIES, J.; LILLYCROP, K.A. 2007. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? **Br J Nutr** 97(6): 1036-1046.

CABANELAS, A.; LISBOA, P.C.; MOURA, E.G.; PAZOS-MOURA, C.C. 2006. Leptin acute modulation of the 5' deiodinase activities in hypothalamus, pituitary and brown adipose tissue of fed rats. **Horm Metab Res** 38(8): 481-5.

CAIRES, L.C. 2014. O efeito da radiação emitida por telefones móveis sobre a via das MAPK's, o hipotálamo, hipófise e adrenal, memória e ansiedade em ratos Wistar (*Rattus norvegicus* BERKENHOUT, 1769). Tese de doutorado apresentada a Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Juiz de Fora, Universidade Federal de Juiz de Fora.

CAIRES, L.C.; GUIMARÃES, E.S.G.; MUSSO, C.M.; STABLER, C.T.; GARCIA, R.M.G.; MOURÃO-JÚNIOR, C.A.; ANDREAZZI, A.E. 2014. Behavior and memory evaluation of Wistar rats exposed to 1.8 GHz radiofrequency electromagnetic radiation. **Neurological Research** 36(9): 800-803.

CAROLAN-OLAH, M.; DUARTE-GARDEA, M.; LECHUGA, J. 2015. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. **J Clin Nurs** 24(23-24): 3716-3729.

CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. 2002. Vias de sinalização da insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 46(4): 419-425.

CHEHAB, F.F.; LIM, M.E.; LU, R. 1996. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. **Nat Genet** 12(3):318-20.

CHEONG, J.N.; WLODEK, M.E.; MORITZ, K.M.; CUFFE, J.S. 2016. Programming of maternal and offspring disease: impact of growth restriction, fetal sex and transmission across generations. **J Physiol** 594:4727-40.

CHRISTIAN, M.S. 2001. Test Methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. **Method of Toxicology**. W. H. Taylor & Francis, Editor. Philadelphia: 1301-1381.

- CLARKE, I.J. E HENRY, B.A. 1999. Leptin and reproduction. **Reviews of Reproduction** 4: 48-55.
- COMBS, T.P.; BERG, A.H.; OBICI, S.; SCHERER, P.E.; ROSSETTI, L. 2001. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. **J Clin Invest** 108(12): 1875-81.
- COMBS, T.P.; WAGNER, J.A.; BERGER, J.; DOEBBERM T.; WANG, W.J.; ZHANG, B.B.; TANEN, M.; BERG, A.H.; O'RAHILLY, S.; SAVAGE, D.B.; CHATTERJEE, K.; WEISS, S.; LARSON, P.J.; GOTTESDIENER, K.M.; GERTZ, B.J.; CHARRON, M.J.; SCHERER, P.E.; MOLLER, D.E. 2002. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. **Endocrinology** 143(3): 998-1007.
- COPPOLA, A.; MELI, R.; DIANO, S. 2005. Inverse shift in circulating corticosterone and leptin levels elevates hypothalamic deiodinase type 2 in fasted rats. **Endocrinol** 146: 2827–2833.
- COPPOLA, A.; HUGHES, J.; ESPOSITO, E.; SCHIAVO, L.; MELI, R.; DIANO, S. 2005. Suppression of hypothalamic deiodinase type II activity blunts TRH mRNA decline during fasting. **FEBS Lett** 579: 4654–4658.
- CROUTEAU, W.; WHITTEMORE, S. L.; SCHNEIDER, M. J.; ST GERMAIN, D. L. 1995. Cloning and expression of a cDNA for a mammalian type III iodothyronine deiodinase. **J Biol Chem** 270:16569-75.
- DA VEIGA, M.A.; OLIVEIRA, K.J.; CURTY, F.H.; DE MOURA, C.C. 2004. Thyroid hormones modulate the endocrine and a utocrine/paracrine actions of leptin on thyrotropin secretion. **J Endocrinol** 183: 243-7.
- DAMIANI, D. E DAMIANI, D. 2011. Sinalização cerebral do apetite. *Rev Bras Clin Med* 9(2): 138-45.
- DAVIS, P. J.; DAVIS, F. B. 1996. Nongenomic actions of thyroid hormone. **Thyroid**;6:497-504.
- DE LULIIS, G.N.; NEWAY, R.J.; KING, B.V.; AITKEN, R.J. 2009. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. **PLoS One** 4(7): e6446.
- DE OLIVEIRA, C.; DE MATTOS, A.B.; SILVA, C.B.; MOTA, J.F.; ZEMDEGS, J.C. 2012. Nutritional and hormonal modulation of adiponectin and its receptors adiponR1 and adiponR2. **Vitam Horm** 90:57-94.
- DIEZ, J.J.; IGLESIAS, P. 2003. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. **Eur J Endocrinol** 148(3): 293-300.

DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I.; PANKOW, J.S.; COUPER, D.; BALLANTYNE, C.M.; HOOGEVEEN, R.C.; HEISS, G. 2004. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. **Diabetes** 53(9): 2473-8.

EMILSSON V, LIU YL, CAWTHORNE MA, MORTON NM, DAVENPORT M. 1997. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. **Diabetes**. 46:313-6.

ESMEKAYA, M.A.; SEYHAN, N.; OMEROGU, S. 2010. Pulse modulated 900 MHz radiation induces hypothyroidism and apoptosis in thyroid cells: A light, electron microscopy and immunohistochemical study. **Int J Radiat Biol** 86 (12): 1106-16.

FARACH-CARSON, M. C.; DAVIS, P. J. 2003. Steroid hormone interactions with target cells: cross talk between membrane and nuclear pathways. **Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, v. 307, n. 3, p. 839-845.

FAROOGI, I.S.; MATARESE, G.; LORD, G.M.; KEOGH, J.M.; LAWRENCE, E.; AGWU, C.; SANNA, V.; JEBB, S.A.; PERNA, F.; FONTANA, S.; LECHLER, R.I.; DePAOLI, A.M.; O'RAHILLY, S. 2002. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/ metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **J Clin Invest** 110(8): 1093-103.

FLIER, J.S. 2004. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. **Cell** 116: 337-50.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. 2006. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 50: 215-229.

FRIEDMAN, J.; KRAUS, S.; HAUPTMAN, Y.; SCHIFF, Y.; SEGER. 2007. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. **Biochem J** 405(3): 559-68.

FRUHBECK, G.; GOMEZ-AMBROSI, J.; MURUZABAL, F.J.; BURRELL, M.A. 2001. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 280:E827-47.

GHISELLI, G. e JARDIM, W.F. 2007. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova** 30(3): 695-706.

GODFREY, K.M.; GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A. 2010. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. **Trends. Endocrinol. Metab.** 21: 199-205.

GRILL, H.J. E KAPLAN, J.M. 2002. The neuroanatomical axis for control of energy balance. **Frontiers in Neuroendocrinology** 23:2-40.

- GUL, A.; CELEBI, H.; UĞRAŞ, S. 2009. The effects of microwave emitted by cellular phones on ovarian follicles in rats. **Arch Gynecol Obstet.** **280**(5): 729-733.
- GUYTON, A. & HALL, J.E. 2011. Tratado de fisiologia média. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
- HADDOW, J.E.; PALOMAKI, G.E.; ALLAN, W.C.; WILLIAMS, J.R.; KNIGHT, G.J.; GAGNON, J.; O'HEIR, C.E.; MICHELL, M.L.; HERMOS, R.J.; WAISBREN, S.E.; FAIX, J.D.; KLEIN, R.Z. 1999. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. **N Engl Med** 341(8): 549-55.
- HAGHANI, M.; SHABANI, M.; MOAZZAMI, K. 2013. Maternal mobile phone exposure adversely affects the electrophysiological properties of Purkinje neurons in rat offspring. **Neuroscience** **250**: 588-598.
- HOUSEKNECHT, K.L. E PORTOCARRERO, C.P. 1998. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. **Domestic Anim Endocrinol** **15**(6): 457-75.
- IMAGAWA, A.; FUNAHASHI, T.; NAKAMURA, T.; MORIWAKI, M.; TANAKA, S.; NISHIZAWA, H.; SAYAMA, K.; UNO, S.; IWAHASHI, H.; YAMAGATA, K.; MIYAGAWA, J.; MATSUZAWA, Y. 2002. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care** **25**(9): 1665-6.
- INBAR-FEIGENBERG, M.; CHOUFANI, S.; BUTCHER, D.T.; ROIFMAN, M.; WEKSBERG, R. 2013. Basic concepts of epigenetics. **Fert Steril** **99** (3): 607-15.
- ITU (2015). INTERNATIONAL TELECOMMUNICATION UNION. Disponível em: <http://www.itu.int/ict/statistics> Acesso em: 11/12/2016.
- JAYADEV, S.; LIU, B.; BIELAWSKA, A.E.; LEE, J.Y.; NAZAIRE, F.; PUSHKAREVA, M.Y.U.; OBEID, L.M.; HANNUN, Y.A. 1995. Role for ceramide in cell cycle arrest. **J Biol Chem** **270**(5): 2047-52.
- JIN, Y.B.; HYUNG-DO, C.; BYUNG, C.K.; JEONG-KI, P.; NAM, K.; YUN-SIL, L. 2013. Effects of simultaneous combined exposure to CDMA and WCDMA electromagnetic fields on serum hormone levels in rats. **J Radiat Res.** **54**(3): 430-437.
- KIMURA, E.T. 2007. Glândula tireóide. In: AIRES, M.M. Fisiologia 3ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan 1: 991-1014.
- KOYO, A.; CESUR, G.; OZGUNER, F.; AKDOGAN, M.; MOLLAOGLU, H.; OZEN, S. 2005. Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats. **Toxicol Lett** **157**(3): 257-62.
- LAI, H., HORITA, A., CHOU, C.K., GUY, A.W., 1987. Effects of low level microwave irradiation on hippocampal and frontal cortical choline uptake are classically conditionable. **Pharmacol. Biochem. Behav.** **27**, 635-639.

LAI, H., CARINO, M.A., HORITA, A., GUY, A.W., 1989. Low-level microwave irradiation and central cholinergic systems. **Pharmacol. Biochem. Behav.** 33, 131–138.

LAI, H., 1992. Research on the neurological effects of non-ionizing radiation at the University of Washington. **Bioelectromagnetics** 13, 513–526.

LANGLEY-EVANS, S.C. 2015. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. **J Hum Nutr Diet** 28 Suppl 1: 1-14.

LARSEN, P.R.; DAVIES, T.F.; HAY, I.D. 1998. The Thyroid Gland . In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. (eds). Williams's textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co 389–515.

LEE, H.S. 2015. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. **Nutrients** 7(11): 9492-9507.

LEGRADI, G.; EMERSON, C.H.; AHIMA, R.S.; FLIER, J.S.; LECHAN, R.M. 1997. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. **Endocrinology**;138:2569–76.

LIMA, N.S.; DE MOURA, E.G.; PASSOS, M.C.; NOGUEIRA NETO, F.J.; REIS, A.M.; DE OLIVEIRA, E.; LISBOA, P. C. 2011. Early weaning causes undernutrition for a short period and programmes some metabolic syndrome components and leptin resistance in adult rat offspring. **Br J Nutr** 105(9): 1405-1413.

LISBOA, P.C.; DE OLIVEIRA, E.; MANHAES, A.C.; SANTOS-SILVA, A.P.; PINHEIRO, C.R.; YOUNES-RAPOZO, V.; FAUSTINO, L.C.; ORTIGA-CARVALHO, T.M.; MOURA, E.G. 2015. Effects of maternal nicotine exposure on thyroid hormone metabolism and function in adult rat progeny. **J Endocrinol** 224(3): 315-325.

LU, S.T.; LEBDA, N.; PETTIT, S.; MICHAELSON, S.M. 1981. Microwave induced temperature, corticosterone, and thyrotropin interrelationships. **J. Appl. Physiol.** 50, 399–405.

LU, S.T.; LEBDA, N.; MICHAELSON, S.M., PETTIT, S. 1985. Serum thyroxine levels in microwave-exposed rats. **Radiat. Res.** 101, 413–423.

LU, S.T., LEBDA, N.A., LU, S.J., PETTIT, S., MICHAELSON, S.M., 1987. Effects of microwaves on three different strains of rats. **Radiat. Res.** 110, 173–191.

LUQUET, S.; PEREZ, F.A.; HNASKO, T.S.; PALMITER, R.d. 2005. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates, *Sciences* 310:683-5.

LURIA, R.; ELIYAHU, I.; HAREUVENY, R.; MARGALLOT, M.; MEIRAN, N. 2009. Cognitive effects of radiation emitted by cellular phones: the influence of exposure side and time. **Bioelectromagnetics** 30(3): 198-204.

MAAMRA, M.; BIDLINGMAIER, M.; POSTEL-VINAY, M.C.; WU, Z.; STRASBURGER, C.J.; ROSS, R.J. 2001. Generation of human soluble leptin receptor by proteolytic cleavage of membrane-anchored receptor. **Endocrinology** 142(10): 4389-93.

MAIA-FERNANDES, T.; RONCON-ALBUQUERQUE, R.; LEITE-MOREIRA, A. F. 2008. Acções Cardiovasculares da Adiponectina: Implicações Fisiopatológicas Serviço de Fisiologia, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal **Rev Port Cardiol** 27 (11): 1431-1450)

MANN, E.B.; BROWN, J.F.; SERUNIAN, S.A. 1991. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. **Ann Clin Lab Sci** 231(4): 227-39.

MASLANYJ, M.; SIMPSON, J.; ROMAN, E.; SCHUZ, J. (2009). Power frequency magnetic fields and risk of childhood leukaemia: misclassification of exposure from the use of the 'distance from power line' exposure surrogate. **Bioelectromagnetics** 30(3): 183-8.

MAUVAIS-JARVIS, F. 2015. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. **Biol Sex Differ** 6: 14.

MEANEY, M.J.; SZYF, M.; SECKL, J.R. 2007. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. **Trends Mol Med** 13(7): 269-277.

MERL, V.; PETERS, A.; OLTMANN, K.M.; KERN, W.; BORN, J.; FEHM, H.L.; SCHULTES, B. 2005. Serum adiponectin concentrations during a 72-hour fast in over- and normal-weight humans. **Int J Obes (Lond)** 29(8): 998-1001.

MICHAELSON, S.M., 1983. Biological Effects and Dosimetry of Non- Ionising Radiation: Radiofrequency and Microwaves Energies. NATO Advanced Study Institutes Series: Series A, Life Sciences, vol. 49, New York.

MONTAGUE, C.T.; FAROOQI, I.S.; WHITEHEAD, J.P.; SOOS, M.A.; RAU, H.; WAREHAM, N.J. 1997 Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature** 387:903-8.

MOURA, E.G e MOURA, C.C.P. 2004. Regulação da Síntese e Secreção de Tireotrofina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 48 (1): 40-52.

MUSSO, C.M. (2014). Avaliação da qualidade dos espermatozóides em ratos Wistar após a exposição à radiação eletromagnética de radiofrequência emitida por telefones móveis. Dissertação de mestrado apresentada a Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Juiz de Fora, Universidade Federal de Juiz de Fora.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.). Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals., I. f. L. A. R. U. S. 2011. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, D.C., National Academies Press. xxv, .

NEAVE, N. 2008. Hormones and behaviour: A psychological Approach. Cambridge University Press, New York.

NEGRÃO, A.B E LICINIO, J. 2000. Leptina: o dialogo entre adipócitos e neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab* 44(3): 205-214.

NISWENDER, K.D.; BARKIN, D.G.; SCWARTZ, M.W. 2004. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. **Trends in Endocrinology & Metabolism** 15:362-369.

NEGRO, R.; MESTMAN, J.H. 2011. Thyroid disease in pregnancy. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 25(6): 927-43.

OLIVEIRA, E.; MOURA, E.G.; SANTOS-SILVA, A P.; FAGUNDES, A.T.; RIOS, A.S.; ABREU-VILLACA, Y.; NOGUEIRA NETO, J.F.; PASSOS, M.C.; LISBOA, P.C. 2009. Short- and long-term effects of maternal nicotine exposure during lactation on body adiposity, lipid profile, and thyroid function of rat offspring. **J Endocrinol** 202(3): 397-405.

OLIVEIRA, E.; MOURA, E.G.; SANTOS-SILVA, A.P.; PINHEIRO, C.R.; CLAUDIO-NETO, S.; PASSOS, M.C.; LISBOA, P.C. 2011. Neonatal hypothyroidism caused by maternal nicotine exposure is reversed by higher T3 transfer by milk after nicotine withdraw. **Food Chem Toxicol** 49(9): 2068-2073.

ORAL, E.A.; RUIZ, E.; ANDEWELT, A.; SEBRING, N.; WAGNER, A.J.; DEPAOLI, A.M. 2002. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. **J Clin Endocrinol Metab** 87:3110-7.

ORTIGA-CARVALHO, T.M.; OLIVEIRA, K.J.; SOARES, B.A.; PAZOS-MOURA, C.C. 2002. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in fed state: *in vivo* and *in vitro* studies. **J Endocrinol** 174:121-5.

OZATA, M.; OZDEMIR, I.C.; LICINIO, J. 1999. Human leptin deficiency caused by a missense mutation multiple endocrine defects, decrease sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. **J Clin Endocrinol Metab** 84:3686-95.

PARK, H.K. E AHIMA, R.S. 2014. Leptin signaling. **F100Prime Rep** 6:73.

PESSIN, J.E.; SALTIEL, A.R. 2000. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation** 106(2): 165-169.

RYTTER, D.; ANDERSEN, S.L.; BECH, B.H.; HALLDROSSON, T.I.; HENRIKSEN, T.B.; LAURBERG, P.; OLSEN, S.F. 2016. Maternal thyroid function in pregnancy may program offspring blood pressure, but not adiposity at 20 y of age. **Pediatr Res** 80(1): 7-13.

SANGUN, O.; DUNDAR, B.; COMLEKÇI, S.; BUYUKGEBIZ, A. The effects of electromagnetic field on the endocrine system in children and adolescents. **Pediatr Endocrinol Rev** 13(2): 531-45.

SANTOS, T.R. (2016). Efeito da exposição materna a radiação eletromagnética emitida por aparelho de telefonia móvel sobre o desenvolvimento embrionário, neonatal e o sistema endócrino de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, BERKENHOUT, 1769). Tese de doutorado apresentada a Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Juiz de Fora, Universidade Federal de Juiz de Fora.

SEOANE, L.M.; CARRO, E.; TOVAR, S.; CASANUEVA, F.F. DIEGUEZ, C. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. **Regul Pept** 25(92): 25-39.

SHAPIRO, L.; SCHERER, P.E. 1998. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. **Curr Biol** 8(6): 335-8.

SILVA, V.; HILLY, O.; STRENOV, Y.; TZABARI, C.; HAUPTMAN, Y.; FEINMESSER, R. Effect of cell phone-like electromagnetic radiation on primary human thyroid cells. **Int J Radiat Biol** 92(2): 107-15.

SIMMONS, R. 2005. Developmental origins of adult metabolic disease: concepts and controversies. **Trends Endocrinol Metab** 16(8): 390-394.

SHIMIZU, H. et al 1997. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. **J Endocrinol**, Bristol, v.154, n.2: p.285-292, Aug.

SPICER, L.J. 2001. Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. *Domestic Animal*. **Endocrinology**. 21:251–270.

TARTAGLIA, L. A.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPEPPER, J.; DEVOS, R.; et al. 1995 Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. **Cell** 83:1263-71.

TELECO (2016). Estatísticas de Celulares no Brasil. Disponível em: <http://www.teleco.com.br/ncel.asp>. Acesso em: 26/09/2016.

UIT (2015). Disponível em: <http://www.ebc.com.br/tecnologia/2015/05/uit-diz-que-numero-de-celulares-no-mundo-passou-dos-7-bilhoes-em-2015>. Acesso em: 25/09/2016.

VAN OBBERGHEN, E.; SCIMECA, J.C.; BALLOTTI, R. 1989. Insulin receptor and action mechanism of the hormone. *Annales D'endocrinologie* 50(5): 434-439.

VIEAU, D.; LABORIE, C.; EBERLÉ, D.; LESAGE, J.; BRETON, C. 2016. Maternal nutritional manipulations: is the adipose tissue a key target of programming? **Med Sci (Paris)** 32(1): 81-84.

WANG, C.; MAO, X.; WANG, L.; LIU, M.; WETZEL, M.D.; GUAN, K.L.; DONG, L.Q.; LIU, F. 2007. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. **J Biol Chem** 282(11): 7991-6.

WATERLAND, R.A. E K.B. MICHELS. 2007. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. **Annu Rev Nutr** 27: 363-88.

WHO (2006). Regional office for Europe. Disponível em: <http://www.euro.who.int/document/e89486.pdf>. Acesso em: 28/09/2007.

WHO (2014). Electromagnetic fields and public health: mobile phones. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/en/>. Acesso em: 01/10/2016.

WHO (2013). World Health Organization. Non-ionizing radiation part 2 Radiofrequency electromagnetic fields volume 102. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol102/>. Acesso em: 11/09/2015.

WRUTNIAK-CABELLO, C.; CASAS, F.; CABELLO, G. 2001. Thyroid hormone action in mitochondria. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 26, p. 67-77.

YADAV, A.; KATARIA, M.A.; SAINI, V.; YADAV, A. 2013. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clin Chim Acta** 417: 80-4.

YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; ITO, Y.; TSUCHIDA, A.; YOKOMIZO, T.; KITA, S.; et al. 2003. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature** 423(6941): 762-9.

YEUNG BAE, J.I.N.; CHOI, H.; KIM, B.C.; PACK, J.K.; KIM, N.; LEE, Y.S. 2013. Effects of simultaneous combined exposure to CDMA and WCDMA electromagnetic fields on serum hormone levels in rats. **Journal of Radiation Research** 54: 430-437.

YOUNES-RAPOZO, V.; DE MOURA, E.G.; DA SILVA LIMA, N.; BARRADAS, P.C.; MANHAES, A.C.; DE OLIVEIRA, E.; LISBOA, P.C. 2012. Early weaning is associated with higher neuropeptide Y (NPY) and lower cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) expressions in the paraventricular nucleus (PVN) in adulthood. **Br J Nutr** 108(12): 2286-2295.

YOUNES-RAPOZO, V.; MOURA, E.G.; MANHAES, A.C.; PEIXOTO-SILVA, N.; DE OLIVEIRA, E.; LISBOA, P.C. 2015. Early weaning by maternal prolactin inhibition leads to higher neuropeptide Y and astrogliosis in the hypothalamus of the adult rat offspring. **Br J Nutr** 113(3): 536-545.

YOUNG, J.B. 2002. Programming of sympathoadrenal function. **Trends in Endocrinol and Metab** 13(9): 381-385.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature** 372(6505): 425-32.

ZIEBA, D.A.; AMSTALDEN, M.; WILLIAMS, G.L. 2005. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. **Domest Anim Endocrinol** 29(1):166-85.

ANEXO**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**
PRO-REITORIA DE PESQUISA
Comissão de Ética no Uso de Animais**CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº 098/2012 – CEUA sobre “EFEITO DA EXPOSIÇÃO MATERNA A APARELHO DE TELEFONIA MÓVEL SOBRE O DESENVOLVIMENTO FÍSICO DE SUAS CRIAS E O SISTEMA ENDÓCRINO”, projeto de pesquisa sob a responsabilidade de RAÚL MARCEL GONZÁLEZ GARCIA, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea), e foi aprovado pelo COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF, em reunião realizada em 04/06/2013. Para o desenvolvimento da pesquisa foram liberados 54 ratos (18 machos e 36 fêmeas) da linhagem Wistar, conforme solicitado e que serão entregues no período de 01/07/2013 a 01/03/2014.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 098/2012- CEUA about “EFEITO DA EXPOSIÇÃO MATERNA A APARELHO DE TELEFONIA MÓVEL SOBRE O DESENVOLVIMENTO FÍSICO DE SUAS CRIAS E O SISTEMA ENDÓCRINO”, under responsibility of RAÚL MARCEL GONZÁLEZ GARCIA - is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research adopted by Brazilian Council for Control of Animal Experimentation (Concea) and was approved by the PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF – ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL HANDLING (CEUA) in 04/06/2013. For the development of this research 54 rats (18 males and 36 females) of Wistar lineage, were released, as requested and they will be delivered in the period of 01/07/2013 to 01/03/2014.

Juiz de Fora, 06 de Junho de 2013.



Presidente/CEUA



Secretário/CEUA