

## EFEITOS DO HIPOTIREOIDISMO NO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

Aline Silva Rocha<sup>1\*</sup>  
Frederico Ozanam Papa<sup>2</sup>

### RESUMO

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o crescimento, o desenvolvimento e o metabolismo de diversos tecidos e órgãos. Atualmente, sabe-se que estes hormônios desempenham uma importante atividade na função testicular em diversas espécies por meio de receptores específicos situados, principalmente, nas células de Sertoli. As disfunções tireoidianas, em especial o hipotireoidismo, afeta a espermatogênese e a esteroidogênese testicular podendo levar à infertilidade. Embora sejam relacionadas diversas alterações reprodutivas em animais que apresentam hipotireoidismo, os resultados das pesquisas são controversos e pouco se conhece sobre a ação direta dos hormônios tireoidianos no sistema reprodutor. Por meio deste artigo, objetiva-se apresentar uma revisão na qual serão descritos os efeitos do hipotireoidismo na função testicular e glândulas acessórias.

**Palavras-chave:** hipotireoidismo, testículo, hormônios tireoidianos, células de Sertoli, triiodotironina.

## EFFECTS OF HYPOTHYROIDISM ON MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

### ABSTRACT

Thyroid hormones are essential for growth, development and metabolism in many tissues and organs. Currently, it is known that these hormones play an important activity in testicular function in several species through specific receptors located, mainly, in Sertoli cells. The thyroid dysfunction, particularly hypothyroidism, affects testicular steroidogenesis and spermatogenesis and may lead to infertility. Although several reproductive changes have been related in animals with hypothyroidism, the results of some studies are controversial and little is known about the direct effects of thyroid hormones in the reproductive system. Through this article, we report a revision in which we will describe the effects of hypothyroidism in the testicular function and accessory glands.

**Keywords:** hypothyroidism, testis, thyroid hormones, Sertoli cells, triiodothyronine.

## EFFECTOS DEL HIPOTIROIDISMO EN SISTEMA REPRODUCTIVO MASCULINO

### RESUMEN

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento, el desarrollo y el metabolismo en varios tejidos y órganos. En la actualidad, se sabe que estas hormonas desempeñan una actividad importante en la función testicular en varias especies a través de receptores específicos situados principalmente en las células de Sertoli. Las disfunciones de la tiroides, en especial el hipotiroidismo, afecta a la espermatogénesis y la esteroidogénesis testicular pudiendo llevar a la infertilidad. A pesar de haber sido descritas diversas alteraciones

<sup>1</sup> Mestranda do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ- Unesp / Botucatu. \* Correspondência: Distrito de Rubião Jr., s/n - Botucatu, SP - 18618-000. Tel/Fax: (14) 3811-6249. E-mail: aline-srocha@hotmail.com

<sup>2</sup> Professor Titular do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ-Unesp / Botucatu, SP.

reproductivas relacionadas con el hipotiroidismo en animales, los resultados de las investigaciones son contradictorios y poco se sabe sobre los efectos directos de las hormonas tiroideas en el sistema reproductor. En esta revisión se describen los efectos del hipotiroidismo sobre la función testicular y glándulas accesorias.

**Palabras claves:** hipotiroidismo, testículos, hormonas tiroideas, células de Sertoli, triyodotironina.

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma alteração endócrina caracterizada por baixos níveis séricos dos hormônios triiodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$ ). Esses hormônios sintetizados pela glândula tireóide são responsáveis por efeitos fisiológicos que causam alterações em praticamente todas as vias metabólicas e órgãos.

Sabe-se que os hormônios da tireóide desempenham um importante papel no desenvolvimento e na função testicular exercendo ação mediada por receptores nucleares específicos (TRs) de  $T_3$ , os quais exercem a atividade biológica dos hormônios tireoidianos. A presença desses receptores já foi descrita em células germinativas em desenvolvimento, células de Sertoli, células de Leydig (1), epidídimo (2) e próstata (3).

A deficiência dos hormônios tireoidianos (HT) pode resultar em alterações na morfologia testicular e na função reprodutiva. Pesquisadores sugerem que o incorreto funcionamento da tireóide afeta os hormônios envolvidos na reprodução, principalmente o Hormônio Luteinizante (LH), o Hormônio Folículo Estimulante (FSH) (4) e a Testosterona (5). Baixos níveis dos hormônios tireoidianos podem interferir na proliferação das células de Sertoli e Leydig (6, 7), além de exercer ação direta no epidídimo (8) e na próstata comprometendo o desempenho reprodutivo de várias espécies (9).

Embora sejam descritas diversas alterações reprodutivas em portadores de hipotireoidismo, existem aspectos contraditórios sobre o papel dos hormônios tireoidianos na fisiologia testicular e os resultados das pesquisas são conflitantes inclusive dentro de uma mesma espécie. Apresenta-se nesta revisão uma descrição dos efeitos do hipotireoidismo no sistema reprodutor masculino.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Hormônios Tireoidianos e Função Testicular

Os hormônios tireoidianos desempenham importante papel tanto no desenvolvimento quanto na manutenção da função testicular. Além de alterações morfológicas no testículo, a deficiência destes hormônios pode alterar a fertilidade e o comportamento sexual (10).

Disfunções no status tireoidiano têm sido relacionadas a alterações na produção dos hormônios envolvidos na reprodução, volume do ejaculado, motilidade espermática e morfologia dos testículos de ratos e humanos (1, 10, 11).

Pesquisadores demonstraram que o  $T_3$  regula o desenvolvimento e maturação testicular e controla a proliferação e diferenciação das células de Sertoli e de Leydig em ratos e outras espécies de mamíferos (6, 7). Além disso, foi confirmado que os hormônios da tireóide exercem efeitos na espermatogênese de ratos adultos, principalmente, durante a fase de espermiogênese. Porém, o efeito desses hormônios em animais adultos ainda não está completamente elucidado (12).

Em homens que apresentavam hipotireoidismo, foram notadas disfunções sexuais que incluíam: diminuição da libido, disfunção erétil, atraso na ejaculação, impotência e ejaculação precoce. Os autores observaram que a maioria dos homens que possui distúrbio tireoidiano

manifesta alguma disfunção sexual, porém, essas disfunções são reversíveis ao se restabelecer os níveis normais dos HT (10).

O hipotireoidismo induzido com  $^{131}\text{I}$  (radioisótopo do iodo) em cães da raça beagle não afetou a função reprodutiva destes machos adultos avaliados por um período de 2 anos (13). Por outro lado, foi relatado atraso na espermatogênese em filhotes tratados com propiltiouracil (PTU) (14) e diminuição do tamanho testicular, subfertilidade ou infertilidade em uma colônia de beagles com tireoidite e orquite (15). Segalini et al. (16) não encontraram diferença significativa nas concentrações de HT em cães férteis e subférteis.

### Receptores para Hormônios Tireoidianos no Testículo

Os efeitos biológicos induzidos pelos HT são mediados por receptores nucleares específicos (TRs), os quais são compostos por duas isoformas principais: TR $\alpha$  e TR $\beta$ . O primeiro origina TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2 e TR $\alpha$ 3, já o segundo, TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2 (1, 17). As três isoformas funcionais foram identificadas como: TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2 (7, 18). TR $\alpha$ 2 e TR $\alpha$ 3 não apresentam sítio de ligação hormonal, sendo considerados inibidores da ação dos HT (19).

Em estudo realizado por Jannini et al. (20), foi observada maior expressão de receptores de T<sub>3</sub> no testículo de ratos no período fetal e perinatal, diminuindo significativamente até a puberdade e praticamente desaparecendo no animal adulto, quando a maturação testicular apresentava-se completa. Esses receptores foram identificados nas células de Sertoli e sua concentração diminuiu expressivamente no momento em que essas células cessaram sua atividade mitótica.

Em 1992, Palmero et al. (21) ao verificarem a existência de receptores de T<sub>3</sub> no testículo de leitões, detectaram a presença dos mesmos nas células de Sertoli, entretanto, não encontraram os receptores nas células de Leydig.

Segundo Buzzard et al. (1), a principal isoforma de TRs expressa no testículo de ratos em desenvolvimento e adultos é TR $\alpha$ 1. Este receptor foi identificado nas células de Sertoli em proliferação, células de Leydig e células germinativas desde espermatogônias intermediárias até espermatócitos em paquíteno, indicando que os hormônios tireoidianos podem atuar na função testicular de animais adultos funcionando como moderador para a sobrevivência das células germinativas. TR $\beta$ 1 foi encontrado em pequena quantidade nas células de Sertoli imaturas e células germinativas pela técnica de imunoistoquímica.

Canale et al. (18) concluíram que TR $\alpha$ 1 está presente no testículo de ratos de todas as idades sugerindo que o testículo do animal adulto é diretamente responsivo ao T<sub>3</sub> e que a ação dos HT afeta não apenas a maturação e o desenvolvimento testicular, mas também o metabolismo das células tubulares. Em 2000, Jannini et al. (22) também demonstraram a presença de TR $\alpha$ 1 no testículo de homens. Tanto Canale et al. (18) quanto Jannini et al. (22) não detectaram a presença de TR $\beta$  no testículo de homens, assim como descrito anteriormente por Jannini et al. (20) em ratos. Este resultado difere do encontrado por Buzzard et al. (1), os quais observaram a expressão de TR $\beta$ 1 no testículo de ratos pré-púberes.

A presença de TR $\alpha$ 1 e TR $\beta$ 1 também foi descrita no epidídimo de ratos adultos evidenciando uma ação direta dos HT sobre o epidídimo (2).

A expressão dos receptores de T<sub>3</sub> foi observada na próstata de humanos e, de acordo com Esquet et al. (3), os mesmos estão presentes em carcinomas prostáticos.

### Efeito do Hipotireoidismo nas Células de Sertoli

A regulação da proliferação das células de Sertoli e dos fatores que controlam o estabelecimento de sua população adulta é muito importante. A quantidade de células de Sertoli no testículo estabelece o limite de produção de células germinativas, pois é o componente somático do túbulo seminífero que proporciona um ambiente adequado ao desenvolvimento e maturação das células germinativas (6).

Já foi comprovado que as células de Sertoli apresentam um período fixo de proliferação e maturação, não havendo mitose ou diferenciação após esta fase de desenvolvimento. Assim, o número total de células de Sertoli é determinado antes da fase adulta (6).

O FSH e o T<sub>3</sub> são considerados os maiores reguladores endócrinos do desenvolvimento do epitélio seminífero (17), visto que o primeiro atua como fator mitogênico durante a proliferação das células de Sertoli (23) e o segundo interfere no período de proliferação pela regulação da maturação dessas células (24, 25).

Em ratos, foi constatado que a redução no nível dos hormônios da tireóide ocasiona um atraso na transição da fase proliferativa para a fase madura das células de Sertoli, um prolongamento do período mitogênico e aumento da população adulta dessas células (24-28).

Devido ao tratamento com propiltiouracil (PTU), a imaturidade das células de Sertoli culmina em retardo na abertura do lume dos túbulos seminíferos e incapacidade destas células em sustentar estágios avançados do desenvolvimento das células espermatogênicas, levando a degenerações das células germinativas e diminuição do tamanho dos testículos neste período (29). Após o tratamento com PTU, o restabelecimento do eutireoidismo possibilita a maturação completa das células de Sertoli. A população aumentada destas células interage com a população de células espermatogoniais, estabelecendo a espermatogênese completa (26). Isto acarreta mudanças morfológicas e funcionais, com conseqüente aumento do tamanho dos testículos e da produção espermática (30).

Foi demonstrado em muitos estudos que o hipotireoidismo neonatal transitório induzido pelo PTU aumenta significativamente o número de células de Sertoli, o peso dos testículos e a produção espermática em ratos (24, 31, 32), camundongos (27, 33), galos domésticos (34) e tilápias (35). Mesmo após a normalização dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, a população das células de Sertoli permanece aumentada, resultando em uma maior quantidade de células germinativas e de espermatozóides produzidos. Portanto, o hipotireoidismo neonatal transitório resulta em um aumento irreversível do volume testicular no animal adulto (8).

A comparação entre humanos e outras espécies deve ser cuidadosa, pois o padrão de proliferação e diferenciação do epitélio seminífero de humanos antes da puberdade ainda não foi completamente elucidado. Todavia, acredita-se que no testículo humano ocorra um prolongamento no período proliferativo das células de Sertoli em caso de deficiência de HT, assim como descrito em ratos (17).

### **Efeito do Hipotireoidismo na Esteroidogênese Testicular**

As células de Leydig se diferenciam no período pré-puberal e tem como precursoras as células mesenquimais da região peritubular (7).

Em animais pré-púberes com hipotireoidismo, há um atraso na diferenciação das células mesenquimais em células de Leydig. Observa-se um aumento no número de células precursoras que ficam acumuladas no interstício testicular acarretando um maior número de células de Leydig na fase adulta (36). No entanto, estas células apresentam tamanho reduzido e menor capacidade na produção de testosterona quando comparadas a animais normais (5).

Animais tireoidectomizados ou hipotireoideos podem apresentar uma diminuição significativa tanto dos níveis basais quanto do número de pulsos e secreção total de LH e FSH (4). De acordo com El Shennawy et al. (37), os níveis circulantes desses hormônios não retornam aos níveis basais de animais normais após o restabelecimento do eutireoidismo. Provavelmente, isto ocorre por um efeito secundário a um relativo aumento da quantidade de células de Leydig observado nos animais hipotireoideos durante a fase de desenvolvimento e diferenciação dessas células. Além do LH e do FSH, já foi demonstrado em ratos que a secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), do hormônio do crescimento (GH) e da testosterona também fica reduzida (38).

Os testículos de ratos tratados com PTU apresentaram um número de células de Leydig 70% maior que o grupo controle. Entretanto, o tamanho dessas células, o número de receptores de LH e o potencial esteroidogênico estavam reduzidos, o que justificou o fato das concentrações plasmáticas de testosterona serem mais baixas no grupo tratado (5).

Em suínos tratados com PTU no período neonatal, não ocorreu alteração no número total de células de Leydig e concentrações plasmáticas de testosterona, demonstrando que o padrão de proliferação e maturação das células de Leydig nesta espécie difere do padrão observado em ratos (39).

### **Efeito do Hipotireoidismo nos Órgãos Sexuais Acessórios**

Quando se trata de sistema reprodutor masculino, o testículo é apontado como o maior local de ação dos HT baseado na presença dos receptores específicos de  $T_3$  nas células de Sertoli e de Leydig (5, 17). No entanto, os órgãos sexuais acessórios também sofrem influência dos HT (2, 40).

O eutireoidismo é fundamental para a manutenção normal do metabolismo intermediário e da maturação espermática no epidídimo de ratos (8), principalmente, durante o período fetal e neonatal para que se mantenha a fertilidade normal ao atingirem a idade adulta (40, 41).

Os maiores reguladores da estrutura e função epididimária são a testosterona e a  $5\alpha$ -dihidrotestosterona, as quais atuam por meio de uma alta afinidade aos receptores específicos de andrógeno (RA) presentes no epidídimo. Na deficiência de andrógeno, os espermatozoides se tornam imóveis, perdem a capacidade de fertilização e morrem devido à disfunção epididimária (41).

Os HT desempenham um importante papel no transporte da testosterona pela proteína ligadora de andrógeno (ABP) para o epidídimo. O bloqueio transitório da ação dos HT durante o período fetal ou pós-natal aumenta a produção de ABP e o nível de andrógeno no epidídimo de ratos adultos. Os HT modulam a atividade da  $5\alpha$ -redutase no epidídimo modificando a biodisponibilidade da testosterona e, conseqüentemente, da diidrotestosterona (40).

Anbalagan et al. (41) observaram redução na motilidade progressiva de espermatozoides, diminuição de peso do epidídimo e um significativo decréscimo na concentração dos receptores nucleares de andrógenos na cauda do epidídimo de ratos adultos induzidos ao hipotireoidismo transitório durante o período fetal. O comprometimento na maturação espermática pós-testicular em razão da redução na biodisponibilidade de andrógenos e na expressão de RA no epidídimo levou à infertilidade.

Em estudo realizado por Jiang et al. (42), o hipotireoidismo levou à redução no peso do epidídimo de ratos adultos e à infertilidade. Além disso, havia elevada presença de gota citoplasmática em espermatozoides do epidídimo. Após o tratamento com tiroxina, a maturação e a fertilidade dos espermatozoides epididimários foram recuperadas e a quantidade de espermatozoides com gota citoplasmática foi minimizada.

Os HT são considerados importantes reguladores da glândula prostática, porém, o mecanismo pelo qual isto ocorre permanece incompreendido (9). O hipotireoidismo neonatal transitório prolonga o período de crescimento e morfogênese ductal no lóbulo ventral da próstata de ratos (43).

Sabe-se que para que haja um crescimento normal, diferenciação e manutenção da integridade morfofuncional da próstata, são necessárias interações de concentrações constantes dos andrógenos com seus receptores (44). A manutenção do eutireoidismo durante o período fetal e neonatal é essencial para a expressão dos RA em proporções adequadas na glândula prostática na idade adulta (9).

Aruldhas et al. (9) verificaram um efeito lobo-específico do hipotireoidismo gestacional/neonatal transitório na transcrição dos RA na próstata de ratos adultos e uma considerável diminuição no peso do lobo dorso-lateral e do lobo ventral da próstata.

Já foi constatado que o  $T_3$  desempenha um importante papel na proliferação de linhagens celulares de carcinoma prostático (45). Este hormônio estimula a expressão do antígeno específico da próstata, um processo andrógeno dependente, em linhagens celulares de câncer de próstata em humanos (46).

Segundo Lehrer et al. (47),  $T_3$  pode ser utilizado como um biomarcador em patologias prostáticas, pois homens que apresentam hiperplasia prostática benigna ou câncer de próstata apresentam um expressivo aumento dos níveis séricos de  $T_3$ .

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação dos receptores de  $T_3$  nos testículos foi fundamental para um conhecimento mais aprofundado da maneira como os HT atuam e de sua influência nas gônadas masculinas. A maior expressão destes receptores durante a fase de desenvolvimento testicular comprova a necessidade do eutireoidismo, principalmente, durante o período fetal e neonatal.

Os hormônios tireoidianos são de grande importância para o adequado funcionamento do sistema reprodutor masculino tanto no que se refere ao desenvolvimento quanto à manutenção da função testicular, exercendo ação direta sobre os processos de espermatogênese e esteroidogênese testicular.

## REFERÊNCIAS

1. Buzzard JJ, Morrison JR, O'bryan MK, Song Q, Wreford NG. Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. *Biol Reprod.* 2000;62:664-9.
2. De Paul AL, Mukdsi JH, Pellizas CG, Montesinos M, Gutiérrez S, Susperreguy S, et al. Thyroid hormone receptor  $\alpha 1$ - $\beta 1$  expression in epididymal from euthyroid and hypothyroid rats. *Histochem Cell Biol.* 2008;129:631-42.
3. Esquenet M, Swinnen JV, Heyns W, Verhoeven G. Triiodothyronine modulates growth, secretory function and androgen receptor concentration in the prostatic carcinoma cell line LNCaP. *Mol Cell Endocrinol.* 1995;109:105-11.
4. Maia AL, Favaretto AL, Carvaho TL, Rodrigues JA, Iazigi N. Hypothyroidism affects pulsatile LH secretion in pubertal orchietomized rats. *Arch Physiol Biochem.* 1995;103:516-20.
5. Hardy MP, Kirby JD, Hess RA, Cooke PS. Leydig cells increase their number but decline in steroidogenic function in the adult rat after neonatal hypothyroidism. *Endocrinology.* 1993;132:2417-20.
6. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res.* 2005;322:133-40.
7. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Indian J Exp Biol.* 2005;43:939-62.

8. Maran RRM, Priyadarsini D, Udhayakumar RCR, Arunakaran J, Aruldas MM. Differential effect of hyperthyroidism on rat epididymal glycosidases. *Int J Androl.* 2001;24:206-15.
9. Aruldas MM, Ramalingam N, Jaganathan A, Sashi AMJ, Stanley JA, Nagappan A, et al. Gestational and neonatal-onset hypothyroidism alters androgen receptor status in rat prostate glands at adulthood. *Prostate.* 2010;70:689-700.
10. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472-9.
11. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.
12. Wajner SM, Wagner MS, Melo RC, Parreira GG, Chiarinigarcia H, Bianco AC, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in germ cells of adult rat testis. *J Endocrinol.* 2007;194:47-54.
13. Johnson C, Olivier NB, Nachreiner R, Mullaney T. Effect of <sup>131</sup>I-Induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. *J Vet Intern Med.* 1999;13:104-10.
14. Mayer E. Inhibition of thyroid function in beagle puppies by prophythiouracil without disturbance of growth and health. *Endocrinology.* 1947;40:165-81.
15. Fritz TE, Lombard LS, Tyler AS, Norris WP. Pathology and familial incidence of orchitis and its relation to thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp Mol Pathol.* 1976;24:142-58.
16. Segalini V, Hericher T, Grellet A, Rosenberg D, Garnier F, Fontbonne A. Thyroid function and infertility in the dog: a survey in five breeds. *Reprod Domest Anim.* 2009;44:211-3.
17. Jannini EA, Ulisse S, D'armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev.* 1995;16:443-59.
18. Canale D, Agostini M, Giorgilli G, Caglieresi C, Scartabelli G, Nardini V, et al. Thyroid hormone receptors in neonatal, prepubertal, and adult rat testis. *J Androl.* 2001;22:284-8.
19. Nunes MT. Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:639-43.
20. Jannini EA, Olivieri M, Francavilla S, Gulino A, Ziparo E, D'armiento M. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'- triiodothyronine receptor in the rat testis. *Endocrinology.* 1990;126:2521-6.
21. Palmero S, Benahmed M, Morera AM, Trucchi P, Fugassa E. Identification of nuclear triiodothyronine receptors in Sertoli cells from immature piglet testes. *J Mol Endocrinol.* 1992;9:55-9.
22. Jannini EA, Crescenzi A, Rucci N, Screponi E, Carosa E, Matteis A, et al. Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3453-7.

23. Krishnamurthy H, Danilovich N, Morales CR, Sairam MR. Qualitative and quantitative decline in spermatogenesis of the follicle-stimulating hormone receptor knockout (FORKO) mouse. *Biol Reprod.* 2000;62:1146-59.
24. Cooke PS, Meisami E. Early hypothyroidism in rats causes increased adult testis and reproductive organ size but does not change testosterone levels. *Endocrinology.* 1991;129:237-43.
25. Van Haaster LH, De Jong FH, Docter R, De Rooij DG. The effect of hypothyroidism on Sertoli cell proliferation and differentiation and hormone levels during testicular development in the rat. *Endocrinology.* 1992;131:1574-6.
26. Hess RA, Cooke PS, Bunick D, Kirby JB. Adult testicular enlargement induced by neonatal hypothyroidism is accompanied by increased Sertoli and germ cell numbers. *Endocrinology.* 1993;132:2607-13.
27. Joyce KL, Porcelli J, Cooke PS. Neonatal goitrogen treatment increases adult testis size and sperm production in the mouse. *J Androl.* 1993;14:448-55.
28. Teerds KJ, Rooij DG, Jong FH, Van Haaster LH. Development of the adult-type leydig cell population in the rat is affected by neonatal thyroid hormone levels. *Biol Reprod.* 1998;59:344-50.
29. França LR, Hess RA, Cooke PS. Neonatal hypothyroidism causes delayed Sertoli cell maturation in rats treated with propylthiouracil: evidence that the Sertoli cell controls testis growth. *Anat Rec.* 1995;242:57-69.
30. Miranda JR. Regulação da proliferação pós-natal das células de sertoli em ratos [tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.
31. Bunick D, Kirby J, Hess RA, Cooke PS. Developmental expression of testis messenger ribonucleic acids in the rat following propylthiouracil-induced neonatal hypothyroidism. *Biol Reprod.* 1994;51:706-13.
32. Chiao Y, Lin H, Wang S, Wang PS. Direct effects of propylthiouracil on testosterone secretion in rat testicular interstitial cells. *Br J Pharmacol.* 2000;130:1477-82.
33. Auharek SA, França LR. Postnatal testis development, sertoli cell proliferation and number of different spermatogonial types in C57BL/6J mice made transiently hypo- and hyperthyroidic during the neonatal period. *J Anat.* 2010;216:577-88.
34. Kirby JD, Mankar MV, Hardesty D, Kreider DL. Effects of transient prepubertal 6-N-propyl-2-thiouracil treatment on testis development and function in the domestic fowl. *Biol Reprod.* 1996;55:910-6.
35. Matta SLP, Vilela DAR, Godinho HP, França LR. The Goitrogen 6-n-Propyl-2-Thiouracil (PTU) given during testis development increases sertoli and germ cell numbers per cyst in fish: the tilapia (*Oreochromis niloticus*) model. *Endocrinology.* 2002;143:970-8.



36. Mendis-Handagama SM, Ariyaratne HB, Manen KRTV, Haupt RL. Differentiation of adult Leydig cells in the neonatal rat testis is arrested by hypothyroidism. *Biol Reprod.* 1998;59:351-7.
37. El Shennawy A, Gates RJ, Russell LD. Hormonal regulation of spermatogenesis in the hypophysectomized rat: cell viability after hormonal replacement in adults after intermediate periods of hypophysectomy. *J Androl.* 1998;19:320-34.
38. Wajner SM, Wagner MS, Fernandes NS, Maia AL. O papel dos hormônios tireoidianos na função testicular. *Rev HCPA.* 2008;28:41-8.
39. Silva Jr VA. Efeitos da indução do hipotireoidismo e hipertireoidismo pós-natal na proliferação das células de Sertoli e na função testicular em suínos [tese]. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais; 2000.
40. Kala N, Ravisankar B, Govindarajulu P, Aruldas MM. Impact of foetal-onset hypothyroidism on the epididymis of mature rats. *Int J Androl.* 2002;25:139-48.
41. Anbalagan J, Sashi AM, Vengatesh G, Stanley JA, Neelamohan R, Aruldas MM. Mechanism underlying transient gestational-onset hypothyroidism-induced impairment of posttesticular sperm maturation in adult rats. *Fertil Steril.* 2010;93:2491-7.
42. Jiang J, Umezu M, Sato E. Characteristics of infertility and the improvement of fertility by thyroxine treatment in adult male hypothyroid rdw rats. *Biol Reprod.* 2000;63:1637-41.
43. Wilson MJ, Kirby JD, Yi-Dong ZY, Sinha AA, Cooke PS. Neonatal hypothyroidism alters the pattern of prostatic growth and differentiation, as well as plasminogen activator and metalloprotease expression, in the rat. *Biol Reprod.* 1997;56:475-82.
44. Cordeiro RS. Expressão de receptores androgênicos no lóbulo ventral da próstata do gerbilo da Mongólia [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
45. Hsieh M, Juang H. Cell growth effects of triiodothyronine and expression of thyroid hormone receptor in prostate carcinoma cells. *J Androl.* 2005;26:422-8.
46. Zhang S, Hsieh M, Zhu W, Klee GG, Tindall DJ, Young CYF. Interactive effects of triiodothyronine and androgens on prostate cell growth and gene expression. *Endocrinology.* 1999;140:1665-71.
47. Lehrer S, Diamond EJ, Stone NN, Droller MJ, Stock RG. Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002;168:2431-3.

**Recebido em: 27/10/11**

**Aceito em: 13/07/12**