



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	Hipotireoidismo consumptivo: o papel dos inibidores tirosina-quinase sobre a expressão das desidases em pacientes com carcinoma medular de tireóide
Autor	JULIANO DALLA COSTA
Orientador	SIMONE MAGAGNIN WAJNER

Introdução: Os inibidores tirosino-quinase (ITKs) representam um novo e promissor tratamento para diversas neoplasias malignas. Um dos principais efeitos colaterais observado em pacientes em terapia com ITKs é o hipotireoidismo (aproximadamente 40%), com elevação dos níveis de TSH e resistência a altas doses de levotiroxina. Estudos recentes têm sugerido um efeito dos ITKs sobre a expressão da enzima desidase tipo 3 (D3), enzima que desempenha papel chave na inativação dos hormônios tireoideanos, no entanto os mecanismos ainda não foram esclarecidos.

Objetivo: Avaliar o efeito dos inibidores tirosino-quinase sobre a expressão da D3 e correlacionar com níveis séricos de TSH em pacientes em terapia com ITKs. **Métodos:** Foram avaliados os níveis séricos de TSH, pré e pós-tratamento com o ITK vandetanibe. Adicionalmente, o efeito dos ITKs vandetanibe e sunitinibe sobre a D3 foi avaliado em linhagens de células derivadas de carcinoma medular de tireóide (CMT), células TT. A expressão da D3 (DIO3) foi realizada através de PCR em tempo real.

Resultados: Foram incluídos 10 pacientes com diagnóstico CMT metastático, sendo 60% do sexo masculino (idade média de $47,7 \pm 18,3$ anos). Coletados de forma protocolar, os níveis de TSH após 3, 6 e 12 meses do início da terapia foram comparados com o TSH basal (coletado no mês que precedeu o início da terapia). Observamos um aumento tempo-dependente dos níveis de TSH (basal= 2,0 uIU/ml [IC: 0,21- 6,37] vs 3 meses= 8,77 uIU/ml [IC: 2,2- 31,07], 6 meses= 13,14uIU/ml [IC: 3,2- 30,02] e 12 meses= 11,21uIU/ml [IC: 1,16 - 19,12]; $p=0,018$). Utilizando cultura de células TT avaliamos o efeito da D3. Observamos aumento dos níveis de RNAm da DIO3 a partir de 3 dias de incubação com sunitinibe, atingido maior nível no 60 dia de tratamento (1,48x; $p=0,004$ e 20,88x; $p<0,001$, respectivamente). Resultados similares foram observados utilizando o inibidor vandetanibe (6,81 x; $p<0,0001$). Em contraste, tratamento com sunitinibe ou vandetanibe provocou redução significativa dos níveis da desidase tipo 2, enzima ativadora dos hormônios ($p=0,031$ e $p<0,05$, respectivamente).

Conclusão: O uso de ITKs induz a expressão da D3 e, concomitantemente, diminui os níveis da D2. Esses resultados sugerem um mecanismo de aceleração da inativação dos hormônios tireoidianos, fornecendo uma base fisiopatológica para o hipotireoidismo resistente a altas doses de levotiroxina associado ao uso destes ITKs.