

111

EFEITOS DA AMIODARONA NA EXPRESSÃO DAS 5 IODOTIRONINAS DESIODASES NO MIOCÁRDIO DE RATOS: IMPLICAÇÕES NO STATUS TIREOIDIANO TECIDUAL.

Jaqueline Pompeo, Renata Pavan, Ana Luiza Silva Maia (orient.) (Departamento de Medicina Interna,

Faculdade de Medicina, UFRGS).

A amiodarona (AM) é um derivado diiodinado do benzofuran amplamente utilizado no tratamento de arritmias cardíacas. Um dos mecanismos de ação da AM se relaciona com o metabolismo dos hormônios tireoidianos e consiste na inibição da atividade das 5' iodotironinas desiodases (D1 e D2), levando a uma redução na conversão de T_4 em T_3 nos tecidos periféricos. No miocárdio, a AM interfere na ligação do T_3 ao seu receptor no núcleo celular alterando a expressão de vários genes dependentes de hormônio tireoidiano de modo similar ao observado no hipotireoidismo, promovendo um estado *hypothyroid-like* na fibra muscular cardíaca. Entretanto, os efeitos da AM na geração tecidual de T_3 no miocárdio ainda não estão bem estabelecidos. O objetivo desse trabalho é avaliar se a AM interfere com a expressão gênica e a atividade da D1 e da D2 no miocárdio de ratos. Ratos machos da raça Wistar foram divididos em 3 grupos: controle (C), tratado com amiodarona (AM, 10 mg/100g de peso/dia) e tratado com metimazole 0,03% (MMI), este último usado como controle hipotireoidiano. As drogas foram adicionadas à água de beber dos animais por um período de 6 semanas. As concentrações séricas de T_3 e de T_4 totais foram dosadas por método de quimioluminescência. A expressão gênica da D1 e da D2 no miocárdio e em outros tecidos foi avaliada por RT-PCR. A atividade enzimática (D1 e D2) foi quantificada utilizando-se $^{125}I-T_4$ como substrato. Os animais tratados com AM tiveram concentrações séricas de T_3 e T_4 totais semelhantes às dos animais controle ($P>0,05$), e o tratamento com MMI induziu hipotireoidismo ($P<0,05$). No miocárdio, a expressão da D1 foi semelhante em todos os grupos ($2,447 \pm 2,318$ (C), $1,605 \pm 0,999$ (AM), $2,080 \pm 1,089$ (MMI); $P>0,05$). Os níveis de mRNA da D2 foram significativamente reduzidos no miocárdio dos animais tratados com AM quando comparados aos controles ($1,357 \pm 0,456$ (C), $0,605 \pm 0,309$ (AM); $P=0,02$). A atividade das desiodases no miocárdio de ratos é baixa, entretanto, observa-se um aumento significativo na atividade da D2 na vigência de hipotireoidismo ($0,958 \pm 0,08$ pmols/minuto/mg de proteína (MMI), $0,171 \pm 0,04$ pmols/minuto/mg de proteína (C); $P<0,001$). Diferente do MMI, o uso de AM não alterou a atividade da D2 cardíaca ($0,171 \pm 0,04$ pmols/minuto/mg de proteína (C) e $0,132 \pm 0,04$ pmols/minuto/mg de proteína (AM); $P>0,05$). Nossos resultados indicam que a AM interfere na expressão gênica da D2 no miocárdio de ratos e esse evento poderia explicar, pelo menos em parte, o estado semelhante ao hipotireoidismo descrito neste tecido durante o tratamento com AM. Sugerem também, um papel importante da D2 na adaptação do miocárdio de ratos na vigência de hipotireoidismo. (FAPERGS/IC).