

1487

INDUÇÃO DO HIPOTIREOIDISMO CONSUMPTIVO EM PACIENTES EM TERAPIA COM INIBIDORES TIROSINA-QUINASE
Juliano Dalla Costa, Mirian Romitti, Carla Vaz Ferreira, Carla Krause, Simone Magagnin Wajner, Ana Luiza Silva Maia.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: Os inibidores tirosino-quinase (ITKs) representam um novo e promissor tratamento para diversas neoplasias malignas. Um dos principais efeitos colaterais observado 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 desiodase tipo 3 (D3), enzima inativadora do hormônio tireoideano, 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 sobre a D3 foram avaliados em linhagens de células derivadas do CMT (células TT). A expressão da DIO3 foi realizada através de PCR em tempo real. **Resultados:** Foram incluídos 10 pacientes com diagnóstico de carcinoma medular de tireóide (CMT) metastático, sendo 60% do sexo masculino (idade média de $47,7 \pm 18,3$ anos). Os níveis de TSH após 3, 6 e 12 meses do início da terapia foram comparados com TSH basal. 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= $13,14$ uIU/ml [IC: 3,2- 30,02] e 12 meses= $11,21$ uIU/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 ($6,81x$; $p<0,0001$). Em contraste, tratamento com sunitinibe ou vandetanibe provocou redução significativa dos níveis da desiodase 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. Projeto aprovado pelo CEP HCPA. **Palavra-chave:** Hipotireoidismo, desiodases, ITKs. Projeto 110038