

**964****IMPACTO DO USO DE INIBIDORES DA CYP2D6 NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ENDOXIFENO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Gustavo Cartaxo de Lima Gössling, Rafaela Pirolli, Dilana Elizabeth Staudt, Suziane Raymundo, Vanessa de Oliveira, Marina Venzon Antunes, Rafael Linden, Gilberto Schwartzmann. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Objetivo: Endoxifeno é o metabólito ativo do tamoxifeno, e é formado principalmente através do metabolismo da enzima CYP2D6. Ainda que não haja um nível terapêutico efetivo estabelecido, Madlensky et al. (2011) demonstraram que concentrações plasmáticas acima de 5.97 ng mL<sup>-1</sup> estão relacionadas a uma taxa de recorrência 26% menor. O objetivo deste estudo é determinar a concentração plasmática de endoxifeno em pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno e avaliar o impacto do uso de inibidores da CYP2D6 na atividade desta enzima. Métodos: De 552 pacientes em uso de tamoxifeno identificadas através de registro eletrônico, 140 pacientes foram incluídas no estudo. Amostras de plasma foram coletadas entre 18 e 24 horas após o uso da medicação. Dados relacionados a idade, IMC e medicações concomitantes foram coletados. Endoxifeno e seus fragmentos iônicos 374.16 - 58.3 foram detectados através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). Resultados: A média de idade da população em estudo foi de 55.7 anos e a média de IMC de 27.0 kg/m<sup>2</sup> (18.4 a 46.5 kg/m<sup>2</sup>). Vinte e sete pacientes faziam uso concomitante de medicações inibidoras da atividade da enzima CYP2D6: 11 inibidores fortes (fluoxetina, bupropiona) e 16 fracos (venlafaxina, citalopram, haloperidol). O nível de endoxifeno mediano foi de 9.50 ng mL<sup>-1</sup> (IQR 5.09-13.15 ng mL<sup>-1</sup>; n=140). Não houve correlação significativa entre níveis de endoxifeno e IMC (r=-0.114, p=0.184). A concentração mediana de endoxifeno foi significativamente menor em pacientes em uso de inibidores fortes da CYP2D6: 3.42 ng mL<sup>-1</sup> (IQR 1.96-5.09; n=11), assim como em pacientes em uso de inibidores fracos: 5.40 ng mL<sup>-1</sup> (IQR 3.38-9.92; n=16) em comparação com pacientes que não faziam uso de inibidores enzimáticos: 10.23 ng mL<sup>-1</sup> (IQR 6.31-14.37; n=112) (p<0.01). Quarenta pacientes (28.6%) tinham níveis de endoxifeno abaixo de 5.97 ng mL<sup>-1</sup>, das quais 9 utilizavam inibidores fortes (82% das pacientes deste grupo) e 8 utilizavam inibidores fracos (50% das pacientes deste grupo). Conclusão: O uso de inibidores da atividade da CYP2D6 impacta significativamente nos níveis de endoxifeno. Apesar do impacto clínico incerto, aproximadamente 20% das pacientes identificadas em nosso estudo faziam uso de inibidores da CYP2D6. Projeto aprovado pelo CEP HCPA. Palavra-chave: Câncer de Mama; CYP2D6; Tamoxifeno. Projeto 13-0139