

957**DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E APLICAÇÃO CLÍNICA DE UM MÉTODO DE FENOTIPAGEM DA CYP2D6 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM USO DE TAMOXIFENO NO SUL DO BRASIL**

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: Desenvolver e validar um método de fenotipagem da CYP2D6 através da determinação do dextrometorfano (DMT) e do dexrorfano (DTP) em amostras de plasma utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência associada à detecção por fluorescência (HPLC-FL) e aplicá-lo à de uma população de pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno no sul do Brasil. **Métodos:** Quinhentas e cinquenta e duas pacientes em uso de tamoxifeno foram identificadas através de registro eletrônico e contatadas, das quais 140 preenchem critérios e aceitaram participar do estudo. Destas, todas receberam 30mg de dextrometorfano e tiveram amostra de plasma coletada após 3 horas preparadas por hidrólise e extração líquido-líquido. A análise foi conduzida em uma coluna de fase reversa com eluição isocrática e detecção de fluorescência. As pacientes foram classificadas em quatro fenótipos conforme a relação metabólica de [DMT]/[DTP]: metabolizadoras lentas (ML) ≥ 0.3 ; $0.3 >$ metabolizadoras intermediárias (MI) ≥ 0.03 ; $0.03 >$ metabolizadoras rápidas (MR) ≥ 0.0003 ; metabolizadoras ultra-rápidas (MU) > 0.0003 . **Resultados:** Das 140 pacientes incluídas no estudo, 114 eram brancas, 17 pardas e 9 negras, com média de idade de 55.7 anos e média de IMC de 27.0 kg/m² (18.4 a 46.5 kg/m²). As taxas metabólicas não são distribuídas de forma normal ($p < 0.001$). A frequência dos fenótipos foi a seguinte: 10 (7.1%) ML, 19 (13.6%) MI, 108 (77.1%) MR and 3 (2.1%) MU. Não houve diferença estatisticamente significativa de taxa metabólica entre raças, pacientes com IMC < 27 ($n=78$) ou ≥ 27 kg/m² ($n=62$), ou pacientes com menos de 55 anos ($n=71$) ou mais de 55 anos ($n=69$). As relações metabólicas de pacientes em uso de inibidores fortes ($n=11$) e fracos ($n=16$) da atividade da CYP2D6 foram diferentes entre si e quando comparadas com pacientes não utilizando inibidores enzimáticos ($n=113$; $P < 0.05$). **Conclusão:** Um método para fenotipagem da CYP2D6 através da determinação de DMT e seus metabólitos em amostras de plasma foi desenvolvido e aplicado com sucesso, fornecendo evidências do impacto do uso de inibidores da CYP2D6 na capacidade metabólica desta enzima. Contudo, o significado clínico da diminuição da capacidade metabólica da CYP2D6 permanece por ser desvendada. **Palavra-chave:** Câncer de Mama; CYP2D6; Tamoxifeno. Projeto 13-0139