

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

Pirolli R<sup>1</sup>; Gustavo GCL<sup>1</sup>; Staudt DE<sup>2</sup>; Raymundo S<sup>2</sup>; Oliveira V<sup>2</sup>; Antunes MV<sup>2,3</sup>; Linden R<sup>2</sup>; Schwartzmann G<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup> Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil

<sup>3</sup> Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

**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 (tabela 1): 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). 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 ng mL<sup>-1</sup>; n=11), assim como em pacientes em uso de inibidores fracos: 5.40 ng mL<sup>-1</sup> (IQR 3.38-9.92 ng mL<sup>-1</sup>; 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 ng mL<sup>-1</sup>; N = 112; P < .01; figura 1, tabela 2). 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).

Tabela 1. Inibidores da CYP2D6 e intensidade de seu efeito.

AÇÃO INIBITÓRIA SOBRE A CYP2D6	DROGAS
FORTE	Paroxetina, fluoxetina, bupropiona
MODERADA	Duloxetina, tioridazina, amiodarona, cimetidina
FRACA	Sertralina, venlafaxina, citalopram, haloperidol

Figura 1. Níveis de endoxifeno (ng mL<sup>-1</sup>; mediana; IQR 25-75) conforme uso de inibidores da CYP2D6. Linha pontilhada representa valor de 5,97ng mL<sup>-1</sup>.

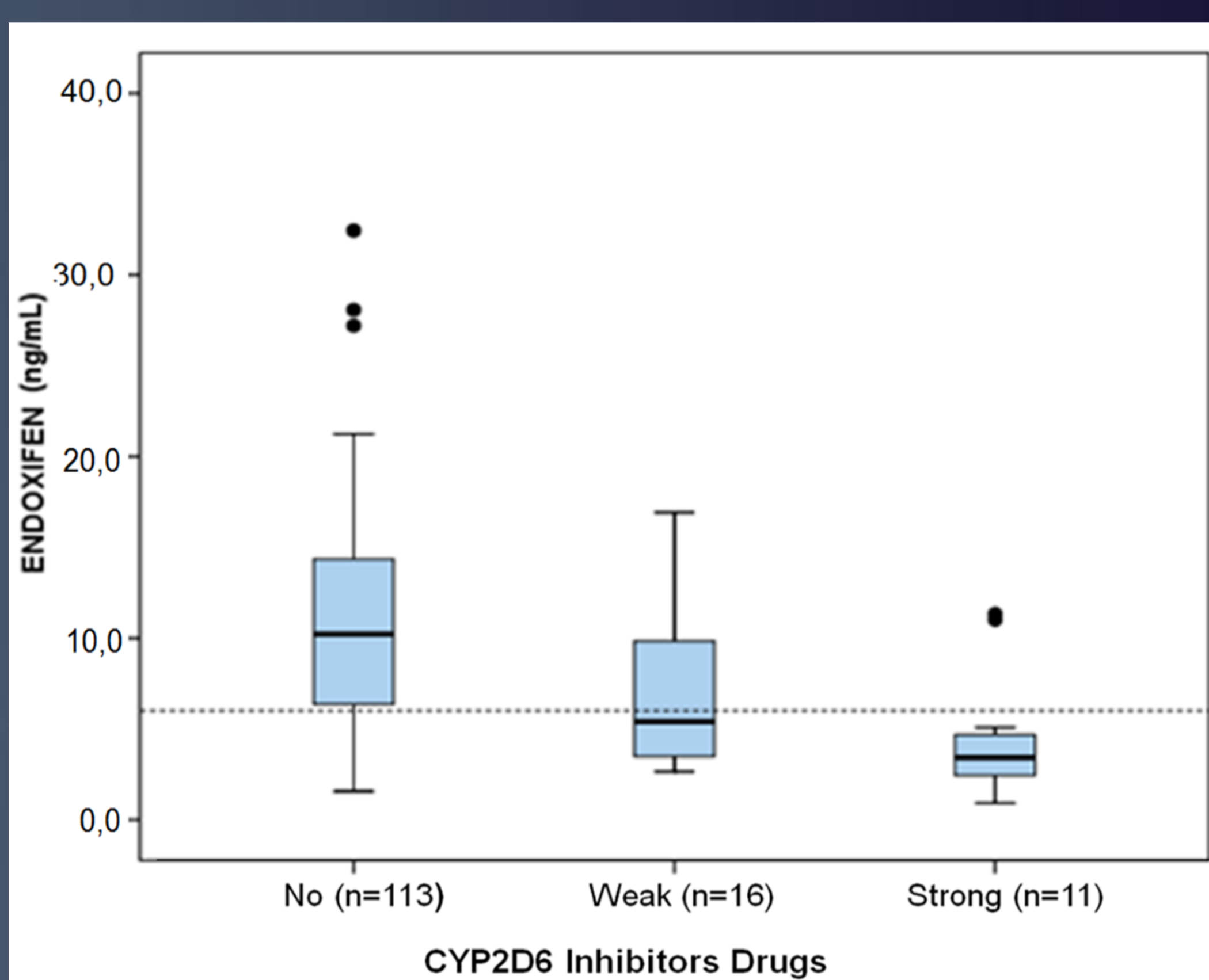


Tabela 2. Mediana e amplitude interquartil (25-75) de endoxifeno conforme uso inibidores da CYP2D6 (ng mL<sup>-1</sup>).

Inhibitors CYP2D6	n	Levels of Endoxifen (ng mL <sup>-1</sup> )
Strong	11	3.42 (IQR 1.96-5.09)
Weak	16	5.40 (IQR 3.38-9.92)
No	113	10.23 (IQR 6.31-14.37)
P		<0.01

Median endoxifen 9.50 ng mL<sup>-1</sup> (IQR 5.09-13.15 ng mL<sup>-1</sup>) (N=140)

**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 sob o número 13-0139.

**Apoio financeiro:** Feevale, CNPQ, FAPERGS.

**Referências:** Madlensky et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011, 85: 718-725.