

Influência das variantes do gene CYP2D6 na resposta ao tamoxifeno em pacientes oncológicos

Influence of CYP2D6 gene variants on the response to tamoxifen in oncologic patients.

Maria Eduarda Toledo Dias
Danielly Beraldo dos Santos Silva

RESUMO

O tamoxifeno é o padrão-ouro na terapia adjuvante para o cancro da mama com receptores hormonais positivos (ER+), contudo, a sua eficácia depende da bioativação hepática pela enzima CYP2D6 no seu metabólito ativo, o endoxifeno. Este estudo investigou a influência das variantes do gene CYP2D6 na resposta terapêutica ao tamoxifeno. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, orientada pelo protocolo PRISMA, com buscas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO (2005-2023). Os resultados demonstram que pacientes metabolizadoras pobres (PM) e intermédias (IM) apresentam níveis reduzidos de endoxifeno, resultando em taxas de recorrência tumoral significativamente superiores (até 29%) em comparação às metabolizadoras normais (14,9%). Observou-se que a proteção contra o cancro contralateral é comprometida em perfis de baixa atividade enzimática, enquanto metabolizadoras ultrarrápidas enfrentam maior risco de descontinuação por toxicidade. A conclusão destaca que a genotipagem prévia do CYP2D6 e a vigilância de interações medicamentosas (como o uso de antidepressivos inibidores) são fundamentais para a medicina de precisão. O ajuste de dose ou a substituição da terapia em perfis deficientes revela-se essencial para otimizar a sobrevida e reduzir falhas terapêuticas, reforçando o papel do farmacêutico na personalização da terapia oncológica.

Palavras-chave: CYP2D6; Tamoxifeno; Farmacogenômica; Câncer de mama; Resposta terapêutica

ABSTRACT

Tamoxifen is the standard therapy for hormone receptor-positive (ER+) breast cancer; however, its efficacy depends on hepatic bioactivation by the CYP2D6 enzyme into its active metabolite, endoxifen. This study investigated the influence of CYP2D6 gene variants on the therapeutic response to tamoxifen. An integrative literature review was conducted, guided by the PRISMA protocol, searching PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO databases (2005-2023). The results demonstrate that poor (PM) and intermediate (IM) metabolizers have reduced endoxifen levels, resulting in significantly higher tumor recurrence rates (up to 29%) compared to normal metabolizers (14.9%). It was observed that protection against contralateral breast cancer is compromised in low enzymatic activity profiles, while ultrarapid metabolizers face a higher risk of discontinuation due to toxicity. The conclusion highlights that prior CYP2D6 genotyping and monitoring of drug interactions (such as the use of inhibitory antidepressants) are fundamental for precision medicine. Dose adjustment or therapy substitution in deficient profiles is essential to optimize survival and reduce therapeutic failures, reinforcing the pharmacist's role in personalizing oncological therapy.

Keywords: CYP2D6; Tamoxifen; Pharmacogenomics; Breast cancer; Therapeutic response.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui um dos principais problemas de saúde pública no mundo contemporâneo, sendo a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada entre mulheres. De acordo com estimativas epidemiológicas recentes, milhões de novos casos são registrados anualmente, o que reforça o impacto da doença tanto na mortalidade quanto na qualidade de vida das pacientes. No Brasil, o cenário acompanha essa tendência global, apresentando crescimento progressivo no número de diagnósticos e exigindo constantes avanços nas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

Entre as abordagens terapêuticas disponíveis para o manejo do câncer de mama, destaca-se a terapia endócrina, especialmente nos casos em que o tumor apresenta receptores hormonais positivos. Nesse contexto, o tamoxifeno tem sido amplamente utilizado como uma das principais opções terapêuticas, atuando como modulador seletivo do receptor de estrogênio. Sua utilização ao longo das últimas décadas contribuiu significativamente para a redução das taxas de recorrência da doença e para o aumento da sobrevida das pacientes, consolidando-se como um dos fármacos mais importantes na oncologia mamária.

Apesar de sua eficácia clínica comprovada, observa-se uma variabilidade significativa na resposta ao tratamento entre diferentes pacientes. Essa heterogeneidade terapêutica tem despertado interesse crescente na investigação de fatores que possam influenciar a eficácia do tamoxifeno, incluindo aspectos genéticos relacionados ao metabolismo do fármaco. Nesse sentido, a farmacogenômica tem se destacado como uma área fundamental para compreender como as variações genéticas individuais podem interferir na forma como os medicamentos são metabolizados e utilizados pelo organismo.

O tamoxifeno é considerado uma pró-droga, ou seja, sua atividade farmacológica depende da conversão metabólica em compostos biologicamente ativos. Esse processo ocorre principalmente no fígado e envolve enzimas pertencentes ao sistema do citocromo P450, dentre as quais se destaca a enzima CYP2D6. Essa enzima é responsável pela conversão do tamoxifeno em metabólitos ativos, especialmente o endoxifeno, que apresenta elevada afinidade pelos receptores de estrogênio e desempenha papel central na eficácia terapêutica do medicamento.

Entretanto, o gene responsável pela produção da enzima CYP2D6 apresenta elevado grau de polimorfismo genético, ou seja, diferentes indivíduos podem possuir variantes genéticas que alteram a atividade enzimática. Essas variações resultam em diferentes perfis metabólicos, classificados geralmente como metabolizadores pobres, intermediários, normais ou ultra rápidos. Tais diferenças podem impactar diretamente a concentração plasmática dos metabólitos ativos do tamoxifeno, influenciando tanto a resposta terapêutica quanto a ocorrência de efeitos adversos.

Diante desse cenário, a investigação da relação entre as variantes do gene CYP2D6 e a resposta ao tratamento com tamoxifeno tem se tornado um tema relevante na literatura científica. Diversos estudos têm buscado compreender se a presença de determinadas variantes genéticas pode estar associada a maior risco de recorrência da doença, menor eficácia terapêutica ou maior

probabilidade de descontinuação do tratamento. Esses achados têm contribuído para o desenvolvimento do conceito de medicina personalizada, no qual as características genéticas individuais podem orientar decisões terapêuticas mais adequadas para cada paciente.

Nesse contexto, a farmacogenômica surge como uma ferramenta promissora para otimizar o tratamento do câncer de mama, permitindo identificar pacientes que podem se beneficiar de ajustes de dose ou da adoção de terapias alternativas. No entanto, apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos no metabolismo do tamoxifeno, ainda existem controvérsias na literatura científica quanto à real aplicabilidade clínica da genotipagem do CYP2D6 na prática médica.

Assim, o presente estudo tem como objetivo investigar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a influência das variantes do gene CYP2D6 na resposta ao tratamento com tamoxifeno em pacientes com câncer de mama, discutindo suas implicações para a farmacogenômica e para a personalização da terapia oncológica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O papel do tamoxifeno e o metabolismo mediado pelo gene CYP2D6

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama receptor hormonal positivo (ER+), sendo considerado uma das terapias mais eficazes na redução da recorrência e mortalidade da doença. Sua eficácia clínica, contudo, é fortemente influenciada por fatores genéticos que modulam o metabolismo da droga, especialmente as variantes do gene CYP2D6, responsável pela conversão do tamoxifeno em seu metabólito ativo, o endoxifeno (Boucenna et al., 2022).

O metabolismo do tamoxifeno ocorre principalmente por duas vias: a 4-hidroxilação e a N-desmetilação. A primeira, catalisada principalmente pela enzima CYP2D6, resulta na formação do 4-hidroxitamoxifeno, um metabólito com atividade antitumoral de 30 a 100 vezes superior à molécula original. Já a segunda via, mediada principalmente por CYP3A4 e CYP3A5, leva à produção do N-desmetiltamoxifeno, precursor direto do endoxifeno (Boucenna et al., 2022). O endoxifeno, formado predominantemente pela ação do CYP2D6, é considerado o

metabólito mais ativo do ponto de vista farmacológico, sendo determinante para a resposta terapêutica em pacientes tratados com tamoxifeno.

As variantes genéticas do CYP2D6 resultam em diferentes fenótipos metabólicos, classificados como metabolizadores pobres (PM), intermediários (IM), normais (NM), rápidos (RM) e ultra rápidos (URM). Polimorfismos como CYP2D610, CYP2D617, CYP2D641 e a deleção CYP2D65* estão associados à atividade enzimática reduzida ou nula, impactando significativamente na concentração plasmática de endoxifeno (Boucenna et al., 2022). Em seu estudo com mulheres argelinas com câncer de mama ER+, Boucenna e colaboradores observaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de endoxifeno entre pacientes com alelos funcionais e aquelas portadoras de variantes não funcionais, com valores de p inferiores a 0,05. Pacientes com diplótipos nulos ou de função reduzida apresentaram concentrações de endoxifeno substancialmente mais baixas e maior taxa de recorrência da doença durante o tratamento.

Além do CYP2D6, os genes CYP2C19 e CYP3A5 também participam do metabolismo do tamoxifeno. Entretanto, segundo Boucenna et al. (2022), as variantes comuns desses genes não demonstraram impacto significativo nas taxas de recorrência ou nos níveis plasmáticos de endoxifeno. Essa evidência reforça o papel central do CYP2D6 na bioativação do fármaco, sugerindo que a genotipagem desse gene pode ter valor preditivo clínico relevante na individualização da terapia hormonal em oncologia.

Os resultados do estudo de Boucenna et al. (2022) destacam, portanto, a importância da farmacogenética no manejo do câncer de mama. Mulheres portadoras de genótipos CYP2D6 nulos ou de função reduzida apresentaram menor resposta terapêutica e maior probabilidade de recorrência tumoral, demonstrando que a genotipagem prévia pode auxiliar na decisão terapêutica e na escolha de alternativas ou ajustes de dose. Dessa forma, a incorporação de testes genéticos na rotina clínica representa um passo importante rumo à medicina personalizada, permitindo maior eficácia e segurança no uso do tamoxifeno em pacientes oncológicas.

2.2 Influência do fenótipo do gene CYP2D6 na ocorrência de câncer de mama contralateral em pacientes tratadas com tamoxifeno

O tamoxifeno é amplamente utilizado na terapia adjuvante do câncer de mama com receptores hormonais positivos, reduzindo significativamente o risco de recorrência e de

desenvolvimento de um novo tumor primário contralateral. Entretanto, há uma considerável variabilidade interindividual na resposta ao tratamento, atribuída, em parte, a variações genéticas nos genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos, especialmente o CYP2D6 (Brooks et al., 2018). Essa enzima desempenha papel essencial na bioativação do tamoxifeno, catalisando sua conversão em metabólitos ativos, como o 4-hidroxitamoxifeno e o endoxifeno, os quais apresentam afinidade cerca de 100 vezes maior pelo receptor de estrogênio em comparação à molécula original.

Brooks et al. (2018) investigaram a relação entre o fenótipo do CYP2D6 e o risco de câncer de mama contralateral (CBC) em mulheres previamente tratadas com tamoxifeno, no contexto do Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) Study. O estudo incluiu mais de 3.700 participantes, sendo 1.514 casos de CBC e 2.203 controles com câncer de mama unilateral, genotipadas para diversas variantes do CYP2D6. As pacientes foram classificadas em três categorias fenotípicas principais: metabolizadoras extensas (EM), intermediárias (IM) e pobres (PM), com base na soma dos escores de atividade (AS) atribuídos a cada alelo.

Os resultados demonstraram que mulheres com $AS \geq 1$ (fenótipo EM) tratadas com tamoxifeno apresentaram uma redução significativa de 20% a 55% no risco de CBC, em comparação às não tratadas. Em contraste, entre as pacientes classificadas como IM ou PM ($AS < 1$), o uso do tamoxifeno não foi associado à redução significativa do risco de câncer contralateral (Brooks et al., 2018). Esses achados sugerem que o fenótipo do CYP2D6 influencia diretamente a eficácia quimiopreventiva do tamoxifeno, uma vez que mulheres com atividade enzimática reduzida têm menor conversão do fármaco em seus metabólitos ativos e, consequentemente, resposta terapêutica inferior.

O estudo de Brooks et al. (2018) também destacou que a variabilidade nos resultados de pesquisas anteriores sobre o impacto do CYP2D6 no prognóstico do câncer de mama pode estar relacionada às diferenças metodológicas, como critérios de inclusão, definições de fenótipo e ausência de controle para fatores clínicos. Contudo, os achados do WECARE Study reforçam que a atividade metabólica do CYP2D6 pode ser um determinante genético importante na resposta ao tamoxifeno, especialmente em relação à prevenção de novos tumores primários.

Além disso, os autores observaram que a ausência de alelos funcionais em pacientes PM está associada à falta de benefício do tratamento com tamoxifeno, o que levanta a possibilidade

de utilização da genotipagem do CYP2D6 como ferramenta preditiva para personalizar o tratamento. Essa abordagem poderia auxiliar na escolha de terapias hormonais alternativas, como os inibidores da aromatase, particularmente em mulheres pré-menopáusicas com genótipos de baixa atividade enzimática (Brooks et al., 2018).

Em síntese, o estudo de Brooks et al. (2018) evidencia que a variabilidade genética no CYP2D6 é um fator relevante na resposta ao tamoxifeno e pode influenciar a proteção contra o desenvolvimento de câncer de mama contralateral. A integração de testes farmacogenéticos na prática clínica surge, portanto, como uma estratégia promissora para otimizar a terapia hormonal e reduzir o risco de recorrência ou de novos tumores em pacientes oncológicas.

2.3 Associação entre o genótipo CYP2D6, metabólitos do tamoxifeno e recorrência do câncer de mama em dose reduzida

Estudos recentes têm buscado compreender de forma mais detalhada a influência do genótipo CYP2D6 e dos níveis plasmáticos de metabólitos do tamoxifeno na recorrência do câncer de mama, inclusive em regimes de dose reduzida do fármaco. O trabalho desenvolvido por Decensi et al. (2021) teve como objetivo investigar a associação entre o genótipo do CYP2D6, os níveis de metabólitos ativos e a recorrência tumoral em um ensaio clínico randomizado de fase III, utilizando tamoxifeno em baixa dose (5 mg/dia) em pacientes com neoplasias mamárias não invasivas.

O estudo analisou dados de mulheres com diagnóstico de carcinoma ductal in situ e outras lesões precursoras, acompanhadas por um período de três anos. Diferentemente de ensaios anteriores com doses padrão de 20 mg/dia, a pesquisa de Decensi et al. (2021) demonstrou que o tratamento com dose reduzida de tamoxifeno foi capaz de reduzir em aproximadamente 50% o risco de recorrência tumoral, sem aumento significativo nos efeitos adversos, como tromboembolismo ou sintomas climatéricos severos. Esses achados reforçam a possibilidade de eficácia clínica do tamoxifeno mesmo em concentrações plasmáticas mais baixas.

Em relação ao metabolismo do fármaco, os autores observaram que os níveis medianos de endoxifeno, principal metabólito ativo, foram de 8,4 nM em pacientes que apresentaram recorrência e 7,5 nM naquelas sem recorrência, diferença estatisticamente não significativa ($p = 0,60$) (Decensi et al., 2021). Essa ausência de correlação direta entre concentração de endoxifeno e risco de recorrência sugere que a falha terapêutica não está necessariamente relacionada à baixa

atividade metabólica do CYP2D6, contradizendo parcialmente estudos prévios que associavam níveis reduzidos de endoxifeno a desfechos desfavoráveis.

Adicionalmente, Decensi et al. (2021) relataram que o genótipo do CYP2D6 não apresentou associação significativa com a resposta clínica ao tamoxifeno em baixa dose. Pacientes classificadas como metabolizadoras pobres, intermediárias ou extensas apresentaram taxas semelhantes de recorrência. Esse resultado contrasta com achados de pesquisas anteriores realizadas com doses padrão, nas quais o genótipo de baixa atividade enzimática foi correlacionado a menores níveis de endoxifeno e, conseqüentemente, a uma resposta terapêutica reduzida.

Outro achado relevante do estudo foi o impacto do tratamento sobre biomarcadores inflamatórios. O tamoxifeno e seus metabólitos ativos promoveram uma redução significativa da proteína C-reativa (PCR) após o primeiro ano de tratamento ($p < 0,05$), sugerindo uma possível ação anti-inflamatória sistêmica. Além disso, um aumento da PCR após três anos foi associado a maior risco de recorrência tumoral (HR = 4,37; IC95%: 1,14–16,73; $p = 0,03$), indicando que processos inflamatórios persistentes podem contribuir para a recidiva da doença (Decensi et al., 2021).

Com base nesses resultados, Decensi et al. (2021) concluíram que a eficácia do tamoxifeno em dose reduzida não depende exclusivamente da atividade metabólica do CYP2D6, uma vez que mesmo pacientes com genótipos de baixa função apresentaram benefícios clínicos significativos. Dessa forma, a variabilidade genética do CYP2D6, embora importante em regimes convencionais, pode ter papel limitado em esquemas de baixa dose. Essa evidência abre perspectivas para protocolos terapêuticos mais seguros e personalizados, com potencial para manter a eficácia do tratamento e minimizar efeitos adversos em pacientes oncológicas.

2.4 Associação entre os polimorfismos do CYP2D6, eficácia clínica do tamoxifeno e efeitos adversos

O papel das variantes genéticas do gene CYP2D6 na eficácia clínica do tamoxifeno tem sido amplamente investigado, especialmente no contexto de sua biotransformação em metabólitos ativos e nas diferenças individuais observadas na resposta terapêutica e nos efeitos adversos. O estudo conduzido por Goetz et al. (2005) foi um dos primeiros a estabelecer uma

associação entre os polimorfismos do CYP2D6 e os desfechos clínicos em mulheres com câncer de mama tratadas com tamoxifeno, fornecendo evidências concretas de que o metabolismo do fármaco influencia diretamente tanto a eficácia terapêutica quanto a ocorrência de efeitos colaterais, como os fogachos (ondas de calor).

Goetz et al. (2005) avaliaram amostras tumorais e de células bucais de 256 pacientes tratadas com tamoxifeno adjuvante no contexto de um ensaio clínico do North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). Foram genotipadas variantes dos genes CYP2D6 (*4 e *6) e CYP3A5 (*3), e analisadas as relações entre genótipo e desfechos clínicos como sobrevida livre de recorrência (RFS), sobrevida livre de doença (DFS) e sobrevida global (OS). Entre as participantes, mulheres homozigotas para o alelo não funcional CYP2D6 *4/*4 apresentaram menor tempo de sobrevida livre de recorrência ($p = 0,023$) e menor sobrevida livre de doença ($p = 0,012$) em comparação às portadoras de alelos funcionais, indicando que a deficiência metabólica no CYP2D6 compromete a eficácia do tratamento hormonal.

Esses resultados reforçam a hipótese de que o CYP2D6 é responsável pela conversão do tamoxifeno em endoxifeno, metabólito com alta afinidade pelo receptor de estrogênio e potente ação antitumoral. Pacientes com genótipos que reduzem ou abolem a função dessa enzima apresentam níveis plasmáticos mais baixos de endoxifeno, o que resulta em resposta terapêutica inferior e maior risco de recorrência tumoral (Goetz et al., 2005). Além disso, análises multivariadas confirmaram a tendência de pior prognóstico entre as portadoras do genótipo CYP2D6 *4/*4, com hazard ratio (HR) de 1,85 para RFS e 1,86 para DFS, mesmo após ajuste para outros fatores clínicos relevantes.

Outro achado de destaque no estudo foi a relação entre o genótipo do CYP2D6 e a incidência de fogachos (hot flashes), um dos principais efeitos adversos do tamoxifeno. Goetz et al. (2005) observaram que as mulheres com genótipo CYP2D6 *4/*4 — caracterizado por metabolismo deficiente — relataram menor ocorrência de fogachos moderados a severos em comparação às portadoras de alelos funcionais. Essa observação é coerente com a menor formação de metabólitos ativos, que, ao exercerem maior bloqueio estrogênico, estão associados tanto à eficácia terapêutica quanto à indução de sintomas vasomotores.

Por outro lado, o polimorfismo CYP3A5*3 não apresentou associação significativa com nenhum dos desfechos clínicos avaliados, sugerindo que essa enzima tem participação limitada

na bioativação do tamoxifeno, em comparação com o papel determinante do CYP2D6 (Goetz et al., 2005).

Em síntese, o estudo de Goetz et al. (2005) foi pioneiro ao demonstrar que as variantes genéticas do CYP2D6 influenciam simultaneamente a eficácia e a tolerabilidade do tamoxifeno. A identificação de pacientes com genótipos de baixa atividade enzimática pode, portanto, contribuir para a individualização da terapia endócrina, permitindo a seleção de abordagens alternativas ou ajustes de dose que maximizem os benefícios clínicos e minimizem o risco de recorrência da doença.

2.5 Influência do genótipo CYP2D6 na descontinuação e no prognóstico do tratamento com tamoxifeno

A variabilidade genética do gene CYP2D6 tem sido amplamente estudada por seu impacto tanto na eficácia terapêutica do tamoxifeno quanto na adesão ao tratamento em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo. O estudo de He et al. (2020) apresentou uma análise robusta sobre essa relação, examinando como o genótipo do CYP2D6 influencia a descontinuação do tamoxifeno e o prognóstico clínico de pacientes submetidos à terapia adjuvante.

O trabalho, de natureza prospectivo-retrospectiva, integrou dados do Registro Sueco de Câncer de Mama, do Registro Nacional de Medicamentos Prescritos da Suécia e de questionários clínicos aplicados a 1.309 mulheres diagnosticadas entre 2005 e 2012. As participantes foram classificadas conforme seu perfil metabólico de CYP2D6 em quatro grupos: metabolizadoras pobres, intermediárias, normais e ultra rápidas (He et al., 2020). Essa abordagem permitiu uma avaliação detalhada da relação entre o metabolismo do tamoxifeno, a persistência terapêutica e os desfechos clínicos a longo prazo.

Os resultados mostraram que as taxas de descontinuação do tamoxifeno nos primeiros seis meses variaram significativamente conforme o fenótipo enzimático. As pacientes metabolizadoras ultra rápidas apresentaram a maior taxa de interrupção precoce (18,8%), enquanto as metabolizadoras pobres tiveram uma taxa de 7,1%, as intermediárias 7,6% e as normais 6,7% (He et al., 2020). Esses dados indicam uma possível relação entre a velocidade de metabolização e a tolerabilidade do fármaco, sugerindo que a alta conversão metabólica pode

aumentar a exposição a metabólitos ativos e, conseqüentemente, aos efeitos colaterais, o que pode comprometer a adesão ao tratamento.

Além disso, o estudo revelou uma associação em formato de “U” entre o status metabólico do CYP2D6 e a mortalidade específica por câncer de mama. As pacientes metabolizadoras pobres e ultra rápidas apresentaram piores prognósticos em comparação às metabolizadoras normais. Os hazard ratios ajustados para mortalidade foram de 2,59 (IC95%: 1,01–6,67) para metabolizadoras pobres e 4,52 (IC95%: 1,42–14,37) para metabolizadoras ultra rápidas, tendo as metabolizadoras normais como referência (He et al., 2020). Essa relação não linear reforça a hipótese de que tanto o metabolismo insuficiente quanto o metabolismo excessivo do tamoxifeno podem resultar em níveis inadequados de endoxifeno, comprometendo a eficácia terapêutica.

De acordo com He et al. (2020), as metabolizadoras pobres produzem quantidades reduzidas de endoxifeno, o principal metabólito ativo responsável pela inibição dos receptores de estrogênio, o que leva à menor resposta antitumoral e maior risco de recorrência. Por outro lado, as metabolizadoras ultra rápidas podem converter o tamoxifeno de forma tão eficiente que atingem níveis plasmáticos de metabólitos associados à maior toxicidade, o que aumenta a chance de descontinuação precoce do tratamento e reduz a exposição terapêutica global.

Os achados de He et al. (2020) reforçam a importância da farmacogenética como ferramenta de medicina personalizada, especialmente no contexto da terapia endócrina do câncer de mama. O reconhecimento de que tanto a baixa quanto a alta atividade do CYP2D6 estão associadas a desfechos clínicos desfavoráveis evidencia a necessidade de individualização da dose de tamoxifeno conforme o perfil genético da paciente. Dessa forma, a incorporação do teste genotípico de CYP2D6 à prática clínica pode contribuir para otimizar o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade, aprimorando a adesão terapêutica e o prognóstico oncológico.

2.6 Influência das variantes do gene CYP2D6 na resposta ao tamoxifeno em pacientes oncológicos

O tamoxifeno é amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama com receptores hormonais positivos, apresentando eficácia comprovada na redução da recorrência e na melhora da sobrevida global de pacientes submetidas à terapia endócrina. Entretanto, a resposta terapêutica ao tamoxifeno é variável entre indivíduos, o que tem sido atribuído, em parte, às

diferenças genéticas no metabolismo do fármaco, especialmente às variantes do gene CYP2D6, responsável pela biotransformação do tamoxifeno em seus metabólitos ativos, como o endoxifeno (Hertz; McLeod; Irvin, 2012).

O CYP2D6 é uma enzima altamente polimórfica do sistema do citocromo P450, e suas variantes genéticas determinam diferentes níveis de atividade metabólica, classificando os indivíduos como metabolizadores pobres, intermediários, extensos ou ultra rápidos. Essa variabilidade influencia diretamente a concentração plasmática do endoxifeno, principal metabólito ativo do tamoxifeno, que é considerado o responsável pela maior parte de sua atividade antiestrogênica (Hertz; McLeod; Irvin, 2012). Estudos demonstram que genótipos associados à baixa atividade enzimática resultam em menores concentrações de endoxifeno, podendo comprometer a eficácia do tratamento.

Contudo, as evidências sobre a relação entre o genótipo do CYP2D6 e os desfechos clínicos em pacientes tratadas com tamoxifeno são controversas. Segundo Hertz, McLeod e Irvin (2012), entre 17 estudos independentes analisados, seis encontraram associação significativa entre genótipos de metabolizadores lentos e pior resposta terapêutica, nove não identificaram relação e dois observaram resultados opostos. Essa heterogeneidade decorre de múltiplos fatores metodológicos e clínicos, incluindo a abrangência do genotipagem, a coadministração de inibidores de CYP2D6, o uso de terapias combinadas e a adesão ao tratamento.

A falta de uniformidade nos métodos de genotipagem é apontada como um dos principais fatores de discrepância. Pesquisas que analisaram um número restrito de alelos apresentaram menor poder estatístico para detectar associações significativas, enquanto aquelas que utilizaram painéis mais abrangentes, como o AmpliChip™, identificaram correlações mais robustas entre o genótipo e a resposta ao tamoxifeno (Hertz; McLeod; Irvin, 2012). Além disso, o uso concomitante de antidepressivos inibidores de CYP2D6, como a paroxetina, pode reduzir significativamente a conversão do tamoxifeno em endoxifeno, interferindo nos resultados clínicos e mascarando possíveis efeitos genéticos.

Outro aspecto relevante é a adesão terapêutica, frequentemente negligenciada nos estudos retrospectivos. A não adesão ao tamoxifeno reduz sua eficácia e pode atenuar as diferenças observadas entre os perfis metabólicos. De acordo com Hertz, McLeod e Irvin (2012), apenas um dos estudos avaliados considerou adequadamente a adesão medicamentosa, indicando que o não controle dessa variável pode levar à subestimação da influência genotípica.

Apesar das evidências biológicas plausíveis, o consenso científico sobre a utilidade clínica do teste genético para CYP2D6 ainda não foi estabelecido. Como destacam Hertz, McLeod e Irvin (2012), os resultados inconsistentes sugerem que o impacto das variantes genéticas na eficácia do tamoxifeno pode ser modesto ou dependente de condições clínicas específicas. Assim, a genotipagem de CYP2D6, embora promissora no contexto da farmacogenética oncológica, ainda carece de evidências definitivas para justificar sua aplicação rotineira na prática clínica.

2.7 Ajuste de dose do tamoxifeno baseado em variantes do gene CYP2D6

A farmacogenética tem se mostrado uma ferramenta promissora para a personalização do tratamento oncológico, especialmente no uso do tamoxifeno em pacientes com câncer de mama hormônio-dependente. O metabolismo desse fármaco depende fortemente da ação da enzima CYP2D6, responsável por catalisar sua conversão em metabólitos ativos, como o (Z)-endoxifeno, principal responsável pela atividade terapêutica. Variantes genéticas do gene CYP2D6 podem reduzir ou abolir a atividade enzimática, resultando em menores concentrações plasmáticas de endoxifeno e, conseqüentemente, em menor eficácia clínica (Khalaj et al., 2019).

O estudo conduzido por Khalaj et al. (2019) teve como objetivo investigar a relação entre os genótipos de CYP2D6 e os níveis plasmáticos de tamoxifeno e seus metabólitos em pacientes iranianas com câncer de mama, avaliando ainda o impacto do aumento da dose do fármaco em indivíduos com atividade enzimática reduzida. Foram analisadas 134 pacientes tratadas inicialmente com a dose padrão de 20 mg/dia de tamoxifeno. Utilizando ensaios TaqMan®, os autores identificaram variantes comuns de CYP2D6, incluindo *1, *2, *4, *5, *6, *10, *17 e *41, além de duplicações gênicas.

Com base no escore de atividade enzimática, pacientes classificadas como metabolizadoras intermediárias (atividade 1) e pobres (atividade 0–0,5) tiveram suas doses ajustadas para 30 mg/dia e 40 mg/dia, respectivamente. Após quatro e oito meses de tratamento com as doses ajustadas, observou-se aumento significativo nas concentrações plasmáticas de (Z)-endoxifeno e de outros metabólitos ativos, conforme demonstrado pela análise de LC-MS/MS (Khalaj et al., 2019). Essa elevação foi estatisticamente significativa, com valores de $p = 0,0388$, indicando que o ajuste posológico foi eficaz para compensar a baixa atividade metabólica associada a variantes desfavoráveis de CYP2D6.

Os autores ressaltam que essa foi a primeira evidência clínica da viabilidade do aumento de dose do tamoxifeno em pacientes com metabolismo comprometido, sem o surgimento de efeitos adversos graves durante o acompanhamento (Khalaj et al., 2019). Isso reforça a importância de estratégias terapêuticas personalizadas, considerando o perfil genético do paciente para otimizar a eficácia do tratamento.

O achado de Khalaj et al. (2019) contribui para o entendimento da relação entre genótipo e resposta terapêutica ao tamoxifeno, mostrando que a simples adequação da dose pode corrigir as limitações impostas pela menor atividade enzimática. Contudo, os autores destacam a necessidade de novos estudos clínicos multicêntricos e de longo prazo, abrangendo diferentes grupos étnicos, para confirmar a segurança e a eficácia dessa abordagem. A farmacogenética, portanto, surge como uma ferramenta essencial para a individualização terapêutica e o avanço da oncologia de precisão, especialmente no contexto do uso do tamoxifeno em pacientes com variantes do CYP2D6.

2.8 Impacto do fenótipo previsto do CYP2D6 no desfecho terapêutico do tamoxifeno em pacientes com câncer de mama metastático

A variabilidade genética do CYP2D6 tem papel determinante na eficácia do tamoxifeno, uma vez que essa enzima é essencial para a conversão do fármaco em seus metabólitos ativos, especialmente o endoxifeno, principal responsável pelo bloqueio dos receptores de estrogênio nas células tumorais. Diversos estudos têm buscado correlacionar o fenótipo metabólico do CYP2D6 com os desfechos clínicos de pacientes com câncer de mama, destacando sua importância na personalização da terapia hormonal (Lammers et al., 2010).

No estudo conduzido por Lammers et al. (2010), foi avaliado o impacto do fenótipo previsto do CYP2D6 sobre os resultados do tratamento com tamoxifeno em pacientes com câncer de mama metastático. Foram incluídas 102 mulheres com tumores positivos para receptores hormonais, tratadas com 40 mg diários de tamoxifeno. As amostras sanguíneas foram analisadas quanto aos alelos CYP2D6*3, *4, *5, *6, *10 e *41, permitindo estimar o fenótipo metabólico de cada paciente. Além disso, o estudo considerou o uso concomitante de medicamentos inibidores do CYP2D6, que podem comprometer a bioativação do tamoxifeno e influenciar os desfechos clínicos.

Os resultados demonstraram que pacientes classificados como metabolizadoras pobres apresentaram menor sobrevida global (OS) e menor tempo até a progressão tumoral (TTP) em comparação com as metabolizadoras extensas. O risco de morte foi mais que duas vezes maior nas pacientes com fenótipo de baixa atividade (HR = 2,09; p = 0,034; IC95%: 1,06–4,12). Além disso, a coadministração de fármacos inibidores do CYP2D6 — como antidepressivos — esteve associada a pior prognóstico, elevando significativamente o risco de progressão e mortalidade (Lammers et al., 2010).

Esses achados reforçam que tanto a genética do CYP2D6 quanto as interações medicamentosas podem influenciar diretamente a resposta ao tamoxifeno. Assim, a avaliação prévia do genótipo e o controle rigoroso das medicações concomitantes surgem como estratégias fundamentais para otimizar o tratamento. De acordo com Lammers et al. (2010), pacientes com metabolismo comprometido ou que utilizam inibidores potentes da enzima apresentam níveis reduzidos de endoxifeno, o que limita a eficácia terapêutica e pode contribuir para a resistência ao tratamento.

O estudo também aponta para a importância de incorporar o teste genético do CYP2D6 na prática clínica, especialmente em pacientes com doença metastática, nas quais a resposta terapêutica é crucial para o prolongamento da sobrevida. A identificação do fenótipo metabólico permite ajustar a conduta terapêutica, seja pela substituição do tamoxifeno por outros moduladores hormonais, seja pela evitação de fármacos que interfiram em seu metabolismo. Como concluem Lammers et al. (2010), o fenótipo do CYP2D6 é um preditor relevante de desfecho clínico em pacientes com câncer de mama metastático tratadas com tamoxifeno, e sua consideração pode representar um passo essencial rumo à medicina de precisão na oncologia.

2.9 Meta-análise sobre o genótipo do CYP2D6 e os desfechos clínicos do tamoxifeno

A variabilidade genética no gene CYP2D6 é amplamente reconhecida como um dos principais fatores que influenciam a eficácia do tamoxifeno, uma vez que essa enzima desempenha papel essencial na sua conversão para metabólitos ativos, como o endoxifeno, responsável pela maior parte do efeito antitumoral. No entanto, apesar da plausibilidade biológica dessa relação, os resultados dos estudos clínicos sobre a associação entre o genótipo do CYP2D6 e os desfechos terapêuticos do tamoxifeno têm sido inconsistentes. Nesse contexto, Province et al. (2013) realizaram uma ampla meta-análise com o objetivo de avaliar, de forma

integrada e sistemática, a real influência do genótipo do CYP2D6 na eficácia do tratamento adjuvante com tamoxifeno.

O estudo, conduzido pelo International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium (ITPC), reuniu dados de 4.973 pacientes tratadas com tamoxifeno em 12 centros de pesquisa distribuídos globalmente. A análise concentrou-se em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo, tratadas com a dose padrão de 20 mg diários de tamoxifeno durante cinco anos. Foram aplicados três níveis de critérios de inclusão para avaliar o impacto do genótipo do CYP2D6 sobre a sobrevida livre de doença invasiva (IDFS) (Province et al., 2013).

Nos casos em que os critérios foram rigorosamente definidos, contemplando apenas mulheres pós-menopáusicas, receptor hormonal positivo e terapia adjuvante de cinco anos, observou-se associação significativa entre o status de metabolizadora pobre do CYP2D6 e pior prognóstico clínico (HR = 1,25; IC95%: 1,06–1,47; $p = 0,009$). Esses resultados indicam que pacientes com baixa capacidade metabólica para converter o tamoxifeno em endoxifeno apresentaram menor sobrevida livre de doença, corroborando a hipótese de que o genótipo do CYP2D6 é um fator preditivo relevante da resposta terapêutica (Province et al., 2013).

Por outro lado, quando os critérios de inclusão foram ampliados, sem controle rigoroso de variáveis como o estado menopausal, tempo de tratamento e frequência de acompanhamento, a associação deixou de ser estatisticamente significativa ($p = 0,25$ e $p = 0,38$). Esse resultado evidencia que a heterogeneidade metodológica entre os estudos é uma das principais causas da divergência nas conclusões sobre o papel clínico do CYP2D6 (Province et al., 2013).

Os autores enfatizam que, embora o CYP2D6 apresente potencial como marcador farmacogenético, a falta de padronização nos desenhos de estudo, nos critérios de inclusão e na avaliação das variantes genéticas limita a robustez das evidências disponíveis. Assim, Province et al. (2013) recomendam a realização de ensaios clínicos prospectivos e controlados, com metodologia unificada, para determinar de forma definitiva a aplicabilidade clínica da genotipagem do CYP2D6 no manejo terapêutico do tamoxifeno. Essa análise ampla reforça que a farmacogenética tem papel promissor na individualização da terapia oncológica, mas sua implementação requer evidências mais consistentes e reprodutíveis para orientar decisões clínicas.

2.10 Associação entre polimorfismos do CYP2D6 e os desfechos clínicos em mulheres com câncer de mama tratadas com tamoxifeno

A farmacogenética tem se destacado como uma ferramenta essencial para compreender a variabilidade interindividual na resposta ao tamoxifeno, especialmente em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo. O gene CYP2D6 é um dos principais responsáveis pela biotransformação do tamoxifeno em seus metabólitos ativos, 4-hidroxitamoxifeno e endoxifeno, que apresentam afinidade muito maior pelos receptores de estrogênio e são determinantes para o efeito terapêutico do fármaco. Nesse contexto, o estudo conduzido por Schroth et al. (2009) representa um marco na investigação clínica sobre o impacto dos polimorfismos do CYP2D6 nos desfechos de mulheres com câncer de mama em estágios iniciais tratadas com tamoxifeno.

A pesquisa, de caráter retrospectivo, analisou 1.325 pacientes provenientes de coortes da Alemanha e dos Estados Unidos, todas diagnosticadas entre 1986 e 2005 com câncer de mama em estágios I a III e receptor hormonal positivo. As participantes, em sua maioria pós-menopáusicas (95,4%), receberam tamoxifeno adjuvante e não foram submetidas à quimioterapia. As amostras de DNA foram obtidas de sangue periférico ou tecido tumoral e genotipadas para variantes do CYP2D6 associadas à atividade reduzida (*10, *41) ou ausente (*3, *4, *5) da enzima. Com base nisso, as mulheres foram classificadas como metabolizadoras extensas, intermediárias ou pobres, de acordo com a capacidade enzimática para converter o tamoxifeno em seus metabólitos ativos (Schroth et al., 2009).

Os resultados revelaram uma clara relação entre o fenótipo metabólico do CYP2D6 e os desfechos clínicos. Após um seguimento médio de 6,3 anos, as taxas de recorrência do câncer em nove anos foram de 14,9% para metabolizadoras extensas, 20,9% para intermediárias e 29,0% para metabolizadoras pobres. Além disso, a mortalidade por todas as causas foi de 16,7%, 18,0% e 22,8%, respectivamente. Comparadas às metabolizadoras extensas, as pacientes com metabolismo intermediário ou pobre apresentaram risco significativamente aumentado de recorrência, com razões de risco ajustadas (HR) de 1,40 (IC95%: 1,04–1,90) e 1,90 (IC95%: 1,10–3,28), respectivamente (Schroth et al., 2009).

O estudo também demonstrou que a redução da atividade enzimática do CYP2D6 estava associada a pior sobrevida livre de eventos (HR = 1,33; IC95%: 1,06–1,68) e sobrevida livre de doença (HR = 1,29; IC95%: 1,03–1,61). No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre os grupos (HR = 1,15; IC95%: 0,88–1,51). Esses achados

reforçam a hipótese de que o genótipo do CYP2D6 influencia diretamente a eficácia do tamoxifeno, sendo a presença de alelos funcionais associada a melhores desfechos clínicos (Schroth et al., 2009).

De forma geral, Schroth et al. (2009) destacam que a determinação do genótipo do CYP2D6 pode representar um importante biomarcador preditivo da resposta ao tamoxifeno, possibilitando uma abordagem terapêutica mais personalizada. Entretanto, os autores também reconhecem a necessidade de estudos prospectivos e controlados para confirmar a aplicabilidade clínica desses achados e consolidar o papel da genotipagem do CYP2D6 como ferramenta de rotina na prática oncológica.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Influência das variantes do gene CYP2D6 na resposta ao tamoxifeno em pacientes oncológicos

DIAS, Maria Eduarda Toledo¹

¹ Discente do Curso de Farmácia, Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS;

RESUMO

O tamoxifeno é o tratamento padrão para o cancro da mama com receptores hormonais positivos (ER+), mas a sua eficácia depende da bioativação pela enzima CYP2D6 em endoxifeno. Este estudo investigou a influência das variantes do gene CYP2D6 na resposta terapêutica ao tamoxifeno. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, baseada no protocolo PRISMA, com busca nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO (2005-2023). Os resultados indicam que metabolizadoras pobres (PM) e intermédias (IM) apresentam níveis reduzidos de endoxifeno, resultando em taxas de recorrência tumoral significativamente maiores (até 29%) em comparação às metabolizadoras normais (14,9%). Identificou-se que a proteção contra o cancro contralateral é comprometida em pacientes com baixa atividade enzimática, enquanto metabolizadoras ultra rápidas enfrentam maior risco de descontinuação por toxicidade. A conclusão destaca que a genotipagem prévia do CYP2D6 e a vigilância de interações medicamentosas (como antidepressivos inibidores) são fundamentais para a medicina de precisão. O ajuste de dose ou a substituição da terapia em perfis deficientes é essencial para otimizar a sobrevida e reduzir falhas terapêuticas, reforçando o papel do farmacêutico na personalização da terapia oncológica.

Palavras-chaves: CYP2D6; Tamoxifeno; Farmacogenômica; Câncer de mama; Resposta terapêutica

ABSTRACT

Tamoxifen is the standard treatment for hormone receptor-positive (ER+) breast cancer, but its efficacy depends on bioactivation by the CYP2D6 enzyme into endoxifen. This study investigated the influence of CYP2D6 gene variants on the therapeutic response to tamoxifen. An integrative literature review was conducted, based on the PRISMA protocol, searching PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO databases (2005-2023). The results indicate that poor (PM) and intermediate (IM) metabolizers have reduced endoxifen levels, resulting in significantly higher tumor recurrence rates (up to 29%) compared to normal metabolizers (14.9%). It was found that protection against contralateral breast cancer is compromised in patients with low enzymatic activity, while ultrarapid metabolizers face a higher risk of discontinuation due to toxicity. The conclusion highlights that prior CYP2D6 genotyping and monitoring of drug interactions (such as inhibitory antidepressants) are fundamental for precision medicine. Dose adjustment or therapy substitution in deficient profiles is essential to optimize survival and reduce therapeutic failures, reinforcing the pharmacist's role in personalizing oncological therapy.

Keywords: CYP2D6; Tamoxifen; Pharmacogenomics; Breast cancer; Therapeutic response.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres no mundo, constituindo importante problema de saúde pública devido à alta morbimortalidade. Em 2020, foram registrados mais de 2,3 milhões de novos casos, superando o câncer de pulmão em incidência. No Brasil, dados do INCA apontam crescimento progressivo da doença, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas mais precisas e individualizadas, em consonância com a tendência da oncologia moderna em adotar abordagens personalizadas.

Entre as modalidades terapêuticas disponíveis, destaca-se o tamoxifeno, modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), amplamente utilizado em tumores receptor hormonal positivo (ER+). Seu uso reduz significativamente a recorrência e a mortalidade, sendo considerado padrão ouro tanto em adjuvância quanto em doença metastática. Contudo, o tamoxifeno é uma pró-droga, e sua eficácia depende da biotransformação hepática em metabólitos ativos, principalmente o endoxifeno, processo mediado pela enzima CYP2D6.

O gene CYP2D6 é altamente polimórfico, resultando em diferentes perfis metabólicos (ultrarrápido, extenso, intermediário e pobre). Essa variabilidade pode alterar a concentração plasmática de endoxifeno e, conseqüentemente, a resposta clínica. Estudos associam genótipos de baixa atividade a maior risco de recorrência e pior sobrevida, embora a literatura apresente resultados divergentes, possivelmente influenciados por adesão ao tratamento, interações medicamentosas e participação de outros genes, como CYP2C19 e CYP3A5.

Apesar das controvérsias, a investigação da farmacogenômica aplicada ao uso do tamoxifeno mostra-se promissora, seja pela possibilidade de ajustes de dose baseados no genótipo, seja pelo monitoramento terapêutico. No entanto, não há consenso sobre a incorporação rotineira de testes de CYP2D6 na prática clínica, permanecendo a necessidade de mais evidências.

Assim, compreender a relação entre variantes de CYP2D6 e a resposta ao tamoxifeno tem relevância científica, clínica e social: pode contribuir para a personalização do tratamento, otimizar prognósticos e apoiar políticas públicas de saúde mais eficazes, especialmente no Brasil, dada sua diversidade genética.

METODOLOGIA

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza exploratória e descritiva, com abordagem qualitativa. A condução desta pesquisa fundamenta-se nas recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), adaptado para revisões integrativas, visando garantir o rigor metodológico, a transparência na seleção dos dados e a reprodutibilidade do estudo.

A estruturação desta revisão percorre seis etapas sistemáticas: (i) formulação da pergunta norteadora; (ii) busca na literatura com definição de descritores e bases de dados; (iii) seleção dos estudos com base nos critérios de elegibilidade; (iv) extração e catalogação dos dados; (v) análise crítica e síntese dos resultados; e (vi) apresentação da revisão.

A busca bibliográfica ocorre em bases de dados de relevância científica, como PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Google Scholar. Utilizam-se descritores em português e inglês, combinados pelos operadores booleanos AND e OR: “CYP2D6 polymorphism”, “tamoxifen metabolism”, “breast cancer”, “farmacogenômica” e “resposta terapêutica”.

Os critérios de inclusão compreendem artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos publicados entre 2005 e 2023. O foco recai sobre estudos que analisam a correlação entre polimorfismos do CYP2D6, concentrações de endoxifeno e desfechos clínicos (recorrência e sobrevida). Conforme preconiza o protocolo PRISMA, o processo de seleção é detalhado em quatro fases: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão.

Excluem-se duplicatas, textos incompletos, relatos de casos isolados e artigos sem aderência direta ao tema.

Para a organização dos resultados, os dados extraídos são transpostos para uma tabela comparativa que contempla: autores, ano, periódico, objetivos, metodologia e principais achados. A análise dos estudos é realizada de forma crítica e narrativa, permitindo confrontar convergências e divergências sobre o impacto farmacogenético na terapia com tamoxifeno.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A análise dos dados compilados nesta revisão integrativa demonstra que o sucesso terapêutico do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama receptor hormonal positivo (ER+) não é uniforme, sendo regido por uma complexa interação entre a genética do hospedeiro e a farmacocinética do fármaco. O tamoxifeno atua como uma pró-droga, o que significa que sua potência antitumoral plena depende da biotransformação em metabólitos secundários ativos, um processo onde a enzima CYP2D6 desempenha o papel de protagonista catalisadora. A literatura é convergente ao afirmar que o endoxifeno é o metabólito com maior relevância clínica, possuindo uma afinidade pelos receptores de estrogênio drasticamente superior à da molécula original. Portanto, qualquer alteração na atividade da enzima CYP2D6, seja por polimorfismos genéticos ou por interferências externas, reflete-se diretamente na capacidade da paciente em processar o medicamento e atingir o bloqueio hormonal necessário para evitar a proliferação celular neoplásica.

Um dos achados mais robustos discutidos pelos autores refere-se à categorização dos fenótipos metabólicos e seu impacto nos níveis plasmáticos de endoxifeno. Boucenna et al. (2022) observaram que pacientes com alelos de função reduzida ou nula apresentam concentrações de endoxifeno significativamente mais baixas, o que as coloca em uma situação de vulnerabilidade terapêutica. Esse déficit metabólico não é apenas um dado laboratorial, mas traduz-se em desfechos clínicos desfavoráveis, como o aumento substancial nas taxas de recorrência da doença. O confronto desses dados com o estudo de Schroth et al. (2009) reforça essa evidência, ao demonstrar que metabolizadoras pobres chegam a ter quase o dobro de recorrência (29,0%) em comparação às metabolizadoras extensas (14,9%) em um acompanhamento de longo prazo.

A influência das variantes do CYP2D6 estende-se também para a prevenção do câncer de mama contralateral (CBC), um aspecto crítico da terapia adjuvante. O estudo WECARE, detalhado por Brooks et al. (2018), revelou que o benefício quimiopreventivo do tamoxifeno é seletivo: apenas mulheres com atividade enzimática normal (escore de atividade ≥ 1) obtiveram redução significativa no risco de desenvolver um novo tumor na mama oposta. Para as pacientes classificadas como metabolizadoras intermediárias ou pobres, o tratamento não demonstrou a mesma eficácia protetora, o que sugere que o genótipo do CYP2D6 funciona como um determinante genético da proteção sistêmica oferecida pelo fármaco.

A relação entre polimorfismos e sobrevida é outro ponto de intensa discussão acadêmica, com resultados que variam conforme o rigor metodológico. Goetz et al. (2005) foram pioneiros ao associar o alelo não funcional 4/4 a um menor tempo de sobrevida livre de recorrência e de doença, validando a importância do metabolismo na manutenção da remissão. No entanto, Schroth et al. (2009) observaram que, embora o genótipo influencie a sobrevida livre de eventos, a sobrevida global pode não apresentar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Essa discrepância é analisada por Province et al. (2013), que, em uma vasta meta-análise, sugerem que a associação entre o status de metabolizadora pobre e o pior prognóstico só se torna evidente quando são aplicados critérios rigorosos de inclusão, como o estado menopausal e a duração exata do tratamento.

Um aspecto intrigante discutido na literatura é o paradoxo dos efeitos colaterais, especificamente os fogachos ou ondas de calor. Goetz et al. (2005) identificaram que mulheres com metabolismo deficiente tendem a relatar menos sintomas vasomotores. Embora a ausência de efeitos colaterais pareça benéfica para a qualidade de vida imediata, clinicamente ela sinaliza uma baixa formação de metabólitos ativos, sugerindo que o fármaco não está exercendo o bloqueio estrogênico esperado. Assim, a presença de fogachos pode ser interpretada como um marcador fenotípico de que o tamoxifeno está sendo adequadamente bioativado e que o endoxifeno está agindo nos receptores alvo.

O risco não reside apenas na baixa atividade enzimática, mas também na atividade ultrarrápida, conforme apontado por He et al. (2020). O estudo revelou uma curva de mortalidade em formato de "U", onde tanto metabolizadoras pobres quanto ultra rápidas apresentam prognósticos piores em relação às normais. As metabolizadoras ultra rápidas apresentam as maiores taxas de descontinuação precoce do tratamento (18,8%), possivelmente

devido a uma conversão tão eficiente que atinge níveis de metabólitos associados a uma toxicidade intolerável. Esse dado é fundamental para a farmácia clínica, pois demonstra que o equilíbrio metabólico é essencial para garantir a persistência terapêutica.

A discussão sobre o ajuste de dose baseado no genótipo traz uma perspectiva prática para a individualização do tratamento. Khalaj et al. (2019) demonstraram que elevar a dose de tamoxifeno para 30 mg ou 40 mg em pacientes com metabolismo comprometido é uma estratégia eficaz para compensar a deficiência genética. A análise de LC-MS/MS confirmou um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de endoxifeno nessas pacientes após o ajuste, sem o surgimento de efeitos adversos graves. Essa evidência clínica reforça que o "tamanho único" na dosagem do tamoxifeno pode estar subtratando uma parcela significativa da população oncológica.

No entanto, a influência do CYP2D6 parece ser dependente da dosagem administrada, conforme sugerido pelo estudo de Decensi et al. (2021). Ao investigar o uso de tamoxifeno em dose reduzida (5 mg/dia), os autores não encontraram uma correlação direta entre o genótipo e a recorrência tumoral. Esse achado levanta a hipótese de que, em regimes de baixa dose, outros fatores, como processos inflamatórios sistêmicos e níveis de proteína C-reativa, podem se tornar preditores mais relevantes de desfecho do que a própria variabilidade do CYP2D6. Isso indica que a farmacogenômica do tamoxifeno deve ser interpretada dentro do contexto do protocolo terapêutico específico adotado.

A coadministração de medicamentos é outro fator crítico que pode mascarar ou exacerbar o efeito genotípico. Hertz, McLeod e Irvin (2012) e Lammers et al. (2010) discutem o fenômeno da fenoc conversão, onde o uso de antidepressivos inibidores da CYP2D6, como a paroxetina, reduz a conversão do tamoxifeno em endoxifeno. Pacientes que são geneticamente metabolizadoras normais podem se comportar clinicamente como metabolizadoras pobres se estiverem utilizando inibidores enzimáticos potentes. Essa interação medicamentosa eleva significativamente o risco de progressão da doença e mortalidade, tornando o controle das medicações concomitantes uma etapa obrigatória no manejo oncológico.

A validade do teste genético para CYP2D6 na rotina clínica ainda enfrenta barreiras devido à inconsistência de alguns dados e à complexidade das metodologias de genotipagem. Hertz, McLeod e Irvin (2012) apontam que a falta de uniformidade nos métodos, como a análise de um número restrito de alelos, pode subestimar a influência genética. Estudos que utilizaram

painéis mais abrangentes, como o AmpliChip™, tenderam a identificar correlações mais robustas. Além disso, variáveis como a adesão ao tratamento, frequentemente negligenciada em estudos retrospectivos, podem atenuar as diferenças observadas entre os perfis metabólicos, dificultando o consenso científico.

No cenário da doença metastática, a importância do fenótipo metabólico torna-se ainda mais premente. Lammers et al. (2010) demonstraram que metabolizadoras pobres com câncer metastático apresentam menor sobrevida global e menor tempo até a progressão tumoral. O risco de morte nessas pacientes foi mais que duas vezes superior ao das metabolizadoras extensas, evidenciando que, em estágios avançados, a rapidez e a eficiência na bioativação do tamoxifeno são determinantes para o prolongamento da vida. Nesses casos, a genotipagem prévia pode orientar a substituição do tamoxifeno por inibidores da aromatase em mulheres com metabolismo comprometido.

A diversidade genética, ponto relevante para a realidade brasileira, é abordada indiretamente por autores que estudaram diferentes populações, como a iraniana e a argelina. A prevalência de variantes de baixa atividade, como *CYP2D610* e *CYP2D64*, varia entre etnias, o que reforça a necessidade de estudos nacionais para entender o impacto dessas variantes na população miscigenada do Brasil. A medicina de precisão deve considerar essas nuances populacionais para que as políticas públicas de saúde e os protocolos do INCA possam ser otimizados.

A análise crítica dos resultados também destaca que o metabolismo do tamoxifeno não é exclusivo da *CYP2D6*. Embora outras enzimas como *CYP3A4*, *CYP3A5* e *CYP2C19* participem da cascata metabólica, seus polimorfismos comuns parecem ter um impacto clínico muito menos pronunciado do que o do *CYP2D6*. Boucenna et al. (2022) e Goetz et al. (2005) convergem ao afirmar que o *CYP2D6* é o verdadeiro "gargalo" na formação do endoxifeno, justificando por que a atenção da farmacogenômica se concentra predominantemente neste gene.

Por fim, a discussão aponta para a relevância social da farmacogenômica na oncologia. A incorporação de testes de *CYP2D6* não apenas melhora os desfechos clínicos individuais, mas também reduz custos indiretos com tratamentos de recorrência e hospitalizações decorrentes de falhas terapêuticas ou toxicidades evitáveis. A transição para uma prática clínica baseada na genética permite que a equipe multidisciplinar, especialmente o farmacêutico, atue de forma mais assertiva na promoção do uso racional de medicamentos.

Conclui-se que, apesar das controvérsias existentes, o corpo de evidências acumulado indica que o genótipo do CYP2D6 é um preditor biológico valioso da resposta ao tamoxifeno. A integração desses testes na rotina oncológica representa o avanço rumo à medicina personalizada, onde a escolha da terapia deixa de ser baseada apenas na média populacional e passa a ser guiada pelas particularidades genéticas de cada paciente, maximizando as chances de cura e minimizando os riscos do tratamento.

A fim de sistematizar as evidências científicas coletadas e proporcionar uma visão comparativa sobre a influência farmacogenética no tratamento oncológico, elaborou-se um quadro resumo dos estudos selecionados para esta revisão integrativa. Esta organização permite confrontar as diversas metodologias e objetivos de investigação com os seus respectivos desfechos clínicos, focando-se na tríade: polimorfismos genéticos, níveis de metabólitos ativos (endoxifeno) e taxas de recorrência ou sobrevida. A Tabela 1, apresentada a seguir, sintetiza as contribuições dos principais autores consultados.

Tabela 1 – Síntese dos estudos selecionados sobre polimorfismos de CYP2D6 e tamoxifeno

| Autores | Objetivo do estudo | Resultados |
|-----------------------|--|--|
| BOUCENNA et al., 2022 | Avaliar a influência de polimorfismos de CYP2D6, CYP2C19 e CYP3A5 nos níveis plasmáticos de metabólitos do tamoxifeno. | Polimorfismos de CYP2D6 reduziram drasticamente os níveis de endoxifeno, confirmando que metabolizadoras pobres têm menor eficácia terapêutica. |
| BROOKS et al., 2018 | Investigar a relação entre o fenótipo CYP2D6 e o risco de câncer de mama contralateral em usuárias de tamoxifeno. | O tamoxifeno reduziu o risco de novo câncer apenas em pacientes com atividade enzimática normal; metabolizadoras pobres não tiveram proteção. |
| DECENSI et al., 2021 | Associar o genótipo CYP2D6 com a recorrência do câncer em um ensaio clínico utilizando baixa dose de tamoxifeno. | Em doses baixas (5 mg), o genótipo não foi preditor de recorrência, sugerindo que outros fatores inflamatórios superam a genética nessa dosagem. |
| GOETZ et al., 2005 | Associar a biotransformação farmacogenética do tamoxifeno com desfechos clínicos de eficácia e incidência de fogachos. | O alelo *4 foi associado a menor sobrevida livre de doença e a uma menor incidência de fogachos (sinal de baixa bioativação da droga). |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| HE et al., 2020 | Predizer a taxa de descontinuação do tratamento e o prognóstico das pacientes de acordo com o genótipo CYP2D6. | Tanto metabolizadoras pobres quanto os ultra rápidos tiveram pior prognóstico; as ultra rápidas abandonam mais o tratamento devido à toxicidade. |
| HERTZ et al., 2012 | Discutir as contradições nos dados clínicos sobre a utilidade do teste de CYP2D6 na terapia com tamoxifeno. | A divergência nos estudos deve-se à falta de padronização na genotipagem e falhas no controle da adesão das pacientes aos protocolos. |
| KHALAJ et al., 2019 | Testar o escalonamento da dose de tamoxifeno baseado no genótipo para atingir níveis terapêuticos de metabólitos. | Aumentar a dose para 30mg ou 40mg em metabolizadoras pobres elevou os níveis de endoxifeno de forma segura e eficaz. |
| LAMMERS et al., 2010 | Avaliar o impacto do fenótipo predito de CYP2D6 no desfecho do tratamento em pacientes com câncer metastático. | Metabolizadoras pobres com doença metastática apresentaram menor sobrevida global e tempo de progressão da doença mais curto. |
| PROVINCE et al., 2013 | Realizar uma meta-análise global para resolver as inconsistências sobre o impacto do CYP2D6 na terapia adjuvante. | A associação entre o gene e o desfecho clínico é estatisticamente robusta quando os estudos seguem critérios rígidos de inclusão. |
| SCHROTH et al., 2009 | Associar polimorfismos de CYP2D6 com desfechos em mulheres com câncer de mama em estágio inicial. | Metabolizadoras pobres apresentaram taxas de recorrência significativamente maiores (29%) do que as extensas (14,9%). |

Fonte: Da autora, 2026.

Os dados compilados na Tabela 1 revelam uma clara tendência na literatura: a atividade da enzima CYP2D6 é um determinante crítico para a eficácia do tamoxifeno. Enquanto estudos clássicos (Schroth et al., 2009; Goetz et al., 2005) estabeleceram a base para a compreensão de que metabolizadoras pobres possuem pior prognóstico, investigações mais recentes (Khalaj et al., 2019) propõem soluções práticas, como o escalonamento da dose, para mitigar essa deficiência genética. Por outro lado, o quadro também evidencia a complexidade do tema, com estudos em baixas doses (Decensi et al., 2021) e meta-análises de populações heterogêneas (Province et al., 2013) sugerindo que a utilidade clínica da genotipagem depende do contexto terapêutico e do rigor dos critérios de inclusão. Esta síntese serve como base para a discussão detalhada que se segue, onde os mecanismos de biotransformação e as implicações clínicas de cada fenótipo serão analisados sob a ótica da medicina de precisão.

CONCLUSÃO

A partir da análise das evidências científicas compiladas, conclui-se que o gene CYP2D6 é o principal determinante genético da eficácia do tamoxifeno no tratamento do cancro da mama ER+. A investigação confirmou que a biotransformação desta pró-droga no seu metabólito ativo, o endoxifeno, depende estritamente da funcionalidade enzimática da CYP2D6. O estudo demonstrou que pacientes portadoras de polimorfismos que resultam nos fenótipos de metabolizadoras pobres (PM) e intermédias (IM) apresentam níveis plasmáticos de endoxifeno insuficientes, o que se traduz num aumento significativo das taxas de recorrência tumoral e na redução da sobrevida livre de doença.

Além disso, a conclusão aponta que, embora existam controvérsias na literatura, estas são em grande parte atribuídas a variações nas dosagens utilizadas nos ensaios clínicos e à falta de padronização nas metodologias de genotipagem. Ficou evidente que o benefício do tamoxifeno na prevenção do cancro contralateral é exclusivo de pacientes com metabolismo normal. Conclui-se, portanto, que a dosagem padrão de 20 mg/dia é insuficiente para mulheres com deficiência enzimática, mas que o escalonamento da dose para 30 mg ou 40 mg é uma estratégia farmacologicamente eficaz para atingir níveis terapêuticos de endoxifeno sem comprometer a segurança da paciente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As considerações finais deste estudo remetem para a necessidade premente de integração da farmacogenómica na prática clínica oncológica. A implementação da genotipagem prévia do gene CYP2D6 apresenta-se não apenas como um avanço tecnológico, mas como um imperativo ético para garantir que cada paciente receba o tratamento mais adequado ao seu perfil biológico. A transição da medicina baseada na "média populacional" para a medicina de precisão é o caminho mais viável para maximizar as taxas de cura e minimizar as falhas terapêuticas evitáveis.

Neste contexto, o papel do farmacêutico clínico torna-se central. Cabe a este profissional a monitorização de interações medicamentosas, especialmente o uso de antidepressivos inibidores da CYP2D6, que podem levar à fenoc conversão, anulando o efeito do tamoxifeno

mesmo em pacientes geneticamente normais. Como limitação deste trabalho, destaca-se a escassez de estudos de larga escala com a população brasileira, cuja miscigenação pode revelar novas variantes genéticas. Assim, sugere-se que futuras investigações foquem na viabilidade económica da inclusão destes testes no sistema público de saúde, visando a democratização do acesso à medicina personalizada e o fortalecimento do uso racional de medicamentos na luta contra o cancro.

REFERÊNCIAS

BOUCENNA, Amira et al. **Influence of CYP2D6, CYP2C19 and CYP3A5 polymorphisms on plasma levels of tamoxifen metabolites in Algerian women with ER+ breast cancer.** Egyptian Journal of Medical Human Genetics, [S. l.], v. 23, n. 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00332-7>.

BROOKS, Jennifer D. et al. **CYP2D6 phenotype, tamoxifen, and risk of contralateral breast cancer in the WECARE Study.** Breast Cancer Research, [S. l.], v. 20, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1083-y>.

DECENSI, Andrea et al. **Association of CYP2D6 genotype and tamoxifen metabolites with breast cancer recurrence in a low-dose trial.** npj Breast Cancer, [S. l.], v. 7, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00236-6>. Acesso em: 15 set. 2025.

GOETZ, Matthew P. et al. **Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes.** Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, [S. l.], v. 23, n. 36, p. 9312–9318, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.3266>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361630/>. Acesso em: 14 set. 2025.

HE, Wei et al. **CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer.** Journal of Clinical Oncology, [S. l.], v. 38, n. 6, p. 548–557, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.19.01535>.

HERTZ, Daniel L.; MCLEOD, Howard L.; IRVIN, William J. **Tamoxifen and CYP2D6: A Contradiction of Data.** The Oncologist, [S. l.], v. 17, n. 5, p. 620–630, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0418>. Acesso em: 8 set. 2025.

KHALAJ, Zahra et al. **Clinical Trial: CYP2D6 Related Dose Escalation of Tamoxifen in Breast Cancer Patients With Iranian Ethnic Background Resulted in Increased Concentrations of Tamoxifen and Its Metabolites.** Frontiers in Pharmacology, [S. l.], v. 10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00530>.

LAMMERS, L. A. et al. **The impact of CYP2D6-predicted phenotype on tamoxifen treatment outcome in patients with metastatic breast cancer.** British Journal of Cancer, [S. l.], v. 103, n. 6, p. 765–771, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605800>. Acesso em: 15 set. 2025.

PROVINCE, M. A. et al. **CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations.** Clinical Pharmacology & Therapeutics, [S. l.], v. 95, n. 2, p. 216–227, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.186>.

SCHROTH, Werner. **Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen.** JAMA, [S. l.], v. 302, n. 13, p. 1429, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1420>.