**VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA PRIMAQUINA NA INFECÇÃO POR *PLASMODIUM VIVAX* EM HUMANOS**

Rebeca Fontenele Pinheiro1, João Batista Chaves Silva2, Edgar Teixeira Chaves3, Túlio Vulcão Colares4, João Henrique de Castro Leão Neto5, Verônica Myrna Cordeiro Reis6, Caroline Ferreira Fernandes7

1 Graduanda em Biomedicina. Universidade do Estado do Pará (UEPA). rebecabiomed1699@gmail.com

2 Graduando em Biomedicina. Universidade do Estado do Pará (UEPA). joao.silva@aluno.uepa.br

3 Graduando em Biomedicina. Universidade do Estado do Pará (UEPA). edgar.tchaves@aluno.uepa.br

4 Graduando em Biomedicina. Universidade do Estado do Pará (UEPA). tuliovulcao@gmail.com

5 Graduando em Biomedicina. Universidade do Estado do Pará (UEPA). castroneto5@gmail.com

6 Graduanda em Biomedicina. Universidade do Estado do Pará (UEPA). Veronica.mcreis@aluno.uepa.br

7 Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais (PPGCA). Universidade do Estado do Pará (UEPA). carol.ferreira2317@gmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** A primaquina é o principal fármaco disponível para cura radical e tratamento da malária que é usado em conjunto com a cloroquina para eliminação das formas hipnozoítas do *Plasmodium vivax*. Estudos recentes sugerem que a eficácia da primaquina, isto é, seus benefícios ou seus efeitos adversos estão intrinsecamente relacionados a polimorfismos do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) que podem impactar na farmacocinética do medicamento e refletir na metabolização ineficiente do fármaco para o tratamento contra a recidiva da malária. **Objetivo:** Nesse contexto, objetivou-se realizar uma revisão integrativa a fim de descrever as variantes genéticas de CYP2D6 associadas à eficácia terapêutica da malária por *Plasmodium vivax*. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo, transversal e qualitativo cuja a estratégia de busca baseou-se na aplicação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): CYP2D6 *polymorphism*, malaria e *Plasmodium vivax*, combinados com o operador booleano “AND”.

A pesquisa foi conduzida na plataforma PubMed®, considerando como critérios de inclusão: trabalhos experimentais publicados em inglês no período de 2015 a 2023, de acesso livre e relacionado à temática proposta, excluindo-se artigos que não atendiam ao protocolo de estudo, fora do período estipulado, cartas ao editor e outras revisões, os trabalhos considerados como elegíveis foram lidos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Identificou-se 38 artigos e, após a leitura de títulos e resumos, 11 trabalhos foram considerados elegíveis para compor a revisão. A análise dos artigos selecionados demonstrou que a metabolização da primaquina é afetada por variantes no gene da enzima CYP2D6, principalmente, quando há alelos de atividade reduzida (metabolizador intermediário). A presença desses genótipos variantes afeta a eficácia terapêutica da primaquina, uma vez que a enzima CYP2D6 apresenta funcionalidade parcialmente comprometida e, assim, há uma redução da conversão da primaquina nos seus metabólitos ativos. Dessa forma, há o risco aumentado de falha terapêutica da primaquina e subsequente recaída da malária por *P.vivax*, uma vez que não houve a eliminação completa das formas hipnozoítas. Desse modo, a variabilidade natural no metabolismo da primaquina dependente do CYP2D6 é um determinante chave da eficácia terapêutica contra a malária latente por P. vivax. Assim, as alterações nas concentrações plasmáticas da primaquina e seus metabólitos em virtude de fatores genéticos, representam um desafio para erradicação da malária por *P.vivax* e podem influenciar as taxas de recaída em áreas endêmicas. Portanto, é recomendável realizar a testagem do genótipo CYP2D6antes de iniciar a terapia a primaquina, a fim de ofertar um tratamento mais personalizado e com base na constituição genética do paciente. **Conclusão:** Assim, a ocorrência de genótipos variantes para CYP2D6 impactam negativamente a atividade enzimática e podem prejudicar o tratamento antimalárico. Dessa forma, em razão das variantes genéticas encontradas na pesquisa, fica evidente a necessidade de modificar a forma clássica e generalista de tratamento da malária por *P.vivax* em populações sujeitas a alterações no metabolismo da primaquina, por meio do estudo genômico dessas populações, para identificar a prevalência de variantes no gene da enzima CYP2D6 e, assim, oferecer outras alternativas farmacológicas e terapêuticas mais individualizadas e eficazes para esses indivíduos.

**Palavras-chave:** Variantes genéticas; CYP2D6; *Plasmodium vivax*; Farmacogenômica.

**Área de Temática do Evento**: Parasitologia

**REFERÊNCIAS:**

BRASIL, L. W. *et al*. CYP2D6 activity and the risk of recurrence of Plasmodium vivax malaria in the Brazilian Amazon: a prospective cohort study. **Malaria journal**, v. 17, n. 1, 2018.

CHOI, S. *et al*. Association between CYP2D6 phenotype and recurrence of Plasmodium vivax infection in south Korean patients. **Malaria journal**, v. 21, n. 1, 2022.

DAHER, A. *et al*. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of chloroquine and artemisinin-based combination therapy with primaquine. **Malaria journal**, v. 18, n. 1, 2019.

SILVINO, A. C. R. *et al*. Novel insights into Plasmodium vivax therapeutic failure: CYP2D6 activity and time of exposure to malaria modulate the risk of recurrence. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 64, n. 5, 2020.