



BJGH

Brazilian Journal
of Global Health

Revista Brasileira
de Saúde Global

Vacina da malária: um problema global com uma nova aliada

Sílvia Pimenta^{1,2*}, Paulo Sousa²

¹Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Serviço de Saúde Ocupacional.

²Escola Nacional de Saúde Pública. Lisboa, Portugal.

RESUMO

OBJETIVO

A malária permanece atualmente como uma das doenças infecciosas com maior impacto global, apesar dos vários objetivos atingidos na última década com o esforço coletivo de vários países e instituições. Nesta revisão pretendemos conhecer o impacto das medidas tomadas nos últimos anos, assim como os efeitos pela pandemia por COVID-19 e a pesquisa das vacinas contra a malária.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão por meio de estudo exploratório da literatura científica, que teve como fonte artigos científicos e guias técnicos de entidades internacionais.

RESULTADOS

A prevenção e tratamento da malária continuam a ser as medidas mais importantes para diminuir a mortalidade e morbidade associadas a esta doença. A pandemia por COVID-19 veio trazer novos desafios relativamente à distribuição de meios de diagnóstico, prevenção e tratamento mas, simultaneamente, mostrou que com esforço coletivo e organizado se conseguem atingir notáveis avanços. A vacina recomendada recentemente vem traçar um novo rumo da malária, contribuindo potencialmente para a sua erradicação.

CONCLUSÕES

O caminho a percorrer no combate a esta doença avizinha-se ainda longo, mas com a implementação de medidas globalmente, em especial investimento nos países mais pobres, e com as novas ferramentas ao dispor como as vacinas, será possível atingir os objetivos definidos para as próximas décadas.

DESCRITORES

Malária, Tratamento, COVID-19, Vacina, Saúde global.

Autor correspondente:

Sílvia Pimenta.

Médica no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Serviço de Saúde Ocupacional. Escola Nacional de Saúde Pública. Lisboa, Portugal.

E-mail: smjsilva@chlo.min-saude.pt

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0093-7800>.

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2022;2;6;56-60>

INTRODUÇÃO

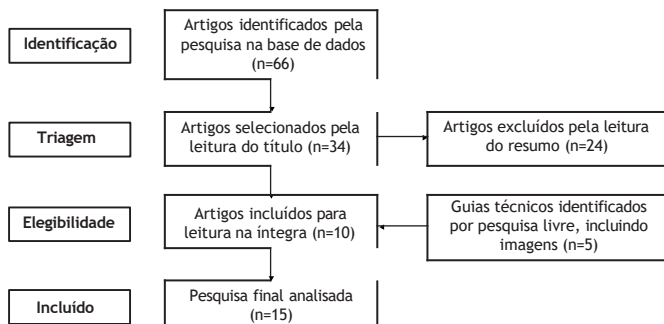
A malária humana é transmitida pela picada de mosquitos *Anopheles* fêmea infectados por parasitas de cinco espécies (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*). Os principais sinais e sintomas incluem febre, calafrios, sudorese, anemia hemolítica e esplenomegalia. O diagnóstico é feito pela identificação do *Plasmodium* spp. em lâmina de sangue periférico e em testes diagnósticos rápidos. O tratamento e a profilaxia dependem das espécies e da sensibilidade aos fármacos, sendo feitos com esquemas de combinação contendo artemisinina, a combinação fixa de atovaquona e proguanil e os esquemas que contêm cloroquina, quinina ou mefloquina¹. Os doentes infectados por *P. vivax* e *P. ovale* também recebem primaquina ou uma dose de tafenoquina para evitar recorrências.

Apesar de todos os esforços feitos nas últimas décadas, a malária continua a ser uma das doenças infecciosas mais mortais em todo o mundo. O dia mundial da malária, comemorado anualmente a 25 de Abril, lembra-nos que esta doença se mantém uma ameaça para a saúde global. O investimento feito nas últimas décadas contribuiu para a diminuição da incidência e mortalidade da doença em muitos países, em alguns até para a sua erradicação. No entanto são necessários ainda muitos esforços futuros para atingir as metas almejadas, e a colaboração contínua em torno de objetivos comuns permanece fundamental.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de estudo exploratório da literatura científica, que teve como fonte artigos científicos pesquisados na base de dados *PUBMED* com as palavras-chave ‘Malaria’, ‘Vaccines’ e ‘COVID-19’, publicados nos últimos cinco anos. Como critérios de inclusão, foram selecionados os estudos publicados até à data da pesquisa, com qualquer desenho metodológico, que abordassem dados que respondessem aos objetivos do estudo. Foram também consultados guias técnicos de entidades internacionais, nomeadamente da Organização Mundial de Saúde. A estratégia utilizada para a escolha dos artigos encontra-se resumida no Fluxograma (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma: Metodologia de seleção dos artigos analisados.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 2019, cerca de 4 mil milhões de pessoas estiveram em risco da doença em 87 países, ocorreram cerca de 229 milhões de casos e 409 milhões de mortes². A maioria dos casos foi reportado em crianças abaixo dos 5 anos (67%) e em mulheres grávidas, especialmente na África Subsariana (94%) e Sudeste Asiático (3%). Em 2020, 55% dos casos ocorreram em 6 países - Nigéria (26,8%), República Democrática do Congo (12,0%), Uganda (5,4%), Moçambique (4,2%), Angola (3,4%) e Burkina Faso (3,4%) - e mais da metade das mortes ocorreram

em 4 países - Nigéria (31,9%), República Democrática do Congo (13,2%), República Unida da Tanzânia (4,1%) e Moçambique (3,8%)³. Na maioria dos países onde a malária é endêmica, a doença afeta predominantemente pessoas desfavorecidas que têm acesso limitado aos cuidados de saúde, com dificuldade em pagar o tratamento necessário. Das mortes por malária, 30% ocorrem em zonas de guerra, instabilidade social e desastres naturais. A malária, é assim, simultaneamente causa e consequência da pobreza e iniquidade existente nestes países.

Em 2015 a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou o *Global technical strategy for malaria 2016-2030*, atualizado em 2021, que estabelece quatro metas até 2030, incluindo a redução da incidência e mortalidade por malária em pelo menos 90% (Figura 2).

Figura 2. Objetivos da Organização Mundial de Saúde até 2030. Fonte: Global technical strategy for malaria 2016-2030, 2021 update. World Health Organization, 2021².

GOALS	MILESTONES		
	2020	2025	2030
1. Reduce malaria mortality rates globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
2. Reduce malaria case incidence globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
3. Eliminate malaria from countries in which malaria was transmitted in 2015	At least 10 countries	At least 20 countries	At least 35 countries
4. Prevent re-establishment of malaria in all countries that are malaria-free	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented

Entre 2000 e 2020, 23 países apresentaram, durante três anos consecutivos, zero casos de malária (casos autóctones, excluindo os importados) sendo que 12 destes foram certificados como livres de malária pela OMS (Argélia, Argentina, Arménia, China, El Salvador, Emirados Árabes Unidos, Marrocos, Paraguai, Quirguistão, Sri Lanka, Turquemenistão e Uzbequistão). Desta forma, a meta para 2020 de eliminação da malária em pelo menos dez países foi alcançada, assim como a meta para evitar o restabelecimento da doença nos países já sem casos de malária (Figura 3). El Salvador foi certificado como país livre de malária em 25 de Fevereiro de 2021, sendo o primeiro país da América Central a atingir este resultado, a China foi certificada em 30 de Junho de 2021, passando extraordinariamente de 30 milhões de casos na década de 1940, para zero casos atualmente³.

Figura 3. Países que eliminaram a malária desde 2000. Estão representados os países que atingiram os zero casos durante três anos consecutivos (a azul), e os países certificados como livres de malária (a verde), com o ano de certificação entre parênteses. Fonte: World malaria report 2021. World Health Organization, 2021³.

2000	Egypt	United Arab Emirates (2007)		
2001				
2002				
2003				
2004	Kazakhstan			
2005				
2006				
2007	Morocco (2010)	Syrian Arab Republic	Turkmenistan (2010)	
2008	Armenia (2011)			
2009				
2010				
2011	Iraq			
2012	Georgia	Turkey		
2013	Argentina (2019)	Kyrgyzstan (2016)	Oman	Uzbekistan (2018)
2014	Paraguay (2018)			
2015	Azerbaijan	Sri Lanka (2016)		
2016	Algeria (2019)			
2017	Tajikistan			
2018				
2019	China (2021)	El Salvador (2021)		
2020	Islamic Republic of Iran	Malaysia		

No entanto as metas de reduzir a incidência e a mortalidade em 40% não foram atingidas, havendo estagnação do progresso.

Mais de metade (46) dos 87 países onde a malária é endêmica estão em vias de atingir a eliminação da transmissão da doença. No entanto, estes países estão, majoritariamente, fora do continente africano e constituem menos de 0,2% de todos os casos de malária globalmente. Nos restantes países, principalmente na África Subsariana, onde ocorrem 94% dos casos e mortes por malária, a redução das taxas de incidência e de mortalidade abrandaram⁴. Vários fatores contribuíram para este abrandamento, como por exemplo o aumento da população na África Subsariana que continua a um elevado ritmo.

O esforço conjunto a partir do final do século XX foi decisivo para os notáveis progressos alcançados na atualidade. Com a crescente cooperação política e científica, houve investimento para a prevenção, por meio da disponibilização de mosquiteiros impregnados com inseticida; para o diagnóstico com utilização dos testes rápidos e para o tratamento com o uso de vários fármacos. O mais recente é a artemisinina, que é utilizada em combinação com outros antimaláricos em áreas onde existe resistência aos fármacos tradicionais. As terapias combinadas com artemisinina são eficazes, mas têm custo mais elevado.

A prevenção e tratamento da malária são atualmente as estratégias mais eficazes para combater a doença e diminuir as suas consequências. A expansão destas estratégias, impulsionada pela *Roll Back Malaria*, tem tido sucesso na redução da incidência e da mortalidade por malária. Também foram criados outros fundos como a “*The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*”, e “*US President’s Malaria Initiative*”. Todos os recursos alocados contribuíram para que nos últimos vinte anos tenham sido evitadas 7,6 milhões de mortes e 1,5 milhões de casos por malária. Em 1 de janeiro de 2016 entrou em vigor a resolução da Organização das Nações Unidas (ONU) intitulada “*Transformar o nosso mundo: Agenda 2030 de Desenvolvimento Sustentável*”, constituída por 17 objetivos (Figura 4), entre os quais a erradicação da pobreza, redução das desigualdades e garantia de acesso a saúde de qualidade, onde também se insere a meta de diminuir a incidência e mortalidade da malária. Trata-se de uma agenda ambiciosa que aborda várias dimensões do desenvolvimento sustentável e que promove a paz, a justiça e instituições eficazes. Estes objetivos têm como base os progressos e lições aprendidas com os 8 Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, estabelecidos entre 2000 e 2015, e são fruto do trabalho conjunto de governos e cidadãos de todo o mundo.

Figura 4. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Fonte:

https://www.undp.org/sustainable-development-goals?utm_source=EN&utm_medium=GSR&utm_content=US_UNDP_PaidSearch_Brand_English&utm_campaign=CENTRAL&c_src=CENTRAL&c_src2=GSR&gclid=Cj0KcQjAgP6PBhdMaRIsAPWMq6lNBUwHLLpgEup_T1GrIGlxYfKJgvlVKxHW8r32E13f87MlhxRE-dEaAkyNEALw_wcB em 07/02/2022.



Em simultâneo com o aumento de investimento global no controle da malária, em muitos dos países endêmicos, também se assistiu a um crescimento econômico e desenvolvimento social, que foram fatores essenciais para diminuir a incidência da doença. Desde 2000 que o PIB dos países da África Subsariana aumentou 4% anualmente e, no mesmo período, o acesso

à eletricidade nestes países também triplicou⁵.

As mudanças climáticas e a urbanização crescente dos últimos anos têm trazido vários desafios aos esforços globais para erradicar a malária. Esta é uma doença sensível ao clima, influenciada por mudanças de temperatura, chuva e umidade. Existe uma preocupação crescente que estas alterações ambientais e demográficas possam alterar a distribuição geográfica da malária e a sua transmissão, expandindo a doença para áreas em que a doença já foi controlada ou para zonas não endêmicas. Não seria algo inédito, visto que também outras doenças mediadas por vetores mudaram a sua distribuição de localizações tropicais para áreas temperadas, devido à contribuição das alterações climáticas. O *Aedes albopictus* causou vários surtos de Chikungunya na Europa⁶ na última década e o *Ixodes ricinus*, que transmite a *Borrelia burgdorferi* (causadora da doença de Lyme), foi encontrada recentemente em maiores altitudes⁷. De forma a evitar a propagação ou o restabelecimento da malária em áreas não endêmicas, é essencial que se mantenha o compromisso político e a vigilância permanente em nível global.

Com a projeção do aumento da população mundial em 2030, maior número de pessoas que vivem em países endêmicos ficarão em risco de ter malária, impondo maior pressão aos sistemas de saúde e nos orçamentos para os programas de combate à doença. É necessário continuar o enorme investimento com a alocação de grandes recursos financeiros nos vários domínios de combate à doença. O controle do vetor continua sendo um componente essencial para o controle e eliminação da malária. O uso de mosquiteiros impregnados com inseticida é uma das medidas preventivas mais importantes mas mesmo assim, se reflete na iniquidade existente, havendo maior utilização dos mosquiteiros em famílias com maior condição econômica⁸. O aumento da resistência do mosquito *Anopheles* aos inseticidas é reconhecido como uma grande ameaça que requer uma resposta urgente e coordenada, sendo também necessário valorizar a qualidade e integridade dos mosquiteiros na avaliação da eficácia desta medida⁹.

Todos os doentes com suspeita de malária devem ter o seu diagnóstico confirmado pelos métodos de deteção parasitária através de microscopia ou testes rápidos de deteção de antígeno. Ao assegurar o diagnóstico de todos os casos suspeitos, reduz-se a utilização das terapias combinadas com uso de artemisinina - o tratamento de primeira linha para doença não complicada - reduzindo desta forma a pressão farmacológica nos parasitas e consequente aquisição de resistência aos antimicrobianos, contribuindo também para um tratamento mais eficaz e dirigido ao parasita em causa. O diagnóstico é igualmente importante para detetar outras doenças febris além da malária, suscetíveis a confusão, como a Doença do Sono (Tripanossomíase Africana). A coexistência destas duas infecções e o seu diagnóstico é fundamental para um correto tratamento e diminuição da mortalidade¹⁰.

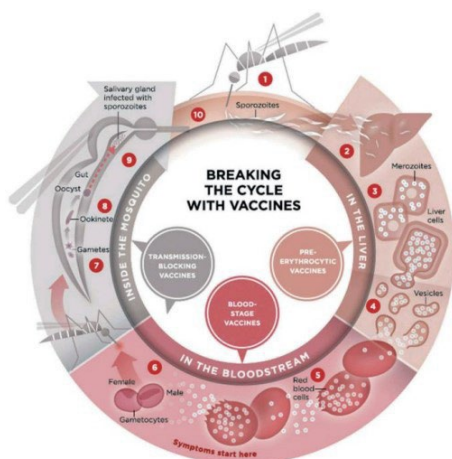
As medidas de farmacovigilância e vigilância da eficácia dos medicamentos antimaláricos são essenciais para detetar efeitos adversos inesperados e eficácia reduzida, de forma a implementar que, em cada país, a combinação mais apropriada de fármacos. Quando o tratamento falha numa taxa superior a 10%, deve haver uma mudança na política nacional de tratamento antimalárico¹¹. Por enquanto, as medicações combinadas com base na artemisinina permanecem altamente eficazes, tendo em conta a eficácia aos outros medicamentos da combinação. No entanto é necessária precaução pois o aparecimento de resistência à artemisinina também aumenta o risco da resistência se espalhar aos outros medicamentos da combinação. A proteção da eficácia das terapias combinadas à base de artemisinina e o desenvolvimento de novas combinações não baseadas em artemisinina deve ser uma prioridade máxima tanto para os países onde a malária é endêmica como para

a comunidade global. Nos países e áreas em que a artemisinina e as combinações com artemisinina continuam a ser eficazes, é necessário promover o uso de medicamentos recomendados e estender todas as intervenções contra a malária incluindo o controle de vetores. Nos países onde é reportada a resistência à artemisinina é urgente intensificar o controle da doença, de forma a impedir a propagação da resistência.

A pandemia por COVID-19 fez ressurgir a importância das doenças infecciosas e do seu enorme impacto econômico, de saúde e social. Devido às restrições impostas e aos confinamentos, o acesso a meios de prevenção, diagnóstico e tratamento da malária foi afetado, contribuindo para um aumento de 14 milhões de casos e 69000 mortes³. As semelhanças entre a malária e COVID-19 na apresentação clínica, com sintomas como febre, dificuldade respiratória, cansaço e cefaleia podem levar a um diagnóstico errado, ou até mesmo a não considerar a possibilidade de coinfeção¹². No entanto a pandemia também trouxe uma colaboração global sem precedentes, tornando possível estudar em tempo recorde várias vacinas para combater o SARS-CoV-2. A internacionalização das empresas farmacêuticas forneceu a capacidade de as enviar para partes remotas do mundo, ainda que havendo enorme disparidade de acesso entre países pobres e ricos. Com o surgimento das vacinas tornou-se ainda mais evidente a iniquidade entre os diversos países, sendo necessário um esforço coletivo e global para uma distribuição das vacinas onde ainda não foram administradas.

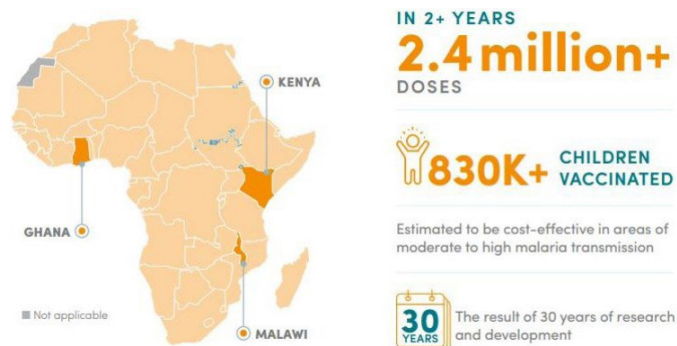
A procura por uma vacina eficaz contra a malária começou há mais de um século. O aumento da resistência aos fármacos antimaláricos, veio destacar a necessidade de adotar outras estratégias para a redução da incidência e mortalidade da doença. A vacina RTS,S/AS01 (*Mosquirix*TM) confere proteção parcial contra a malária, prevenindo 4 em cada 10 casos e 3 em cada 10 situações graves de doença em crianças de idade superior a cinco meses. A vacina foi criada em 1987 como parte de uma colaboração entre a GlaxoSmithKline (GSK) e o *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR), e assim denominada pois foi projetada usando genes de repetição ('R') e o epítipo da célula T ('T') da proteína pré-eritrocitária do circunsporozoíto do *P. falciparum*, ao qual juntaram um antígeno de superfície viral ('S') do vírus da Hepatite B, um HBsAg adicional (o 'S' adicional) e um adjuvante químico (AS01) para aumentar a resposta imunitária¹³. O *P. falciparum* apresenta maior relação com o aumento de mortalidade e morbidade, em relação as outras espécies, além de ser a espécie mais prevalente na África Subsaariana. Como tal, tem sido o principal foco de pesquisa para o desenvolvimento de vacinas. A RTS,S atua no estágio pré-eritrocitário, impedindo a infecção eritrocitária e o consequente desenvolvimento da malária clínica (Figura 5).

Figura 5. Ciclo de vida do parasita da malária. Fonte: PATH malaria vaccine initiative. <http://www.malaria-vaccine.org/malaria-and-vaccines/vaccine-development/life-cycle-malaria-parasite>¹⁴.



Foi introduzida, como parte de um grande estudo iniciado em 2019 em Gana, Quênia e Malawi; mostrou elevado perfil de segurança nas crianças que receberam as mais de 2,4 milhões de doses administradas (Figura 6).

Figura 6. Principais resultados do estudo piloto da vacina RTS,S. Fonte: The RTS,S malaria vaccine. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/multi-media/details/the-rt-s-malaria-vaccinev2>¹⁵).



Em Outubro de 2021, após a avaliação da SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*) e da MPAG (*Malaria Policy Advisory Group*), a vacina foi recomendada pela Organização Mundial da Saúde para prevenção do *P. falciparum* em crianças que vivem em regiões com transmissão moderada a alta (conforme definido pela OMS). Este é um marco histórico visto que é a primeira vacina contra a malária a ser recomendada, uma medida de saúde pública que irá certamente ajudar a combater a doença, diminuindo milhares de casos e de mortes. Em Dezembro de 2021, a GAVI (*Global Alliance for Vaccines and Immunizations*) aprovou investimento inicial de 155,7 milhões de dólares para apoiar a introdução, aquisição e entrega da vacina para os países elegíveis na África Subsaariana.

Existem também outras vacinas em estudo que são candidatas a recomendação nos próximos anos, e a BioNTech anunciou recentemente a sua intenção de desenvolver uma vacina contra a malária utilizando a técnica de mRNA. O objetivo é que nos próximos anos a vacina constitua uma ferramenta de forma a permitir a erradicação desta doença, conferindo imunidade robusta e duradoura.

CONCLUSÃO

A pandemia por COVID-19 mostrou o que é alcançável, com esforços colaborativos, determinados e globais; destacando a importância de enfrentar os determinantes mais amplos de uma doença. Novas ferramentas no combate à malária, como o uso de vacinas, podem constituir uma reviravolta nas estratégias, exigindo esforço coletivo baseado na evidência científica e na experiência acumulada ao longo das últimas décadas. O mesmo compromisso aplicado nesta pandemia deve ser usado, agora, para erradicar uma antiga doença endêmica, não apenas para salvar vidas, mas também contribuir para um mundo mais saudável e justo para todos.

REFERÊNCIAS

1. Phillips M, Burrows J, Manyando C. et al. Malaria. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17050 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.50>
2. Global technical strategy for malaria 2016-2030, 2021 update. World Health Organization, 2021.
3. World malaria report 2021. World Health Organization, 2021.
4. Alonso P. Malaria: a problem to be solved and a time to

- be bold. *Nat Med* 27, 1506-1509 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01492-6>
5. United Nations. <https://population.un.org/wpp/> (2019).
 6. Amraoui F, Failloux A. Chikungunya: an unexpected emergence in Europe. *Curr Opin Virol*. 2016 Dec; 21:146-150. doi: 10.1016/j.coviro.2016.09.014. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27771517.
 7. De Pelsmaeker N, Korslund L. and Steifetten Ø. High-elevation occurrence of two tick species, *Ixodes ricinus* and *I. trianguliceps*, at their northern distribution range. *Parasit Vectors* 14, 161 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04604-w>
 8. Bawuah A, Ampaw S. Ownership and use of insecticide-treated nets under Ghana's National Malaria Control Program: What are the correlates? *Trop Med Int Health*. 2021 Dec;26(12):1593-1608. doi: 10.1111/tmi.13689. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34637176.
 9. Lindsay S, Thomas M, Kleinschmidt I. Threats to the effectiveness of insecticide-treated bednets for malaria control: thinking beyond insecticide resistance. *Lancet Glob Health*. 2021 Sep;9(9):e1325-e1331. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00216-3. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34216565.
 10. Kotepui K, Masangkay FR, Milanez G. et al. Prevalence and outcomes of malaria as co-infection among patients with human African trypanosomiasis: a systematic review and meta-analysis: *Sci Rep*. 2021 doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03295-8>
 11. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization; 2009.
 12. Hussein M, Albashir A, Elawad O. et al. Malaria and COVID-19: unmasking their ties. *Malar J* 19, 457 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03541-w>
 13. Laurens M. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(3):480-489. doi:10.1080/21645515.2019.1669415
 14. PATH malaria vaccine initiative. <http://www.malaria-vaccine.org/malaria-and-vaccines/vaccinedevelopment/life-cycle-malaria-parasite>
 15. The RTS,S malaria vaccine. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/multi-media/details/the-rts-s-malaria-vaccinev2>).