



malaria consortium

disease control, better health

future health

Vacinas: Combater as doenças mais letais do mundo, uma injeção de cada vez

Contexto

As doenças infecciosas são a principal causa de morte a nível mundial nas crianças com menos de cinco anos; anualmente, são responsáveis por quase metade de todas as mortes infantis.^[1] A vacinação contra estas doenças é um dos meios mais eficazes para impedir a sua propagação e gravidade e, assim, salvar vidas; calcula-se que evitem 2–3 milhões de mortes todos os anos.^[2] As vacinas também conferem a “imunidade de grupo” e benefícios socioeconómicos como poupanças directas em termos de despesas médicas, maior sucesso escolar e maior produtividade económica.^[3,4]

Apesar de ser uma das intervenções de saúde com uma melhor relação custo/benefício e ser relativamente fácil de implementar,^[2] a adopção de vacinas essenciais estagnou e, todos os anos, ainda ocorrem cerca de 1,5 milhões de mortes que poderiam ser evitáveis por vacinação — devido ao sarampo, tétano neonatal,

tosse convulsa, *haemophilus influenzae* B, diarreia por rotavírus e doença pneumocócica.^[5] Os obstáculos do lado da oferta e da procura incluem, entre outros: baixo nível de sensibilização para o valor das vacinas; normas sociais/religiosas proibitivas; hesitação relacionada com a segurança das vacinas; dificuldades de acesso aos prestadores de cuidados de saúde; acessibilidade económica para os governos; e insuficiente investimento interno em programas nacionais de vacinação.^[6]

Embora existam vacinas para a maioria das doenças potencialmente fatais, presentemente não existe uma vacina comercialmente disponível para a malária, uma doença que causa 405.000 mortes todos os anos.^[7] Tal vacina poderia complementar o actual pacote de ferramentas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento para reduzir o fardo global da malária e, por conseguinte, contribuir para a concretização da meta de eliminação da malária até 2030.

Desenvolvimento de uma vacina para a malária

Hoje em dia, todas as vacinas utilizadas protegem as pessoas de doenças virais ou bacterianas. Como a malária é causada por um parasita, uma vacina para a malária seria uma das primeiras a proteger contra uma doença parasítica no ser humano.

Contudo, o complexo ciclo de vida dos parasitas da malária (ver Figura 1), associado a um conhecimento limitado da resposta imunitária à infecção da malária (que varia em função da população e do grupo etário), tornou incrivelmente difícil o desenvolvimento de uma vacina.^[8] Não só existem milhares de potenciais antígenos, como também a exposição aos parasitas da malária não confere protecção vitalícia.

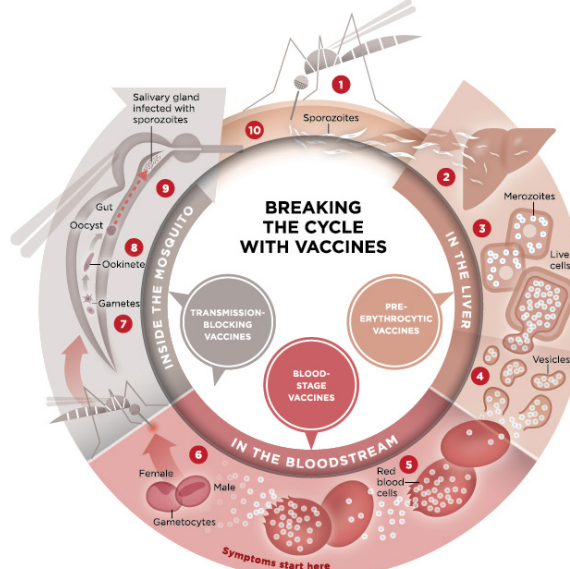
Apesar destes obstáculos, a procura de uma vacina — especialmente uma que contenha anticorpos que possam atacar o parasita da malária em várias fases do respectivo ciclo de vida* — continua a ser uma prioridade principal. A candidata mais avançada, a RTS,S/AS01, foca-se no estado pré-eritrocítico do parasita *Plasmodium falciparum*, a espécie responsável pela maior parte das mortes por malária.^[9]

Desenvolvida através de uma parceria entre a GlaxoSmithKline e a Iniciativa PATH por uma Vacina, com financiamento da Fundação Bill e Melinda Gates e outros, a RTS,S foi submetida a um ensaio clínico de fase III, durante cinco anos (2009–2014), em sete países da África Subsariana. Envolvendo cerca de 15.000 jovens crianças (administração da primeira dose entre 5–17 meses) e bebés (administração da primeira dose 6–12 semanas), o ensaio teve como objetivo, por um lado, determinar a eficácia da vacina em grande escala e em contextos de transmissão da malária e, por outro, coligir dados sobre a segurança, os efeitos secundários e o potencial valor acrescentado de uma quarta dose de reforço.

Os resultados publicados em abril de 2015 foram auspiciosos e mostraram que a RTS,S preveniu um número significativo de casos de malária clínica ao longo de um período de 3–4 anos.^[9] A sua eficácia foi de 26 e 18 por cento nas crianças e bebés respectivamente, com o programa de três doses da vacina, e 39 e 27 por cento nas crianças e nos bebés respectivamente com a quarta dose de reforço — o que indica que a eficácia desta é modesta e de curta duração. A eficácia da vacina poderá ter sido menor em bebés devido ao facto de ter sido administrada ao mesmo tempo de outras vacinas de rotina ou porque a presença da imunidade passiva dos anticorpos passou através da placenta da mãe.^[10] Nota-se pela positiva ainda o facto de a vacina ter reduzido os casos de malária grave, anemia grave e hospitalizações devido à malária em crianças mais velhas. Contudo, a vacina parece estar associada a um maior risco de meningite, malária cerebral e mortalidade feminina.^[9]

Em julho de 2015, a Agência Europeia do Medicamento endossou oficialmente o uso da vacina em crianças com seis semanas a 17 meses de idade e em outubro de 2015, o Grupo Consultivo Estratégico de Peritos em Vacinação e o Comité Consultivo para as Políticas da Malária da Organização

Figura 1: Ciclo de vida do parasita da malária



Créditos: Iniciativa PATH por uma vacina.^[11]

Mundial de Saúde (OMS) recomendaram em conjunto uma implementação piloto na África Subsariana.

Depois, em junho de 2016, um estudo de follow-up a sete anos no Quênia (n= 447) mostrou que embora um programa de três doses da RTS,S protegesse inicialmente contra a malária clínica no primeiro ano após a vacinação, a eficácia foi diminuindo ao longo do tempo e situou-se apenas em 3,6 por cento no sétimo ano.^[12] Também encontrou provas da existência de um “efeito ricochete”, mediante o qual as crianças que vivem em áreas com uma elevada transmissão podem estar mais susceptíveis à malária à medida que a eficácia da vacina diminui porque não desenvolveram a imunidade natural através da exposição ao parasita. Porém, este estudo não investigou o impacto da quarta dose de reforço.

Mais tarde nesse mesmo ano, em novembro de 2016, a OMS anunciou que iria coordenar um piloto — o Programa de Implementação da Vacina para a Malária (MVIP) — no Quênia, Gana e Malawi. Lançado em abril de 2019, este ensaio procura: avaliar a viabilidade da administração de quatro doses de RTS,S; medir o papel potencial da vacina na redução da mortalidade infantil; e avaliar a sua segurança no contexto de uma utilização sistemática. O piloto dirigido pelos países visa vacinar 360.000 crianças com RTS,S todos os anos — administrada através dos programas nacionais de vacinação — e deverá estar concluído em 2023/4. Será complementado por uma série de estudos de fase IV realizados pela GlaxoSmithKline que têm como objectivo recolher mais dados sobre a eficácia da vacina e eventuais efeitos secundários associados a uma utilização sistemática.^[10]

Além da RTS,S, actualmente existem mais de 20 projectos de vacinas para a malária na fase de ensaio clínico, seguindo as prioridades estabelecidas no Malaria Vaccine Technology Roadmap. Até 2030, o objectivo é ter vacinas autorizadas para o *P. falciparum* e o *P. vivax* que protegem os grupos em risco da malária clínica e reduzem a transmissão do parasita.^[13]

* As vacinas pré-eritrocíticas previnem a infecção, as vacinas destinadas ao estado sanguíneo limitam a infecção assim reduzindo a gravidade da doença, e as vacinas que bloqueiam a transmissão interrompem a propagação da infecção.

Uma candidata a vacina particularmente promissora que também se foca no estado pré-eritrocítico do parasita *P. falciparum*, a PfSPZ da Sanaria, demonstrou ser segura, bem tolerada e proteger contra a malária quando administrada por via intravenosa a crianças e adultos em África (Guiné Equatorial, Gabão, Quênia, Mali e Tanzânia), Europa (Alemanha e Espanha) e os Estados Unidos.^[14] Um ensaio de fase III que procura fornecer dados sobre a eficácia e a segurança necessários para a aprovação regulamentar — envolvendo cerca de 2.100 crianças entre os 2–50 anos de idade — deverá começar no início de 2020 em Bioko, uma ilha ao largo da Guiné Equatorial.

Outra candidata a vacina é a MultiMalVax que, tal como o nome sugere, ataca ao mesmo tempo vários estados do ciclo de vida do parasita *P. falciparum*.

A nossa posição

Como somos uma importante organização técnica especialista na prevenção, no controlo e no tratamento da malária e outras doenças infecciosas, reconhecemos plenamente o imenso valor da vacinação para controlar e eliminar algumas das doenças mais letais do mundo. Para preservar a saúde da população mundial e salvar vidas, acreditamos que é crucial que a comunidade global continue a apoiar e investir no desenvolvimento de vacinas.

- **Saudamos os esforços de desenvolvimento de uma vacina eficaz para a malária**, que constituiria uma importante ferramenta adicional para o controlo e a eliminação desta doença. Acreditamos que tal é crucial tendo em conta a crescente resistência aos insecticidas e medicamentos contra a malária. Reconhecemos igualmente que qualquer vacina para a malária deve complementar — ao invés de substituir — o pacote actualmente recomendado pela OMS de ferramentas de prevenção, diagnóstico e tratamento.
- Somos da opinião de que o progresso registado até ao momento tem sido positivo e **aguardamos com**

expectativa os resultados do ensaio MVIP e dos estudos de fase IV liderados pela GlaxoSmithKline.

Estes irão fornecer os tão necessários dados relativos à segurança e irão orientar as políticas e recomendações sobre a utilização ideal da vacina RTS,S.

- Embora o roteiro Malaria Vaccine Technology Roadmap tenha tido um valor inestimável ao incentivar a concentração dos investimentos nas opções com maiores perspectivas de sucesso, **instamos a comunidade científica a continuar a promover o desenvolvimento de vacinas para outras espécies do parasita da malária**, como o *P. vivax*. Acreditamos igualmente que é fundamental que os recursos necessários para aumentar as medidas existentes de controlo da malária — que já demonstraram ser eficazes — não sejam desviados para atender à investigação adicional descrita no roteiro.
- **Acreditamos que os obstáculos práticos à introdução de vacinas e outras iniciativas de prevenção da malária em comunidades remotas e de difícil acesso são consideráveis mas não intransponíveis**, e exigem uma forte parceria entre os governos nacionais, as organizações não governamentais, os doadores e outras agências, bem como uma atenção especial às perspectivas dos cuidadores. Serão necessários mais estudos sobre a aceitabilidade e viabilidade operacional da implementação da RTS,S ou de outras candidatas a vacina da malária em larga escala. Estes estudos devem ter em consideração, designadamente: questões relacionadas com a distribuição (p. ex. cadeias de frio), a possível co-administração com outras intervenções essenciais (p. ex. programas nacionais de vacinação, a prevenção química sazonal da malária, etc.), mensagens que promovam a adesão apesar da eficácia relativamente modesta da vacina e a imunidade de pouca duração, e a acessibilidade em termos económicos para pessoas e governos de países de baixo e médio rendimento.

Referências

1. Dadonaite B. What are children dying from and what can we do about it? 2019 [agosto 9; citada a 2 abril 2020]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/what-are-children-dying-from-and-what-can-we-do-about-it>.
2. OMS. Immunization. [sem data; citada a 31 março 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/topics/immunization/en/>.
3. GAVI. Value of vaccination. 2020. [sem data; citado a 31 março 2020]. Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/value-vaccination>.
4. GAVI. Cost effective. 2020. [sem data; citado a 31 março 2020]. Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/value-vaccination/cost-effective>.
5. OMS. Together we can close the immunization gap. 2015. [22 abril; citada a 31 março 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/mediacentre/commentaries/vaccine-preventable-diseases/en/>.
6. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. The Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Review and lessons learned. Genebra: OMS; 2019. Relatório da OMS WHO/IVB/19.07.
7. OMS. World malaria report 2019. Genebra: OMS; 2019.
8. PATH Malaria Vaccine Initiative. Vaccine development. 2020. [sem data; citada a 31 março 2020]. Disponível em: <https://www.malariavaccine.org/malaria-and-vaccines/vaccine-development>.
9. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: Final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. The Lancet, 2015; 386(9988): 31-45.
10. OMS. Q&A on the malaria vaccine implementation programme (MVIP). 2020. [março; citada a 2 abril 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/en/>.
11. PATH Malaria Vaccine Initiative. Life cycle of the malaria parasite. 2020. [sem data; citado a 31 março 2020]. Disponível em: <https://www.malariavaccine.org/malaria-and-vaccines/vaccine-development/life-cycle-malaria-parasite>.
12. Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Leach A, Lievens M, Kaslow DC, Njuguna P, Marsh K, Bejon P. Seven-year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children. New England Journal of Medicine, 2016; 374(26): 2519–29.
13. Malaria Vaccine Funders Group. Malaria Vaccine Technology Roadmap. Malaria Vaccine Funders Group; 2013.
14. Molina-Franky J, Cuy-Chaparro L, Camargo A, Reyes C, Gómez M, Salamanca DR, Patarroyo MA, Patarroyo ME. Plasmodium falciparum pre-erythrocytic stage vaccine development. Malaria Journal, 2020; 19(1): 56.

© Malaria Consortium / Abril 2020


Se não for indicado o contrário, esta publicação pode ser reproduzida total ou parcial para fins educacionais ou sem fins lucrativos, sem a permissão do detentor dos direitos autorais. Reconheça claramente a fonte e envie uma cópia ou link do material reimpresso para a Malaria Consortium. Nenhuma imagem desta publicação pode ser usada sem a permissão prévia da Malaria Consortium.

Instituição de beneficência registada no Reino Unido: 1099776

Contacto: info@malariaconsortium.org



 [FightingMalaria](#)

 [MalariaConsortium](#)

www.malariaconsortium.org