

IMUNIZAÇÃO CONTRA MALÁRIA: PERSPECTIVAS E DESAFIOS

Daniel Alexandre Lima Cavalcante Correio¹

CORREIO, D. A. L. C. Imunização contra malária: perspectivas e desafios. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 25, n. 1, p. 53-59, jan./abr. 2021.

RESUMO: O referido trabalho tem como objetivo analisar e avaliar a atual conjuntura das pesquisas científicas na busca da imunização eficaz contra a malária, destacando os principais mecanismos imunológicos e moleculares subjacentes à referida proteção, bem como, as perspectivas a curto e médio prazo. O presente estudo de revisão selecionou pesquisas nas bases de dados da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science e Scopus. Foram combinados os termos *Malaria*, *Immunization*, *Vaccine* and *Epidemiology*, com seus sinônimos remissivos e outros descritores associados, no período compreendido entre janeiro e julho de 2019.

Como fator preponderante dos critérios de inclusão, foram selecionadas revisões sistemáticas com ou sem metanálise, publicadas nos últimos 5 anos, que discorressem detalhadamente sobre o tema, ou que apresentassem informações estatísticas ou históricas relevantes, relacionada ao tema. Como critérios de exclusão foram considerados: materiais literários e científicos, anteriores ao período de 2014 e que não apresentassem informações estatísticas ou histórica relevantes ao tema, ou que, não se adequassem à temática da pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a análise e seleção dos artigos. Dos 451 artigos identificados, 44 foram selecionados. As informações extraídas dos referidos trabalhos convergem no sentido de que a erradicação da malária é uma tarefa demasiadamente complexa, a qual não será alcançada com as vacinas atuais, havendo necessidade do desenvolvimento de ferramentas imunizadoras de maior eficácia. Apesar dos esforços, atualmente ainda não existe uma vacina eficaz na prevenção da infecção, mas vários estudos se encontram em andamento nessa vertente, tornando promissor o surgimento de uma vacina eficaz contra o parasita.

PALAVRAS-CHAVE: Malária. Imunização. Vacina. Epidemiologia.

MALARIA IMMUNIZATION: PROSPECTS AND CHALLENGES

ABSTRACT: This study aims at analyzing and evaluating the current status of scientific research in the search for effective immunization against malaria, highlighting the key immunological and molecular mechanisms of such protection and the short- and medium-term perspectives. The search and selection of studies took place in the databases of the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline); National Library of Medicine (Pubmed); Scientific Electronic Library Online (SciELO); Web of Science; and Scopus. The terms *Malaria*, *Immunization*, *Vaccine*, and *Epidemiology* were used, with their corresponding cross-referenced synonyms and other associated descriptors, including the period from January to July 2019. As a main factor in the inclusion criteria, systematic reviews with or without meta-analysis published in the last 5 years, presenting a detailed discourse about the topic, or relevant statistical or historical information related to the topic were selected. The following exclusion criteria were considered: literary and scientific materials, prior to 2014, and without statistical or historical information relevant to the theme, or which did not fit the research theme. After applying the inclusion and exclusion criteria, the articles were analyzed and selected. From a total of 451 identified articles, 44 were selected. The information extracted from the referred studies converge in the sense that malaria eradication is an overly complex task, which will not be achieved with the current vaccines, requiring the development of more effective immunizing tools. Despite all the efforts, there is no effective vaccine for preventing infection yet, but several studies are being developed in this area, making the emergence of an effective vaccine against the disease promising.

KEYWORDS: Malaria. Immunization. Vaccine. Epidemiology.

Introdução

A malária consiste em uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo transmitida para humanos, pela picada do mosquito fêmea infectado, pertencente ao gênero *Anopheles*. Sua existência é conhecida desde os primórdios da humanidade. Teve origem no continente africano, no período pré-histórico, posteriormente atingindo a Europa e Ásia com o advento da migração humana (PIPERAKI, CRAVIOTO, 2009; LOY *et al.*, 2017).

No ano de 1955, a Organização Mundial da Saúde (OMS) juntamente com a Assembléia Mundial de Saúde, na busca pelo combate a malária, criaram a Campanha Mundial de Erradicação da Malária, com o objetivo de eliminar a doença, até o final da década de 70. Essa campanha atingiu parcialmente seu objetivo, evitando a infecção em 53% da população que residia em áreas endêmicas. Contudo, em meados da década de 80, as crises econômicas mundiais, o aumento nos valores dos inseticidas, a significativa e nova resistência do mosquito *Anopheles* spp. a esses inseticidas, bem como a resistência do parasita *Plasmodium* spp. aos

fármacos da época, e a estagnação do programa de controle em países subdesenvolvidos, dificultou o controle do vetor, fazendo com que a estratégia mundial de programas de saúde mudasse seus objetivos, não mais buscando a erradicação, mas, sim, o controle da morbimortalidade (TANNER *et al.*, 2015 ; LOY *et al.*, 2017; WHO, 2018).

Segundo relatórios mais recentes da OMS, sabe-se que 91 países são considerados endêmicos para malária. Desses, 45 estão localizados na África, continente o qual concentra a maior parte dos casos. Somente no ano de 2017, foram registrados 405 mil óbitos ocasionados pela malária no referido continente, representando 93% dos casos mundiais. Ainda no referido ano foram registrados 219 milhões de novos casos no planeta, dentre os quais 92% (200 milhões) ocorreram no continente africano (LOY *et al.*, 2017).

A infecção se apresenta endêmica na totalidade das áreas subtropicais e tropicais do planeta, onde disseminou-se de forma descontrolada. A malária representa um complexo problema epidemiológico, sendo responsável por inúmeras causas de morbimortalidade. Até o momento, são reconhecidas cinco espécies infectivas aos seres humanos, como *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium falciparum*

DOI: 10.25110/arqsaude.v25i1.2021.7689

¹Especialista em Imunologia e Microbiologia/ Especialista em Farmacologia e Interações Medicamentosas.E-mail: ten2487@yahoo.com.br

(*P. falciparum*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) e *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*). Dentre estas, *P. falciparum* possui maior capacidade de infectar um indivíduo, causando sinais clínicos mais severos, tais como, alteração do estado de consciência, dispnéia, convulsões, hipotensão arterial e hemorragias. Porém há registros, mesmo que menos frequentes, sobre complicações e óbitos envolvendo infecções por *P. knowlesi* e *P. vivax* (GELETA; KETEMA, 2016; WASSMER; GRAU, 2017).

Diversas tentativas notáveis têm sido realizadas com o intuito de erradicar por completo o parasita causador da doença. Existem várias vacinas em fase de ensaio clínico, destinadas a proporcionar uma defesa imunológica contra a doença. Entretanto até o presente momento, nenhuma das candidatas desenvolvidas demonstraram benefícios duradouros em níveis populacionais. Atualmente os estudos mais avançados estão voltados para a imunização infantil, em ensaios clínicos de fase III (HEALER *et al.*, 2017; ASHLEY; PHYO; WOODROW, 2018).

Avanços no tratamento, na profilaxia e no controle da malária nos diferentes continentes têm sido bastante expressivos, mas ainda insuficientes para alterar significativamente o atual panorama da doença. A imunização contra a malária se torna cada vez mais essencial. Infelizmente a natureza extremamente polimórfica de muitas das proteínas do protozário representa um desafio significativo para a criação de uma eventual vacina (HEALER *et al.*, 2017; ASHLEY; PHYO; WOODROW, 2018). Desse modo, a referida pesquisa buscou analisar os avanços, dificuldades e perspectivas inerentes às principais pesquisas relativas a imunização contra os diversos tipos de antígenos do protozário, destacando os mecanismos imunológicos e moleculares primordiais na busca pela proteção eficaz.

O objetivo primário deste estudo, realizado no formato de *Overview* de revisões sistemáticas, foi analisar a atual conjuntura acerca das principais pesquisas científicas da atualidade relativas a imunização contra a malária.

Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica por via eletrônica durante o período de janeiro a julho de 2019 nas bases de dados da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Web of Science. Seguindo os critérios de inclusão foram selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos, que discorressem detalhadamente sobre o tema, ou que apresentassem informação estatística ou histórica relevante e relacionada ao tema.

Como critérios de exclusão foram considerados materiais literários e científicos anteriores ao período de 2014 e que não apresentassem informações estatísticas ou históricas relevantes ao tema, ou que, não se adequassem à temática da pesquisa. Foram utilizados os termos Malária, Imunização, Vacina e Epidemiologia. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a análise e seleção dos artigos. (Figura 1).

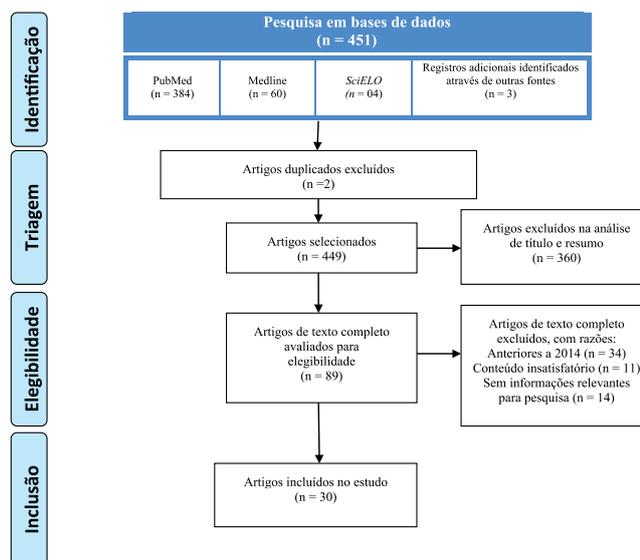


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos. Adaptado do PRISMA statement

Resultados e Discussão

Mecanismos fisiopatológicos da malária como alvos para vacinas

Múltiplos fatores têm dificultado o desenvolvimento de pesquisa na busca pela imunização contra a malária. Dentre esses, a incapacidade de manter o parasita em cultura contínua, *in vitro*, tem dificultado as investigações clínicas. Dessa forma são necessários mais investimentos e grandes esforços principalmente em áreas endêmicas (HEALER *et al.*, 2017).

A infecção no ser humano tem início após a inoculação de esporozoítos em tecido subcutâneo, durante o repasto sanguíneo, transferidos das glândulas salivares de mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*. Após a inoculação, os esporozoítos divergem para múltiplos destinos (YAM; PREISER, 2017). Caso alcancem o sistema linfático, os esporozoítos não realizam desenvolvimento posterior, entretanto, podem induzir uma resposta imune celular no hospedeiro. Os anticorpos desempenham um importante papel na proteção, desempenhando diversos mecanismos, tais como bloqueio dos parasitas intra-eritrocitários, inibição da invasão do parasita e inibição mediada pelas células mononucleares. Além disso, tais anticorpos podem neutralizar o efeito citotóxico associado com a ruptura dos esquizontes que conduzem ao quadro sintomático mais comum (calafrio e febre) (COWAMAN *et al.*, 2016).

Caso atinjam os vasos sanguíneos, os esporozoítos são fagocitados pelas células de Kupffer e movimentam-se através dos hepatócitos até neles se instalarem. Na interior das células hepáticas, inicia-se uma atividade de divisão nuclear a qual é produzida uma célula multinucleada, o esquizonte. Dentre 8 a 15 dias, o hepatócito parasitado sofre uma lise, dessa forma, liberando milhares de merozoítos os que se desenvolveram no interior do esquizonte e, assim, completando o ciclo de reprodução assexuada, a esquizogonia hepática (MEIBALAN; MARTI, 2017; BELACHEW, 2018).

Uma vacina pré-eritrocítica seria uma solução para impedir uma possível entrada dos esporozoítos nos hepatócitos

e, conseqüentemente, impedir o seu desenvolvimento em esquizontes. Embora até o momento múltiplos antígenos do parasita, candidatos a comporem uma vacina, estejam em testes, somente dois antígenos de esporozoítos foram identificados, SSP2/TRAP e CSP (DOBAÑO *et al.*, 2019).

Em uma próxima etapa, os merozoítos são liberados nos sinusóides hepáticos no interior de merossomos, pequenas vesículas formadas pela membrana do hepatócito as quais reduzem a probabilidade dos merozoítos serem identificados e eliminados pelas células de Küpffer. Alguns esporozoítos das espécies *P. vivax* e *P. ovale* desenvolvem hipnozoítos, formas dormentes intra-hepáticas que, quando reativadas meses após a infecção primária, sofrem processo de esquizogonia, originado as recaídas tardias típicas dessas variações do parasita (YAM; PREISER, 2017; CORTÉS; DEITSCH, 2017).

No interior dos eritrócitos infectados localizam-se os trofozoítos. No interior das hemácias ocorre nova esquizogonia, gerando os esquizontes eritrocitários maduros com 6 a 32 núcleos. Cada um deles originará um merozoíto ao final do processo. Os merozoítos são, então, liberados na corrente sanguínea após o rompimento da célula hospedeira, coincidindo temporalmente com os picos febris periódicos característicos da doença. O intervalo temporal existente entre os picos febris ocasionados pela malária corresponde à duração da esquizogonia sanguínea relativa a cada espécie. Ao invadirem novos eritrócitos, os merozoítos podem transformar-se em trofozoítos e esquizontes, ou diferenciar-se em formas de reprodução sexuada, os gametócitos, infectantes para os mosquitos (COWAMAN *et al.*, 2016; MEIBALAN; MARTI, 2017).

A fase eritrocítica é um momento crítico no ciclo biológico do parasita, as proteínas que participam deste evento são importantes candidatas para o desenvolvimento de uma vacina. Entre as proteínas merozoítas que possuem função biológica ligada à invasão dos reticulócitos/eritrócitos estão: Antígeno 1 de Membrana Apical (AMA-1) e Proteína 1 da Superfície do Merozoíto (MSP-1) (COELHO *et al.*, 2017; KUNA; GAJEWSKI, 2019).

No próximo estágio os gametócitos obtidos no decurso do processo de repasto sanguíneo, não são

digeridos no estômago do mosquito *Anopheles*. Em pouco tempo (minutos), o gametócito masculino inicia a fase de exflagelação, gerando 7 a 8 gametas masculinos, os microgametas, na medida em que os gametócitos femininos tornam-se macrogametas (MEIBALAN; MARTI, 2017).

Após poucas horas, o zigoto, formado pela fusão entre os microgametas e macrogametas, converte-se em um estágio móvel, o oocineto. Esse, ao penetrar através da parede estomacal do mosquito *Anopheles*, transforma-se em oocisto, uma estrutura esférica com capacidade de se alojar entre o epitélio e a membrana basal, região essa que posteriormente se formam os esporozoítos. Após, rompe-se o oocisto e milhares de esporozoítos migram para as glândulas salivares dos mosquitos. Dessa forma, no próximo repasto sanguíneo, uma grande quantidade de esporozoítos será inoculada no novo hospedeiro, finalizando o ciclo infeccioso da malária. Os demais não inoculados, permanecerão alojados nas glândulas salivares e poderão ser inoculados em repastos sanguíneos subsequentes (COWAMAN *et al.*, 2016; BELACHEW, 2018).

Avanços no desenvolvimento de vacinas contra a malária

Com o advento das vacinas tornou-se possível estimular uma reação controlada do sistema imunológico frente a certos tipos de antígenos, gerando uma proteção parcial ou total contra doenças classificadas como imunopreveníveis. Tal resposta abrange não apenas os linfócitos B responsáveis pela produção de anticorpos, mas também imunidade celular, mediada pelos linfócitos T. (DIALLO *et al.*, 2019).

Atualmente, as pesquisas em curso para o desenvolvimento e uso de vacinas contra a malária possuem como alvo os três estágios cíclicos do desenvolvimento do parasita, atuando nas formas pré-eritrocitárias tem-se as vacinas bloqueadoras da infecção que afetam os esporozoítos e/ou formas intra-hepáticas, interferindo assim nas formas assexuadas eritrocitárias, as vacinas modificadoras da doença que atingem os merozoítos, e por fim, as bloqueadoras da transmissão, impedido a infecção inicial do protozoário (Tabela 1) (COELHO *et al.*, 2017).

Tabela 1: Atuais vacinas para malária em fase de estudos clínicos

Estágios cíclicos de desenvolvimento do parasita	Vacina	Estágio parasitário combatido
Ciclo Esporogônico	Pfs25/EPA Pfs230/EPA RTS,S/ AS01A PfCSP	Macrogametócito, microgametócito, oocineto e oocisto.
Ciclo Pré-eritrocitário	PfSPZ (iSPZ, GAS, CPS) PfCSP + PfAMA-1 (Ad5) PfCelTOS PfCSP (Ad35) PvCSP (VMP001/AS01B)	Esporozoítos.
Ciclo eritrocitário	PfMSP1 – PfAMA-1 (ChAd63/MVA) PfAMA-1/ AS02A (FMP2.1) PfAMA-1 (DiCo) PfGLURP/ PfMSP3 (GMZ2) PvDBP (ChAd63/MVA)	Merozoíto, trofozito, hipnozoíto, esquisonte e gametócito.

* Todas as vacinas atuais encontram-se em fases de estudos clínicos I,II ou III, não havendo nenhuma em fase IV.
Fonte: Próprio autor.

As vacinas bloqueadoras de infecção possuem como principal característica anular os efeitos da infecção no hospedeiro. Dessa forma, bloqueiam o desenvolvimento das formas assexuadas (responsáveis pelos sinais clínicos) e sexuadas, responsáveis pela transmissão, do parasita. Com o desenvolvimento dessa vacina, busca-se uma ação biológica direta no alvo e, assim, prevenção parcial/completa da infecção. Tais vacinas, se aplicadas em grande escala, poderiam interferir diretamente na epidemiologia da região, interrompendo o ciclo de transmissão do protozoário, independente do nível da endemicidade gerando uma interrupção no ciclo de transmissão do *Plasmodium* (COELHO *et al.*, 2017; KUNA; GAJEWSKI, 2019).

As vacinas modificadoras da doença objetivam evitar as formas graves da malária, auxiliando na redução do tempo e potência dos sinais clínicos, e limitando a multiplicação das formas merozoíticas. O principal mecanismo de ação dessas vacinas se dá por meio da indução de uma imunidade parcial e, dessa forma, evitando a forma clínica grave da doença, o que culminaria em maior probabilidade de desfechos desfavoráveis e redução da morbimortalidade. Por fim, as vacinas bloqueadoras da transmissão não possuem o objetivo de proteger o indivíduo da infecção, mas sim, evitar a fertilização e desenvolvimento dos gametócitos no vetor, garantindo, assim, o bloqueio da transmissão (COELHO *et al.*, 2017; KUNA; GAJEWSKI, 2019).

Várias pesquisas realizadas com relação à carga parasitária de *P. vivax* nos últimos 10 anos, principalmente em relação às formas hipnozoítas, as quais são responsáveis pelas “recaídas”. Ainda sim, os estudos mais atuais para a obtenção de uma vacina contra o *P. vivax* encontram-se nas fases I e II, diferentemente dos avanços conquistados nas pesquisas clínicas para uma vacina contra *P. falciparum*, que se encontram mais adiantadas, somando-se até oito registros, incluindo alguns na fase III (KUNA; GAJEWSKI, 2019).

Diversos são os fatores que contribuem para que a imunização contra *P. vivax* não tenha avançado no mesmo ritmo que para o *P. falciparum*, dentre eles, algumas limitações biológicas como a inexistência de um sistema para cultura *in vitro*, e a grande variabilidade antigênica. Por tais motivos, se faz necessária uma melhor compreensão acerca de determinados mecanismos inerentes às formas hipnozoítas que se desenvolvem no ambiente intra-hepático, assim como, uma melhor compreensão sobre o modo como as recidivas ocorrem, para que sejam desenvolvidas vacinas com certo grau de proteção contra essa espécie de *Plasmodium* (COELHO *et al.*, 2017; THAN; BEESON; RAYNER, 2017).

Uma forte candidata à vacina contra *P. falciparum*, é a RTS,S/AS01, que se encontra bem adiantada, em estudos de fase III. Tal vacina foi projetada como uma partícula semelhante a um vírus composto de dois componentes: 18 cópias da repetição central e do domínio C-terminal do PfCSP fundido ao antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) com HBsAg extra em uma proporção de 1 para 4. Seu alvo de ação é a fase pré-eritrocítica do ciclo do *Plasmodium*. Essa vacina baseia-se nas características dos componentes antigênicos existentes nas proteínas de superfície do esporozoito do *P. falciparum*, tal proteína é conhecida como proteína ciscunsporozoita (CSP). A ação desencadeada pelo antígeno recombinante da RTS,S/AS01, abrange a região repetitiva (R) da proteína ciscunsporozoita,

assim como, sua região terminal carboxilada, possuidora de epítotos T, aglutinados com o antígeno de superfície (S) do vírus da hepatite B. Pesquisas acerca da eficácia da vacina RTS,S/AS01 estão em andamento a pelo menos 9 anos, e embora pesquisadores ainda não tenham observado a eficácia desejada. (OLUTU *et al.*, 2016; DRAPER *et al.*, 2018).

A RTS, S, é vacina para malária que se encontra mais adiantada, já estando em pesquisas de fase III. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), dois sinais de segurança (meningite, malária cerebral) surgiram do ensaio de Fase III, para os quais a causa é desconhecida, além disso, foi observado um risco aumentado de convulsões febris nos sete dias após a vacinação na faixa etária dos 5 aos 17 meses, todos resolvidos sem sequelas a longo prazo (WHO, 2018). Após uma opinião positiva das autoridades reguladoras europeias em julho de 2015, a OMS recomendou implementações piloto em larga escala para avaliar melhor a viabilidade da entrega de quatro doses, com potencial para reduzir as mortes infantis e fornecer dados adicionais sobre segurança no contexto do uso rotineiro (KLEIN *et al.*, 2016; WHO, 2018).

A RTS, S, foi formulada com um potente sistema adjuvante lipossomal AS01 advindo da empresa farmacêutica GlaxoSmithKline (Reino Unido). Embora a proteção seja parcial, e variável de acordo com a idade, constatou-se em pesquisa realizada em três países africanos (Quênia, Gana e Maláui), que a proteção foi menor em crianças de 6 a 12 semanas de idade do que em crianças de 5 a 17 meses. Neste último grupo, após a vacinação em um intervalo de 0-1 a 2 meses, a incidência de malária clínica foi reduzida em 51% durante o primeiro ano de acompanhamento [IC 95%; 48%-55%]. Após 48 meses de acompanhamento, a eficácia foi de 26% [IC 95%; 21%-31%] e entre as crianças que receberam uma quarta dose no mês vigéssimo mês (18 meses após a dose três), a eficácia foi de 39% [IC 95%; 34%-43%] (OLUTU *et al.*, 2016). Um pequeno estudo de Fase II, que acompanhou cem crianças que receberam o regime de três doses em 7 anos, sugerindo que também pode haver uma pequena mudança na incidência de malária mesmo cinco anos após a vacinação (YUSUF *et al.*, 2019).

Principais dificuldades para o desenvolvimento de vacinas

Atualmente a resposta imune ao parasita é complexa e pouco compreendida. É evidente que o mesmo vem evoluindo ao longo dos séculos por meio seleção natural positiva. Nota-se também que o hospedeiro utiliza a produção de anticorpos e a resposta imune celular para controlar o crescimento do parasitário. No entanto para que o hospedeiro adquira uma imunidade definitiva, o mesmo tem que dispor de um repertório de anticorpos efetivo contra diversas variações parasitárias. Embora em humanos e modelos animais à respostas celulares possam controlar em parte o crescimento do parasita, tal reação desencadeia uma resposta inflamatória excessiva com liberação de diversas citocinas inflamatórias que estão diretamente ligadas na patogênese da malária cerebral, anemia, baixo peso, e prejuízo na respiração (HEALER *et al.*, 2017).

Considerando que a diversidade antigênica é um fenômeno inerente a todas as espécies do parasita e que pode ser considerada como um mecanismo evolucionário importante para a disseminação da malária, tal fenômeno

tem origem em dois fatores. Primeiramente o mecanismo de recombinação gênica, responsável pela formação dos polimorfismos alélicos, dificultando significativamente a aquisição da imunidade clínica. O segundo mecanismo é a variação antigênica, a qual desenvolve no parasita a habilidade em variar as proteínas de superfície no transcorrer da infecção, dessa forma, variando o fenótipo do parasita (COELHO *et al.*, 2017).

A imunização eficaz no combate à malária ainda é um desafio a ser superado pela comunidade científica. Dentre os principais motivos, destaca-se a complexa relação hospedeiro-parasita e a escassez de modelos animais adequados aos estudos *in vivo*. Ainda assim, os modelos animais permitem aplicar idéias úteis, mas podem não refletir com precisão a doença humana (TUJU *et al.*, 2017).

Estudos em humanos são preferíveis, mas caros. Na ausência de correlatos confiáveis de proteção, modelos animais adequados vêm sendo utilizados como forma de minimizar tais restrições, entretando, mesmo com tais modelos existem fortes pressões exercidas por grupos de direitos animais, que consideram inaceitáveis tais práticas, tais fatos geram fortes preocupações políticas e culturais, que influenciam diretamente nas pesquisas (VICENTE; COSTA, 2014).

Uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes à imunidade protetora em humanos, a descoberta de candidatos à vacina, por si só, pode não ser suficiente para fornecer a mudança de paradigma necessária para o desenvolvimento da próxima geração de vacinas contra a malária. No entanto, com o avanço de novas tecnologias moleculares e imunológicas, a obtenção de uma vacina eficaz parece estar mais próxima (THAN; BEESON; RAYNER, 2017; TUJU *et al.*, 2017).

Na última década, as pesquisas focadas na imunização contra a malária têm auferido elevados investimentos. Contabilizando apenas a vacina candidata RTS,S/AS01, investimento de mais de US\$ 350 milhões foi realizado. O alto custo nas pesquisas justifica-se pelo afimco da comunidade científica em produzir algo eficaz na imunização contra a doença, na tentativa de reduzir os índices de mortalidade e morbidade, principalmente em crianças dos países endêmicos. (TINO; ALESSANDRO; SORGHO, 2015).

Existe uma complexa situação epidemiológica envolvendo a malária, a vasta gama de agentes etiológicos que possuem a capacidade de gerar a doença, e a diversidade social, genética e geográfica que envolve a espécie humana, os quais coadjuvam de maneira significativa para o aparecimento e desenvolvimento de uma ampla pluralidade de relações hospedeiro-parasita, representando um elevado impacto na concepção e formulação de uma vacina eficaz. Diversos antígenos candidatos possuem uma complexa diversidade genética, relacionando-se diretamente à evasão imune. Por tal motivo, aventa-se a busca por estudos epidemiológicos mais detalhados em pesquisas de campo. (GELABERT *et al.*, 2017; TUJU *et al.*, 2017)

Perspectivas de imunização para o futuro

O desenvolvimento moderno de vacinas contra a malária teve início com estudos seminais em ratos, utilizando esporozoítos irradiados. E embora não existindo nenhum

produto licenciado mesmo após 50 anos de pesquisas, diversos foram os desafios científicos e técnicos superados por aqueles que buscam desenvolver vacinas contra um parasita eucariótico tão complexo. Além disso, está sendo feito um progresso constante e notável, especialmente no que diz respeito a avanços inerentes a nossa compreensão sobre mecanismos celulares e moleculares que medeiam a proteção em modelos animais e humanos (THAN; BEESON; RAYNER, 2017; TUJU *et al.*, 2017).

Embora o ensaio clínico com a RTS, S/ AS01 realizado em conjunto com a subunidade ChAd63-MVA ME-TRAP não tenha tido melhor proteção contra a infecção humana da malária (RAMPLING *et al.*, 2016), outros dados pré-clínicos sugerem uma sinergia encorajadora ao combinar as vacinas pré-eritrocitárias com as de bloqueio de transmissão. O crescente número de vacinas candidatas que atuam no ciclo de vida do parasita significa que essas e outras estratégias em múltiplos estágios podem agora ser exploradas clinicamente (SHERRARD-SMITH *et al.*, 2018).

A imunidade naturalmente adquirida (*naturally acquired immunity*, NAI) à malária surge por meio da exposição repetida do parasita no sangue, gerando um amplo repertório de anticorpos contra os merozoítos e eritrócitos infectados, e uma interação complexa de respostas celulares inflamatórias e imunor-regulatórias (RAJA *et al.*, 2017). Uma vacina quimicamente atenuada de parasitas no sangue e subunidades contra a malária associada à gestação usando VAR2CSA foram recentemente desenvolvidas para replicar aspectos da NAI. Por outro lado, esforços extensivos nas últimas décadas têm se concentrado em um pequeno grupo de antígenos de merozoítos bem estudados (alvos dominantes de NAI), que buscam induzir anticorpos que bloqueiam a invasão de eritrócitos (PEHRSON *et al.*, 2017).

Como foi visto, a malária aflige a humanidade desde a Antiguidade. Atualmente novas perspectivas de testes e formulações vacinais estão surgindo. Entretanto, os obstáculos para tais vacinas ainda são muitos, havendo a necessidade de mais estudos nesse sentido.

Conclusões

Perante os avanços da ciência e do quadro atual da malária no mundo, as medidas realizadas no momento estão relacionadas ao desenvolvimento de terapias efetivas e combate ao vetor. O desafio de erradicar a malária é uma tarefa enorme que não será alcançada pelas medidas de controle atuais, portanto, uma vacina eficaz e duradoura contra a malária é necessária. A criação de vacinas, a busca por novos intentos e o fortalecimento das diversas políticas de controle à infecção existentes no mundo, formam juntas, a principal estratégia para eliminação do protozoário. A gênese de uma nova vacina é a medida mais eficaz no combate à doença e apesar das múltiplas dificuldades na sua criação e desenvolvimento, é fundamental que investimentos e incentivos continuem a aparecer, dessa forma proporcionando cada vez mais os avanços em pesquisas com esse objetivo em comum.

Referências

- ASHLEY, E. A.; PHYO, A. P.; WOODROW, C. J. Malaria. **Lancet**, v. 391, n.1, p. 1608-1621, 2018.
- BELACHEW, E. B. Immune response and evasion mechanisms of Plasmodium Falciparum parasites. **Journal Immunology Research**, v. 77, n. 5, p. 440-447, 2018.
- COELHO, C. H.; DORITCHAMOU, J. Y. A.; ZAIDI, I.; DUFFY, P. E. Advances in malaria vaccine development: report from the 2017 malaria vaccine symposium. **NPJ Vaccines**, v. 2, n. 34, p. 02-34, 2017.
- CORTÉS, A.; DEITSCH, K. W. Malaria Epigenetics. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 7, n. 7, p. a025528, 2017.
- COWMAN, A. F.; HEALER, J.; MARAPANA, D.; MARSH, K. Malaria: biology and disease. **Cell**, v. 167, n. 3, p. 610-624, 2016.
- DIALLO, H. *et al.* Longitudinal analysis of gamma delta T cell subsets during malaria infections in Malian adults. **Malaria Journal**, v. 19, n.1, p. 18-69, 2019.
- DOBAÑO, C. *et al.* RTS,S/AS01E immunization increases antibody responses to vaccine-unrelated Plasmodium falciparum antigens associated with protection against clinical malaria in African children: a case-control study. **BMC Medicine**, v. 17, n. 157, p. 1-19, 2019.
- DRAPER, S. J. *et al.* Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. **Cell Host Microbe**, v. 24, n. 1, p. 43-56, 2018.
- GELABERT, P. *et al.* Malaria was a weak selective force in ancient Europeans. **Scientific Reports – Nature**, v. 7, n. 1, p. 1377, 2017.
- GELETA, G.; KETEMA, T. Severe Malaria associated with Plasmodium Falciparum and P. vivax among children in Pawe Hospital, Northwest Ethiopia. **Malaria Research and Treatment**, v. 2016, ID 12409621, 2016.
- HEALER, J. *et al.* Vaccines to accelerate Malaria elimination and eventual eradication. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 7, n. 9, p. a025627, 2017.
- KLEIN, S. L. *et al.* RTS, S Malaria vaccine and increased mortality in girls. **Mbio**, v. 7, n. 2, p. e00514-16, 2016.
- KUNA, A.; GAJEWSKI, M. Malaria vaccine for travellers – where are we now?. **International Maritime Health**, v. 70, n. 1, p. 65-67, 2019.
- LOY, D. E. *et al.* Out of Africa: origins and evolution of the human malaria parasites Plasmodium falciparum And Plasmodium vivax. **International Journal Parasitology**, v. 47, n.1, p. 87-97, 2017.
- MEIBALAN, E.; MARTI, M. Biology of Malaria Transmission. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 7, n. 3, p. 025452, 2017.
- MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. The PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.
- OLOTU, A. *et al.* seven-year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 1, p. 2519-2529, 2016.
- PEHRSON, C. *et al.* Pre-clinical and clinical development of the first placental malaria vaccine. **Expert Review of Vaccines**, v. 16, n. 6, p. 613-624, 2017.
- PIPERAKI, E. T.; DAIKOS, G. L. Malaria in Europe: emerging threat or minor nuisance. **Clinical Microbiology Infection**, v. 22, n. 6, p. 487-493, 2016.
- RAJA, P. A. *et al.* Host–parasite interactions in human Malaria: clinical implications of basic research. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n.1, article 889, 2017.
- RAMPLING, T. *et al.* Safety and high level efficacy of the combination Malaria Vaccine regimen of RTS,S/AS01B with chimpanzee Adenovirus 63 and modified vaccinia Ankara vectored vaccines expressing ME-TRAP. **The Journal Infections Diseases**, v. 214, n. 5, p. 772-781, 2016.
- SHERRARD-SMITH, E. *et al.* Synergy in anti-malarial pre-erythrocytic and transmission-blocking antibodies is achieved by reducing parasite density. **Elife**, v. 19, n. 7, p. 1-15, 2018.
- TANNER M. *et al.* Malaria eradication and elimination: views on how to translate a vision into reality. **BMC Medicine**, v. 13, n. 167, 2015.
- THAN, W.; BEESON, J. G.; RAYNER, J. C. Plasmodium vivax vaccine research - we've only just begun. **Int. Journal of Parasitology**, v. 2, n. 3, p. 111-118, 2017.
- TINO, H.; D'ALESSANDRO, U.; SORGHO, H. 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. **Lancet**, v. 386, n. 9988, p. 31-45, 2015.
- TUJU, J. *et al.* Vaccine candidate discovery for the next generation of malaria vaccines. **Science Immunology**, v. 152, n. 2, p. 195-206, 2017.
- VICENTE, M. V.; COSTA, M. C. Experimentação animal e seus limites: core set e participação pública. **Rev de Saúde Coletiva**, v. 24, n.3, p. 831-849, 2014.
- WASSMER, S. C.; GRAU, G. E. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front. **Internacional Journal for**

Parasitology, v. 47, n. 3, p. 145-152, 2017.

World Health Organization. Malaria - 2018. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
Acesso em: 28 ago. 2019.

YAM, X. Y.; PREISER, P. R. Host immune evasion strategies of malaria blood stage parasite. **Molecular Biosystems**, v. 13, n. 12, p. 2498-2508, 2017.

YUSUF, Y. *et al.* Adeno-Associated virus as an effective Malaria Booster vaccine following Adenovirus priming. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2019.

Recebido em: 05/10/2019

Aceito em: 30/10/2020