EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MALÁRIA - MÉTODOS PROFILÁTICOS

Trabalho submetido por
Sofia dos Santos e Silva Serejo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2024

EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MALÁRIA - MÉTODOS PROFILÁTICOS

Trabalho submetido por
Sofia dos Santos e Silva Serejo
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Maria Guilhermina Martins Moutinho

novembro de 2024

"Hoje estou murcho e a molécula tende para a febre.
Por isso não comecei como devia, o tratamento''

Eça de Queirós

A Margarida, Alexandre e Raquel

Agradecimentos

A realização deste trabalho foi possível pela colaboração e apoio de diversas pessoas a quem desejo expressar o meu reconhecido agradecimento:
A todos os professores que contribuíram para a minha formação académica, em especial agradeço à Professora Doutora Guilhermina Moutinho a sua orientação, bem como simpatia, profissionalismo e sabedoria que me transmitiu na elaboração deste trabalho.

A todos os meus amigos que viveram comigo estes cinco anos, pela amizade e conselhos que, ao longo dos anos, partilharam comigo.
À minha amiga Margarida por todos os anos de amizade, apoio e carinho e por estar sempre disponível quando precisei. Obrigada por toda a ajuda e paciência que tiveste.

À Doutora Ana Sofia Santos e à Doutora Rita Velez, agradeço do fundo do coração pelo apoio e ajuda inestimável, em tudo o que necessitei. Encararam um papel crucial de orientação e cuidado durante estes anos, de uma pessoa que não pôde estar presente, e a quem devo um agradecimento absoluto.

À minha amiga Catarina que, durante cinco anos, viveu comigo esta fase importante das nossas vidas e que me apoiou, ajudou e teve toda a paciência incondicional. Desejo-te, para sempre, o melhor e toda a felicidade que mereces.

Ao João por ter estado sempre presente em todos os momentos divertidos, como também complicados deste percurso. Pela boa disposição, altruísmo e amizade verdadeira que me ofereceu durante estes últimos anos.

Ao Raul, pelo seu constante apoio, dedicação, companhia e por ter sempre acreditado em mim incondicionalmente.

Por fim, mas sempre os primeiros, aos meus tios, primos e avós e em especial à minha mãe, ao meu pai e à minha irmã que juntamente comigo, de forma presente ou presente ausente, viveram a elaboração desta dissertação. Pelo apoio dedicado, compreensão e amor e por terem sempre suportado todos os momentos mais complicados, sem nunca terem deixado de acreditar que era possível, algum dia, chegar até aqui.

Resumo

A malária é uma doença infeciosa provocada por protozoários parasitas do género *Plasmodium*. As principais espécies identificadas a infetar o ser humano incluem *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium knowlesi, Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium vivax*. A transmissão é feita através da picada de um mosquito fêmea do género *Anopheles*. Esta doença ocorre principalmente em regiões tropicais e subtropicais, sendo as grávidas e as crianças pequenas o grupo mais afetado.

A malária é uma doença antiga, mas que continua a ser uma das principais causas de morte nos países em desenvolvimento, sendo crucial a existência de estratégias eficazes no seu controlo. A prevenção desta doença inclui o controlo dos vetores, com a utilização de redes mosquiteiras tratadas com inseticida, pulverização residual de interiores, repelentes e o controlo ambiental que tem como principal foco a redução de locais de reprodução dos mosquitos, tais como poças e águas paradas. A quimioprofilaxia é outra estratégia de prevenção, que se destina não só às populações que residem em zonas endémicas, como também a todos os viajantes que têm como destino essas regiões.
A utilização de vacinas é atualmente implementada em países onde a transmissão de malária é moderada a elevada. As duas vacinas recomendadas, RTS, S/AS01 e R21/Matrix-M são indicadas para crianças pequenas e devem ser administradas em quatro doses.

Apesar da diminuição significativa na morbilidade e mortalidade atribuíveis à malária nas últimas duas décadas, esta continua a ser um grave problema de saúde pública, devido à escassez de recursos para controlar o mosquito vetor responsável pela transmissão, como também às alterações climáticas e crises migratórias que contribuem para aumentar a expansão da doença. É, portanto, essencial o desenvolvimento de abordagens inovadoras e eficazes para combater a malária.

Esta dissertação apresenta uma visão geral da malária, abordando os principais métodos profiláticos e novas tecnologias em investigação para prevenção desta doença.

Palavras-chave: Malária; *Plasmodium*; *Anopheles*; Controlo Vetorial; Quimioprofilaxia; Vacina;

Abstract

Malaria is an infectious disease caused by protozoan parasites of the genus *Plasmodium*. The main species identified as infecting humans include *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium knowlesi, Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium vivax*. Transmission takes place through the bite of a female *Anopheles* mosquito. This disease mainly affects tropical and subtropical regions, with pregnant women and young children being the most affected group.

Malaria is a historical disease, but it continues to be one of the main causes of death in developing countries, and effective control strategies are crucial. Prevention of this disease includes vector control, with the use of insecticide-treated mosquito nets, indoor residual spraying, repellents and environmental control, the main focus of which is to reduce mosquito breeding sites, such as puddles and standing water.

Chemoprophylaxis is another prevention strategy, targeting not only the populations living in endemic areas, but also travelers to these regions.

The use of vaccines is currently implemented in countries where malaria transmission is moderate to high. The two recommended vaccines, RTS, S/AS01 and R21/Matrix-M are indicated for young children and should be administered in four doses.

Despite the significant decrease in morbidity and mortality attributable to malaria over the last two decades, it remains a serious public health problem, due to the scarcity of resources to control the vector responsible for its transmission, as well as climate change and migratory crises that increase the spread of the disease. The development of innovative and effective approaches to combat malaria is essential.

This dissertation presents an overview of malaria, addressing the main prophylactic methods and new technologies under investigation to prevent this disease.

Keywords: Malaria; *Plasmodium*; *Anopheles*; Vector Control; Chemoprophylaxis; Vaccine.

Índice

Resumo 1
Abstract 3
Índice de Figuras 7
Índice de Tabelas 8
Lista de Abreviaturas 9
1- Introdução 11
2. Malária: Uma Visão Geral 13
2.1. História da Malária 13
2.1.1. Malária em Portugal 18
2.2. Distribuição Geográfica 21
2.3. Vetor e Parasita 24
2.3.1. Vetor e Vias de Transmissão 24
2.3.2. Parasita e Ciclo de vida 28
2.4. Apresentação clínica da malária 30
2.5. Diagnóstico 32
2.6. Uso de medicamentos antimaláricos 33
3. Métodos Profiláticos 37
3.1. Quimioprofilaxia 38
3.1.1. Resistências aos medicamentos antimaláricos 47
3.2. Controlo dos Vetores 50
3.3. Controlo Ambiental 57
3.4. Vacinas Antimaláricas e novas abordagens tecnológicas 59
4. Conclusões 65
5. Referências Bibliográficas 67

Índice de Figuras

Figura 1- Desenho ilustrativo de Laveran das diferentes fases do ciclo do parasita observado nas amostras de sangue fresco. (Malária Site, n.d.) 15

Figura 2- Caricatura de Ronald Ross (Poças et al., 2001). 16

Figura 3- Página do caderno onde Ronald Ross registou a sua descoberta da transmissão da malária por mosquitos, a 20 de agosto de 1897 (CDC, 2018). 16

Figura 4- O Sezonismo em Portugal por Francisco Cambournac e Fausto Landeiro. "Coleção de Relatórios, Estudos e Documentos Coloniais", Lisboa, Ministério das Colónias, Missão Direção Geral de Saúde - Rockefeller Foundation, 1933 (Poças et al., 2001). 19

Figura 5- Distribuição da Malária segundo as bacias hidrográficas dos principais rios de Portugal por Fausto Landeiro e Francisco Cambournac em 1933 (Poças et al., 2001).. 19

Figura 6- Gráfico demonstrativo dos casos de malária no ano 2022 na região africana. Adaptado de (WHO, 2023a). 23

Figura 7- Gráfico demonstrativo das mortes por malária no ano de 2022 na região africana. Adaptado de (WHO, 2023a). 23

Figura 8- Ciclo de vida dos culicídeos. Retirado de (INSA, 2023). 25

Figura 9- Mosquito *A. atroparvus*. Retirado de (Anopheles Atroparvus, n.d.). 27

Figura 10- Distribuição de *Anopheles maculipennis* em Portugal. Retirado de (INSA, 2023). 27

Figura 11- Ciclo de vida do *P. falciparum*. Adaptado de Maier et al., 2019. 29

Figura 12- Imagem esquemática do processo de irradiação. Adaptado de (GLCVCD, 2020). 54

Índice de Tabelas

Tabela 1: Medicamentos antimaláricos e os seus subgrupos principais e alvos específicos no ciclo de vida do parasita. Adaptado de (Haldar et al., 2018; Emanuela Soares, 2018) 33

Tabela 2: Tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* de acordo com as guidelines da OMS para indivíduos com mais de 30 Kg. Não se apresenta descrito nesta tabela a dose recomendada para crianças. 34

Tabela 3: Terapêutica profilática da malária de acordo com as guidelines do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) (CDC, 2024d). 43

Tabela 4: Formulações de inseticidas recomendados pela OMS. 51

Lista de Abreviaturas

ACT – Terapêutica combinada baseada em artemisinina

BOP – Butóxido de Piperonilo

CDC – Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

DCI – Denominação Comum Internacional

DDT – Dicloro-difenil-tricloroetano

DEET – N,N-dietil-3-metilbenzamida

DGS – Direção Geral de Saúde

G6PD – Glucose-6-fosfato-desidrogenase

HRP2 – Proteína rica em histidina 2

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

IPTp – Tratamento preventivo intermitente da malária na gravidez

IR3535 – Éster etílico do ácido 3-[N-acetil-N-butil]-aminopropiónico

LDH – Desidrogenase láctica

MTI – Mosquiteiros Tratados com Inseticida

OEL – Óleo de Eucalipto Limão

OMS – Organização Mundial da Saúde

PMD – Para-metano-3,8-diol

PRI – Pulverização Residual de Interiores

REVIVE – Rede de Vigilância de Vetores

SIT – Técnica de Insetos Esterilizados

SMC – Quimioprofilaxia Sazonal da Malária

SP – Sulfadoxina-Primetamina

1- Introdução

A malária é uma doença infeciosa que afeta o ser humano desde os tempos ancestrais, com documentos chineses que remontam a 2700 a.C.. A relação entre o parasita do género *Plasmodium* e a doença foi cientificamente estabelecida em 1880, pelo médico francês Charles Louis Alphonse Laveran (Cox, 2010).

Esta doença hematológica (anemia hemolítica não hereditária) é causada por protozoários parasitas do género *Plasmodium* transmitidos por mosquitos. Neste momento há cinco espécies associadas a infeção no homem que incluem *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* e mais recentemente *P. knowlesi*, sendo *P. falciparum* considerado como o mais mortal (Leonor, 2012; Weiland, 2023).

O ciclo de vida deste parasita é bastante complexo, dividindo-se entre a fase no vetor (mosquito) e a fase no hospedeiro (humano). A transmissão ocorre através da picada de mosquitos fêmea do género *Anopheles* infetados com o parasita. Ao alimentarem-se do sangue humano, os mosquitos inoculam os parasitas na corrente sanguínea, iniciando-se o ciclo de infeção que leva aos sintomas debilitantes da malária (Weiland, 2023). A doença pode apresentar sintomas ligeiros incluindo febre e arrepios ou evoluir para as formas graves, com convulsões, dificuldade respiratória, podendo ser potencialmente fatal (Schwartz, 2012). A transmissão direta, não-vetorial, é muito rara ou praticamente inexistente (Weiland, 2023).

A malária é considerada uma das principais causas de morte nos países em desenvolvimento, afetando principalmente as populações de regiões tropicais e subtropicais, bem como viajantes que se deslocam para essas áreas (Stanisic & Good, 2023). Em 2022, estima-se que tenham ocorrido 249 milhões de casos da doença em 85 países e áreas endémicas (WHO, 2023c). Contudo, no presente cenário de aquecimento global e crises migratórias, esta é também apontada como uma doença com potencial de expansão a novas áreas geográficas. Entre as áreas de risco, contam-se os países onde a doença já foi endémica no passado, como é o caso de Portugal (Leonor, 2012).

A malária continua a ter um grande impacto para a saúde pública. A dificuldade no controlo desta doença prende-se devido à escassez de recursos para controlar o mosquito

vetor, mas também à dificuldade na deteção e tratamento de casos, com o surgimento de resistências aos antimaláricos e aos inseticidas (Stanisic & Good, 2023). Os métodos de prevenção utilizados baseiam-se no uso de medicamentos antimaláricos, no controlo ambiental e principalmente no controlo vetorial. O uso de redes mosquiteiras tratadas com inseticida, a pulverização residual de interiores e os repelentes, são os métodos mais utilizados para controlar o mosquito vetor associado à malária (WHO, 2023c). Encontram-se em investigação novas técnicas de esterilização de insetos que têm o intuito de diminuir as populações de mosquitos.

Embora concebidos para tratar doentes já infetados com malária, alguns medicamentos antimaláricos também podem ser utilizados para prevenir a doença. Estes medicamentos quimioprofiláticos não só são usados em pessoas que vivem em zonas endémicas, como também são administrados aos viajantes antes de entrarem nessas regiões. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda ainda a utilização das vacinas RTS,S/AS01 e R21/Matrix-M para prevenção da doença provocada por *P. falciparum* (WHO, 2023d).

Com a ameaça acrescida das alterações climáticas, as respostas sustentáveis e efetivas à malária são agora mais necessárias do que nunca.

Nesta dissertação será dada uma visão geral sobre a malária, bem como sobre os métodos profiláticos mais usados e as novas tecnologias aplicadas à investigação.

2. Malária: Uma Visão Geral
2.1. História da Malária

A malária é uma doença que afeta os seres humanos há muitos milénios. Não se conhece quando sucederam os primeiros casos da doença, no entanto há registos em textos históricos que indicam a presença da doença em diversas civilizações antigas (Cox, 2010).

Em tempos ancestrais acreditava-se que as manifestações da doença, como a febre, eram devidas a influências sobrenaturais, como espíritos malignos, divindades zangadas ou magia negra de feiticeiros. A ligação entre os sintomas atualmente associados à malária e os pântanos era conhecida na antiguidade, acreditando-se que os espíritos malignos ou deuses da malária que aí viviam infligiam-nos quando ficavam desagradados com algo. Uma das escrituras mais antigas atribui a origem da malária a Nergal, o deus da destruição da Babilónia, que é representado como um inseto de duas asas, semelhante a um mosquito (*Malária Site*, n.d.).
Por volta do ano 2.700 a.C., foram descritos em antigos documentos médicos chineses sintomas da doença. Da mesma forma, manuscritos do século VI a.C. descreviam febres mortais semelhantes à malária que afetavam a antiga população da Mesopotâmia (França et al., 2008).
Em 800 a.C., um sábio indiano Dhanvantari escreveu que as picadas de mosquitos podiam causar doenças e febre (*Malária Site*, n.d.). O Charaka Samhita (300 a.C.) classificava as febres em cinco categorias, enquanto o Susruta Samhita (100 a.C.) associava as febres às picadas de insetos (*Malária Site*, n.d.).

O médico grego Hipócrates foi o primeiro a estabelecer uma ligação entre a presença de lençóis de água estagnados e o surgimento de febres na comunidade local (França et al., 2008). Descreveu minuciosamente os sintomas da malária, diferenciando as febres intermitentes (terçã e quartã) das febres contínuas associadas a outras doenças infeciosas, como também fez a conexão entre a doença e a estação do ano (Leonor, 2012).

A origem da palavra malária surgiu de termos italianos, da ligação entre a doença e os pântanos. No século XIV, em Itália, começaram a referir-se à doença como *ária cattiva* ou *Mala Aria* (Mau Ar) (França et al., 2008). Atualmente, a doença pode ainda ser denominada como paludismo ou sezonismo.

A malária teve também grande impacto nas campanhas militares e guerras ao longo da história. Em muitas ocasiões impediu a invasão e/ou conquista de terras. A doença esteve presente na primeira e segunda Guerras Mundias, imobilizando exércitos praticamente por completo.

Em 1809, foi usada como arma biológica por Napoleão, contra os britânicos na expedição de Walcheren nos Países Baixos, onde os britânicos foram derrotados pela doença antes mesmo de poderem travar a batalha. Consta que o líder militar francês terá provocado inundações nas áreas rurais da Holanda para facilitar a propagação da malária. De acordo com os relatos, Napoleão Bonaparte terá afirmado: "Temos que enfrentar os ingleses com febre, que em breve os irá devorar'' (*Malária Site*, n.d.).

Em 1846, o cientista italiano Giovanni Rasori sugeriu que um parasita poderia ser a origem da febre e de outros sintomas associados à malária. Todavia, essa teoria só foi confirmada em 1880 pelo médico oficial do exército francês, Charles Louis Alphonse Laveran (França et al., 2008). Ao recolher amostras de sangue de soldados doentes, observou pela primeira vez parasitas vivos nas células. Laveran apercebeu-se imediatamente que tinha encontrado a causa principal da malária. Ao observar as suas amostras notou o crescimento gradual do parasita, e afirmou que as fases da doença estavam relacionadas com as diferentes fases do desenvolvimento do microrganismo (Fig.1) (*Malária Site*, n.d.). O médico francês batizou o parasita com o nome de *Oscillaria malariae*. Pela sua descoberta foi-lhe atribuído o Prémio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1907 (Poças et al., 2001).

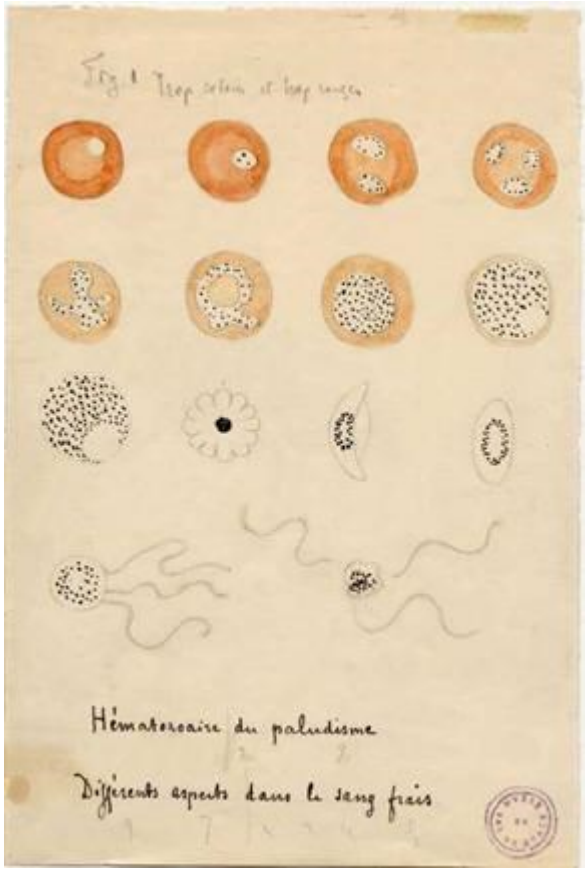

Figura 1- Desenho ilustrativo de Laveran das diferentes fases do ciclo do parasita observado nas amostras de sangue fresco. (Malária Site, n.d.).

Camillo Golgi, médico italiano, estabeleceu em 1886 a existência de pelo menos dois tipos de ‘‘febres’’ nesta doença, a febre terçã (febre de dois em dois dias) e a quartã (febre de três em três dias). Observou que estas produziam diferentes quantidades de parasitas o que sugeria que as duas ‘‘febres’’ eram provocadas por diferentes espécies (*Malária Site*, n.d.). Demonstrou ainda que o início da febre coincidia com a rutura dos eritrócitos e a libertação dos microrganismos na corrente sanguínea. Este investigador viria a ser gratificado com o Prémio Nobel da Medicina pelas suas descobertas em neurofisiologia no ano de 1906 (CDC, 2018).

Em 1890, Giovanni Grassi e Raimondo Filetti atribuem as designações de *P. vivax e P. malariae* a duas das espécies de parasitas que infetam os humanos. Em 1897, William H. Welch nomeou o parasita da malária terçã como *P. falciparum*. No ano de 1922, John William Watson Stephens identificou *P. ovale* como a quarta espécie de parasita da malária humana (CDC, 2018).

Em 1897, Ronald Ross (Fig. 2) analisou o estômago de um mosquito que se tinha alimentado, quatro dias antes, com sangue de um doente com malária. O médico britânico deparou-se com o parasita nos tecidos do mosquito, demonstrando definitivamente que este era transmitido aos seres humanos através de picadas de mosquitos infetados (Fig. 3) (CDC et al., 2018).

Figura 2- Caricatura de Ronald Ross (Poças et al., 2001).

Figura 3- Página do caderno onde Ronald Ross registou a sua descoberta da transmissão da malária por mosquitos, a 20 de agosto de 1897 (CDC, 2018).

No entanto, foram os médicos italianos Giovanni Batista Grassi, Amico Bignami e Giuseppe Bastianelli que documentaram definitivamente que apenas mosquitos *Anopheles* podiam transmitir os parasitas da malária ao ser humano (França et al., 2008), tendo em 1900 detalhado o ciclo completo de desenvolvimento destes parasitas, tanto no ser humano como no mosquito (Leonor, 2012).

A história da malária ainda continua a ser escrita com a descoberta, em 1927, por Giuseppe Fraanchini, um cientista italiano, de uma quinta espécie de parasita, *P. knowlesi*. Investigações experimentais realizadas em seres humanos revelaram sintomas, fornecendo as primeiras provas de efeitos patológicos por este parasita no homem. Em 1933 o parasita passou ser designado por *P. knowlesi* (Lee et al., 2022). Os primeiros casos registados de infeção por *P. knowlesi* surgiram em 1965, em dois viajantes que

regressavam da Malásia. No entanto, foi na viragem do século que se identificaram grandes surtos de infeção por este parasita na Malásia e posteriormente em quase todos os países do Sudeste Asiático, sendo Timor-Leste o único que não notificou oficialmente casos até à data (Lee et al., 2022).

2.1.1. Malária em Portugal

Portugal, como muitos outros países, não foi exceção às altas taxas de mortalidade e morbilidade provocadas pela malária, tendo enfrentado durante muitos anos o desafio do controlo desta doença.

A malária começou a constituir um grave problema de saúde pública em meados do século XIX quando os arrozais se difundiram, aos poucos, por todo o país. Estas zonas de cultivo propiciavam uma grande proliferação de mosquitos, dado que a época de maior atividade destes insetos coincidia com os períodos em que campos de arroz estavam cheios de água, constituindo assim excelentes criadouros. As populações de *Anopheles*, atingiam grandes densidades, registando-se eclosões da ordem dos 20.000 ou mais larvas de mosquito por dia e por hectare de área alagada, o que resultou num aumento dos casos de malária (Ferreira, 2008).

No que diz respeito ao município de Setúbal, onde foram criados os primeiros campos de arroz do país, começaram a surgir, sobretudo a partir de 1846, referências a febres intermitentes, quando a produção de arroz aumentou (Poças et al., 2001). Fausto Landeiro e Francisco Cambournac realizaram um estudo de distribuição geográfica da malária em 1933 (Fig. 4) que permitiu identificar as regiões malariológicas do país, correspondendo estas às margens dos rios, Sado, Tejo, à região norte do Guadiana, Mondego e região norte do Douro (Fig. 5). Através deste mapeamento, foi possível iniciar campanhas de controlo do vetor (Poças et al. 2001; Leonor, 2012).

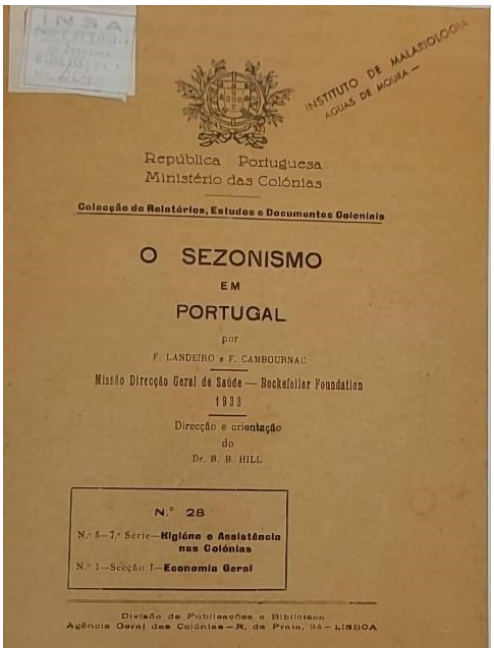

Figura 4- O Sezonismo em Portugal por Francisco Cambournac e Fausto Landeiro. "Coleção de Relatórios, Estudos e Documentos Coloniais", Lisboa, Ministério das Colónias, Missão Direção Geral de Saúde - Rockefeller Foundation, 1933 (Poças et al., 2001).

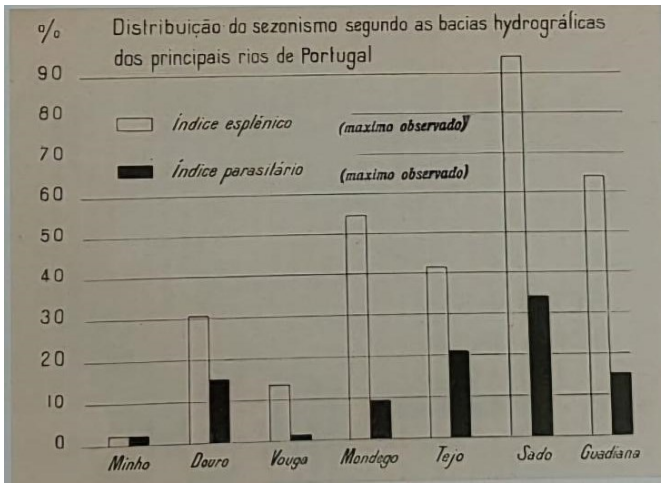

Figura 5- Distribuição da Malária segundo as bacias hidrográficas dos principais rios de Portugal por Fausto Landeiro e Francisco Cambournac em 1933 (Poças et al., 2001).

No ano de 1931, foi criada a Estação de combate ao sezonismo em Benavente, na bacia hidrográfica do Tejo (Leonor, 2012) e em 1938 inaugurou-se o Instituto de Malariologia em Águas de Moura, que dispunha de laboratórios com os melhores equipamentos à data (Poças et al., 2001). Este Instituto adotou medidas inovadoras para erradicar a doença no país, incluindo a introdução de *Gambusia* sp. (peixe predador das formas imaturas dos mosquitos), o controlo da irrigação de campos de arroz e o uso de Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT). Todas estas ações resultaram numa significativa redução dos casos de malária em Portugal (Leonor, 2012).

Em finais dos anos 50, o Comité de Peritos de Malária da OMS considerou que a erradicação da doença em Portugal devia ser organizada em quatro fases: preparatória, ataque, consolidação e manutenção (Poças et al., 2001). Em 1973, com a implementação destas diretrizes, a malária autóctone em Portugal foi considerada erradicada pela OMS (Prudêncio, 2021). Porém, no ano seguinte foram registados aproximadamente 900 casos de importação devido à chegada de indivíduos das ex-colónias onde a malária ainda era endémica (Leonor, 2012). Muito antes de 1985, Portugal demonstrou notáveis evoluções

na investigação sobre a malária. Os cientistas portugueses continuam ainda hoje a contribuir significativamente para este tema, nomeadamente na descoberta e reorientação de fármacos, na caracterização da diversidade genética dos parasitas *Plasmodium*, ou na identificação de coinfeções entre *Plasmodium* e outros parasitas (Prudêncio, 2021).

Apesar da ocorrência de vetores competentes em território nacional, detalhado mais à frente no capítulo 2.3.1, nenhum caso de malária autóctone foi identificado nos últimos anos em Portugal, sendo todos os casos notificados situações de importação, provenientes de imigrantes ou emigrantes (Prudêncio, 2021).

2.2. Distribuição Geográfica

A distribuição da malária pelo mundo é um reflexo das condições ambientais, socioeconómicas e ecológicas, que têm vindo a favorecer a presença do vetor e a transmissão do parasita.

As maiores prevalências desta doença são registadas em países tropicais e subtropicais. *P. falciparum* destaca-se como a espécie patogénica mais prevalente na África subsaariana. É responsável pela grande maioria de mortes por malária devido à sua rápida proliferação e capacidade de provocar quadros clínicos graves, especialmente em crianças (Faria, 2016; Soares, 2018). Esta espécie é também prevalente noutras áreas do globo, tais como as regiões do Sudeste Asiático, do Mediterrâneo Oriental e do Pacífico Ocidental (Weiland, 2023; WHO, 2023d). A maioria das mortes por *P. falciparum* em 2023 foi observada no Sudão, onde cerca de 90% dos casos são devidos a esta espécie (WHO, 2023d).

Embora menos letal que *P. falciparum*, *P. vivax* pode causar igualmente doença grave recorrente, sendo a sua distribuição geográfica mais dispersa devido à capacidade de sobrevivência em diferentes temperaturas e altitudes (Faria, 2016; Soares, 2018). Esta espécie é comumente encontrada na Ásia, América Latina e algumas partes de África, sendo responsável por 2% dos casos de malária em todo o mundo (WHO, 2023c; CDC, 2024). Em 2022, a Índia foi responsável por quase 46% de todos os casos associados a *P. vivax* (WHO, 2023c).

P. ovale é predominante na África Subsaariana. Ainda que menos comum que *P. falciparum* e *P. vivax*, representa uma ameaça significativa de malária na região (CDC, 2024d).

P. malariae é uma espécie menos prevalente, globalmente distribuída pela América do Sul, Ásia e África (Fikadu & Ashenafi, 2023; CDC, 2024). Esta espécie apresenta um baixo risco de desenvolvimento de doença grave, com aproximadamente 2% dos casos com sintomas severos (Weiland, 2023).

Relativamente a *P. knowlesi*, este é comumente conhecido por provocar malária em símios (Faria, 2016; CDC, 2024). Existem relatos deste tipo de malária em humanos, no entanto não foi determinado se esta espécie é transmitida naturalmente entre humanos através da picada do mosquito, sem o hospedeiro intermediário natural, os macacos (CDC, 2024d). Nos últimos anos, *P. knowlesi* surgiu como uma preocupação significativa em casos de malária, especialmente nos países da região do Sudeste Asiático da OMS, como Indonésia, Malásia e Tailândia (WHO, 2023d). No ano de 2022, houve um aumento nos casos de malária por *P. knowlesi*, com 2500 casos reportados na região da Malásia (WHO, 2023d). Em 2021 registaram-se cerca de 247 milhões de casos de malária a nível mundial.
Comparativamente a 2020 (245 milhões de casos) e 2019 (232 milhões de casos), observou-se um aumento significativo dos casos devido à dificuldade do controlo da malária durante a pandemia de COVID-19 (Weiland, 2023).

De acordo com dados estatísticos da OMS, em 2022 estimou-se cerca de 249 milhões de casos e 608 000 mortes em 85 países. A região da África subsaariana registou 94% (233 milhões) dos casos de malária e 95% (580 000) das mortes, sendo que, as crianças com menos 5 anos de idade são as mais afetadas por sintomatologia grave, representando cerca de 80% de todas as mortes por malária na região (Stanisic & Good, 2023; WHO, 2023d).

Desde 2015, a região Europeia da OMS é considerada livre de malária, com o último caso autóctone registado no Tajiquistão[1] em 2014. Entre 2000 e 2022, não foram reportadas mortes por malária na região Europeia da OMS (WHO, 2023c).

De acordo com o gráfico da figura 6, Nigéria (26,8%), República Democrática do Congo (12,3%), Uganda (5,1%) e Moçambique (4,2%) foram os países da região africana que registaram a maioria dos casos de malária no ano de 2022 (WHO, 2023a).

[1] Tajiquistão está localizado na Ásia Central, fazendo parte da região europeia da OMS.

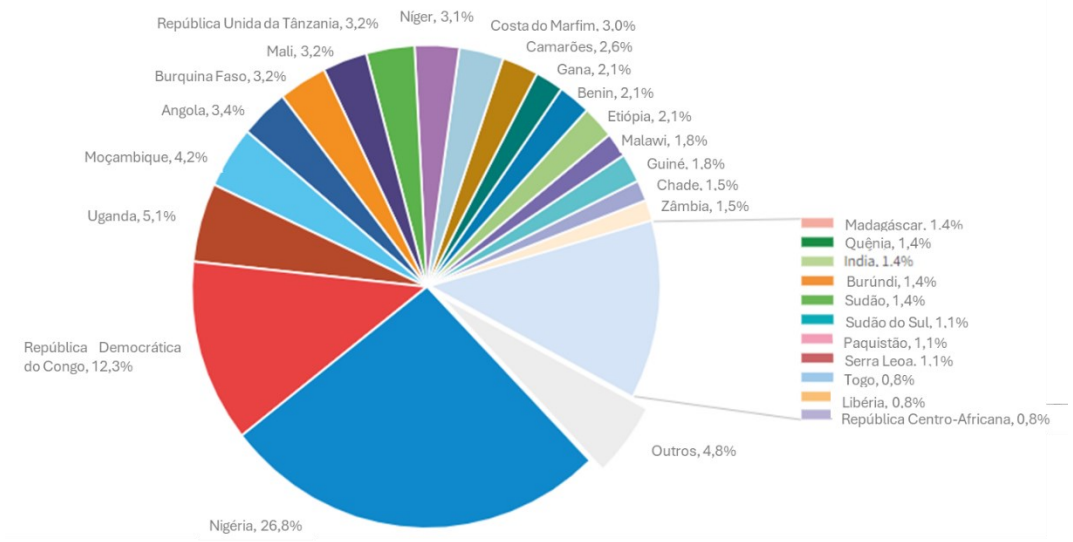

Figura 6- Gráfico demonstrativo dos casos de malária no ano 2022 na região africana. Adaptado de (WHO, 2023a).

De acordo com o gráfico da figura 7, Nigéria (31,1%), República Democrática do Congo (11,6%), Níger (5,6%) e República Unida da Tanzânia (4,4%) foram também os países responsáveis por mais de metade das mortes por malária a nível mundial. A Nigéria destaca-se ainda no *ranking* dos países, sendo responsável por 38,5% das mortes a nível mundial por malária em crianças com menos de 5 anos (WHO, 2023a).

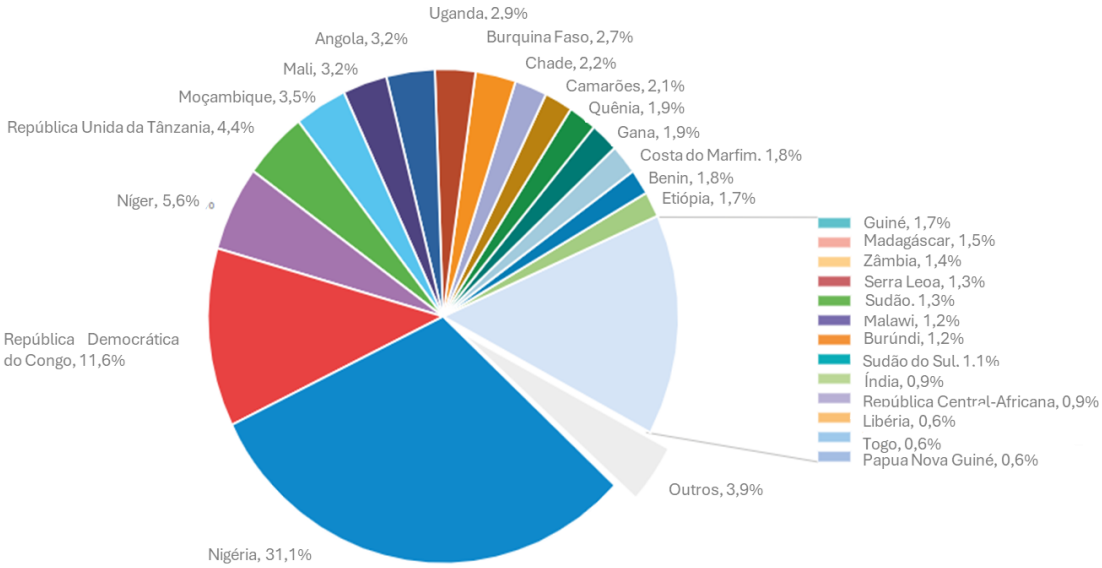

Figura 7- Gráfico demonstrativo das mortes por malária no ano de 2022 na região africana. Adaptado de (WHO, 2023a).

2.3. Vetor e Parasita

2.3.1. Vetor e Vias de Transmissão

Os mosquitos são insetos que pertencem ao filo Artropoda, classe Insecta, ordem Diptera, subordem Nematocera e família Culicidae. Estes insetos são responsáveis pela transmissão de vários agentes patogénicos aos seres humanos, incluindo vírus que causam arboviroses como a febre amarela e a dengue, mas também parasitas que estão associados a filariose linfática e à malária (Almeida, 2011; INSA, 2023).

A família Culicidae divide-se em três subfamílias, Anophelinae, Culicinae e Toxorhynchitinae. Ainda que se conheçam mais de 400 espécies de mosquitos pertencentes à subfamília Anophelinae e ao género *Anopheles*, somente 30 destas espécies são reconhecidas como vetores competentes para a malária (OMS, 2015; INSA, 2023). Estes mosquitos exibem um comportamento alimentar crepuscular, efetuando as refeições sanguíneas ao anoitecer e ao amanhecer, sendo esta uma característica que se deve ter em conta para o controlo da doença (Castelli et al., 2010; Fikadu & Ashenafi, 2023).

O ciclo de vida dos mosquitos (Fig. 8) divide-se em quatro fases distintas: ovo, larva, pupa e adulto, sendo que os adultos vivem em meio terrestre/aéreo e todas as formas imaturas evoluem na água. O desenvolvimento das várias fases depende de fatores nutricionais e da temperatura, sendo que, quanto mais alta for a temperatura, mais rapidamente decorre este ciclo (OMS, 2015).

As fêmeas do género *Anopheles* geralmente acasalam apenas uma vez recebendo esperma suficiente para todas as suas posturas. Durante a fase de postura dos ovos, os mosquitos fêmea necessitam de proteínas e sacarose, efetuando pelo menos duas refeições sanguíneas após o acasalamento para que os ovos se possam desenvolver (França et al., 2008; OMS, 2015). Durante a oviposição, as fêmeas dos mosquitos depositam na superfície da água cerca de 100-150 ovos, sendo o número e a forma de postura dependente da espécie e do estado fisiológico da fêmea (OMS, 2015; INSA, 2023). Ao fim de um a dois dias eclode do ovo uma larva, que irá permanecer imersa a flutuar paralelamente à superfície da água durante os seus quatro estágios larvares (OMS, 2015). Dependendo da espécie, estas larvas podem ser encontradas em criadouros de águas calmas, limpas e expostas ao sol, podendo ainda ser ligeiramente salobras como pântanos

costeiros, canais de irrigação e arrozais (INSA, 2023). O tempo do estádio larval varia de oito a dez dias à temperatura média da água nas regiões tropicais. Após este período, a larva evolui para pupa, ficando nesta fase entre dois a três dias e originando, de seguida, o mosquito adulto, que emerge, ficando temporariamente à superfície da água até conseguir voar (OMS, 2015).

O tempo médio de vida das fêmeas *Anopheles* é de três a quatro semanas, continuando a pôr ovos por esse período de vida. A maioria das fêmeas faz uma a três posturas, podendo algumas realizar até sete posturas (OMS, 2015). Por esta razão, as fêmeas têm necessidade de refeições sanguíneas com alguma regularidade, aumentando desta forma o potencial de transmissão de *Plasmodium* em zonas endémicas.

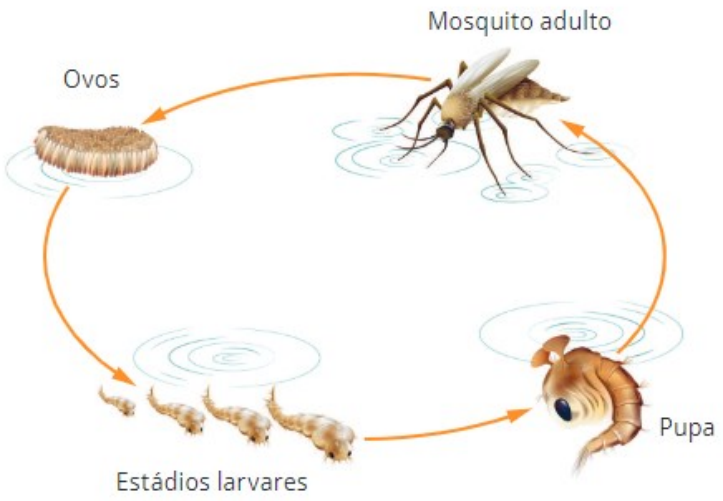

Figura 8- Ciclo de vida dos culicídeos. Retirado de (INSA, 2023).

A infeção por *Plasmodium* é devida a interações entre mosquitos *Anopheles* fêmea infetados e o ser humano. Ao alimentarem-se, as fêmeas infetadas libertam saliva contendo esporozoítos do parasita na corrente sanguínea do hospedeiro (França et al., 2008).

Os *Anopheles* machos têm um tempo de vida mais curto e só se alimentam de néctar das plantas, não tendo capacidade vetorial, ou seja, capacidade para transmitir agentes de doença (Almeida, 2011; OMS, 2015).

Nas áreas do continente africano onde a malária é endémica, a variedade de espécies de mosquitos *Anopheles* mantém-se relativamente constante, sendo raro o desaparecimento completo de uma espécie de vetor. No entanto, quando um vetor não indígena (espécie

de mosquito que não é nativa ou originária de uma determinada zona) é introduzido numa nova área, constitui uma preocupação grave em termos de saúde pública, devido ao seu potencial de desencadear epidemias devastadoras, visto que a população local pode não estar preparada para lidar com este novo vetor, aumentando o risco de surtos e epidemias da doença implicando desta forma, uma adaptação aos métodos de controlo vetorial utilizados. Os vetores não indígenas são difíceis de erradicar com as estratégias de controlo conhecidas, o que torna a gestão da malária um desafio contínuo (Fikadu & Ashenafi, 2023). Um exemplo significativo é o mosquito *Anopheles stephensi*, um competente vetor da malária que se encontra principalmente no sul da Ásia e no Médio Oriente. Desde 2013, *A. stephensi* expandiu-se para a África subsaariana, colonizando oito países, continuando a alastrar-se de forma incontrolável (Taylor et al., 2024). O caso desta espécie exemplifica como vetores não indígenas podem complicar ainda mais o combate à malária, evidenciando a necessidade de novas estratégias de controlo.

O *Anopheles maculipennis* s.l. representa um grupo de espécies indistinguíveis através de características morfológicas nos estádios de adulto e imaturo. Apesar de a malária estar erradicada em Portugal, quatro espécies pertencentes a este complexo estão presentes a nível nacional, sendo a espécie *Anopheles atroparvus* (Fig. 9) a mais abundante e com distribuição mais ampla (Fig. 10) (INSA, 2023). Esta espécie foi o principal vetor implicado na transmissão da malária no nosso país até a década de 50 do século passado. A espécie está normalmente associada a animais domésticos ou de criação, encontrando-se habitualmente em abrigos ou nas instalações destinadas a animais como pocilgas ou estábulos (INSA, 2023). De acordo com os resultados divulgados em 2023 no âmbito do programa REVIVE (Rede de Vigilância de Vetores), *A. atroparvus* foi identificado em todas as regiões do país e em todos os meses de colheita, sobretudo em maio (INSA, 2023). A presença desta espécie de *Anopheles* em Portugal, com inegável potencial vetor e a possibilidade de introdução de espécies tropicais face às alterações climáticas cada vez mais acentuadas, aumenta o risco de reemergência de infeções autóctones por *Plasmodium* no país, sendo de extrema importância o controlo deste vetor a nível de Saúde Pública (Salvado et al., 2011).

Figura 9- Mosquito *A. atroparvus*. Retirado de (Anopheles Atroparvus, n.d.).

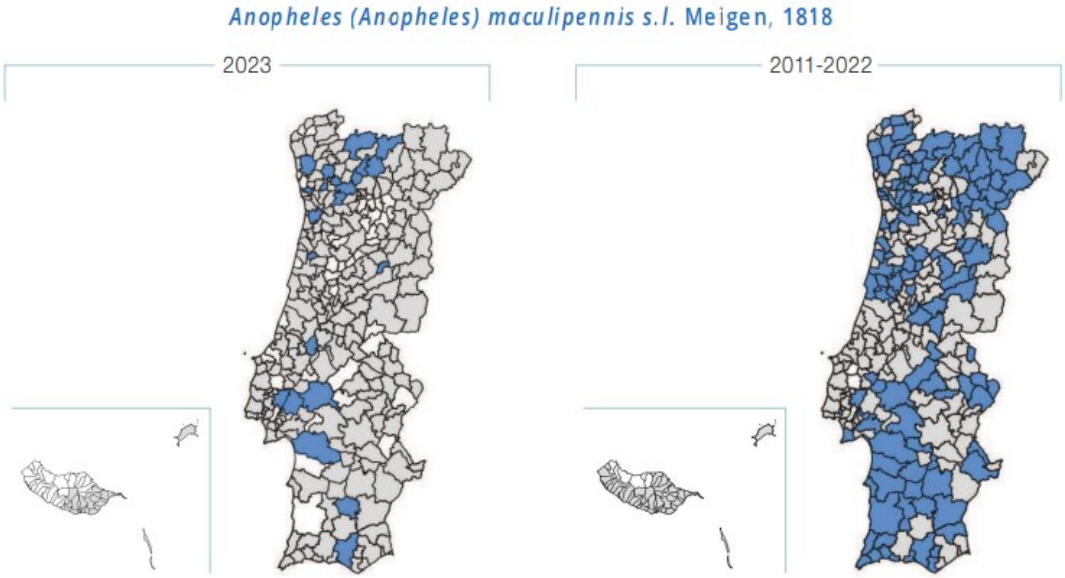

Figura 10- Distribuição de *Anopheles maculipennis* em Portugal. Retirado de (INSA, 2023).

2.3.2. Parasita e Ciclo de vida

Existem mais de 100 espécies de *Plasmodium*, mas apenas cinco são responsáveis por infeções significativas em humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, e *P. knowlesi* (CDC, 2024d).

O parasita Plasmodium replica-se em duas fases: meiose e mitose. A divisão celular feita por mitose corresponde à reprodução assexuada e ocorre no ser humano, e a meiose corresponde à reprodução sexuada que apenas ocorre no mosquito (Soares, 2018).

O ciclo de vida do parasita no mosquito inicia-se quando este, ao alimentar-se no hospedeiro infetado, ingere sangue contendo gametócitos (Pimenta et al., 2015). No intestino do mosquito, os gametócitos libertam-se dos eritrócitos e diferenciam-se em células sexuais, microgâmetas (gâmetas masculinos) e macrogâmetas (gâmetas femininos), iniciando o ciclo sexuado do parasita. Os gâmetas masculinos e femininos unem-se originando um zigoto que se desenvolve numa forma móvel, o oocineto (Faria, 2016). O oocineto penetra na parede do intestino do mosquito (local de desenvolvimento do parasita) e transforma-se num oocisto. Chegado a esta fase, o oocisto sofre múltiplas divisões celulares meióticas, produzindo um grande número de esporozoítos no seu interior. Quando os esporozoítos estão completamente formados, o oocisto rebenta, libertando os esporozoítos, que por sua vez vão migrar até às glândulas salivares onde se irão alojar (OMS, 2015). A partir deste momento, o mosquito apresenta capacidade de transmissão dos parasitas.

Quando uma fêmea do género *Anopheles* realiza uma nova refeição de sangue num humano, liberta os esporozoítos (fase infeciosa do *Plasmodium*) acumulados nas suas glândulas salivares para a corrente sanguínea do hospedeiro, iniciando-se a segunda fase do ciclo de vida (Maier et al., 2019).

Os parasitas ao entrarem no sistema sanguíneo do hospedeiro vertebrado, migram até ao fígado onde irão invadir os hepatócitos e iniciar a sua multiplicação (Poespoprodjo et al., 2023). Aqui ocorre a fase hepática do ciclo através de reprodução assexuada, na qual se formam esquizontes pré ou exoeritrocíticos, que vão dar origem a milhares de merozoítos (Faria, 2016). Os merozoítos libertados retornam à corrente sanguínea onde invadem os

eritrócitos começando uma nova fase de multiplicação, o ciclo eritrocítico, que determina o rebentamento cíclico dos eritrócitos e o surgimento dos sintomas característicos da malária (OMS, 2015; Poespoprodjo et al., 2023). A duração desta fase depende da espécie do parasita, sendo de 48 h para *P. falciparum*, *P. vivax*, e *P. ovale* e de 72 h para *P. malariae* (França et al., 2008).

Durante a fase eritrocítica, o parasita utiliza os recursos do eritrócito para aumentar de tamanho. Os parasitas jovens amadurecem da forma de anel para a fase de trofozoíto maduro. A maturação do trofozoíto resulta na divisão nuclear e formação do esquizonte (Poespoprodjo et al., 2023). A rutura do esquizonte maduro leva à libertação dos merozoítos na corrente sanguínea, que podem infetar novos eritrócitos, iniciando assim um novo ciclo eritrocítico (Faria, 2016). Ainda nesta fase, paralelamente, alguns merozoitos diferenciam-se em gametócitos que, uma vez ingeridos por um mosquito *Anopheles*, irão perpetuar o ciclo (Soares, 2018).
Na figura 11 pode-se observar de forma esquemática e simples o ciclo de vida do parasita *P. falciparum.*

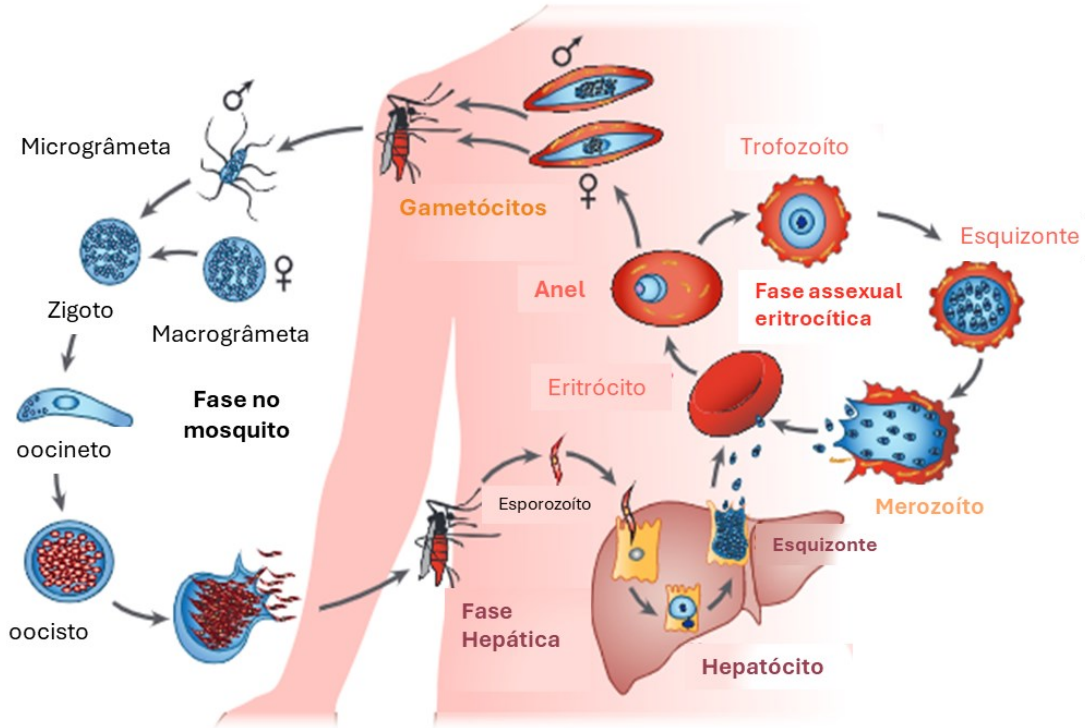

Figura 11- Ciclo de vida do *P. falciparum*. Adaptado de Maier et al., 2019.

2.4. Apresentação clínica da malária

A malária é tipicamente classificada como assintomática, sintomática não complicada ou sintomática grave, podendo progredir rapidamente para uma forma severa se não for diagnosticada e tratada atempadamente (Stanisic & Good, 2023).

O período de incubação da malária varia conforme a espécie de *Plasmodium*, podendo durar entre sete e 30 dias. *P. falciparum* é a espécie que apresenta períodos de incubação mais curtos, contrariamente ao *P. malariae*, que tende a ter períodos mais longos. Na maioria dos casos, os sintomas surgem num período de seis semanas (Weiland, 2023). A sintomatologia está relacionada com a fase assexuada do parasita, quando o esquizonte rompe os eritrócitos (Faria, 2016).

Para alguns indivíduos, especialmente aqueles que já contraíram malária, os sintomas podem ser ligeiros. Como alguns sintomas da malária não são específicos, é importante que o diagnóstico se realize o mais cedo possível (WHO, 2024).
Em áreas endémicas, a prevalência de indivíduos infetados e assintomáticos é elevada. Para estes casos, alguns especialistas sugerem usar o termo "crónico" em vez de "assintomático", devido às consequências negativas a longo prazo dos casos não tratados (Weiland, 2023).

O quadro clínico típico da malária consiste em crises de febres intercaladas com intervalos assintomáticos. O sintoma característico da malária, a febre, acontece em três etapas: fase fria, caracterizada por calafrios e sensação de frio; seguindo-se a fase quente, caracterizada por febre, que pode atingir 40-41ºC, acompanhada de mal-estar, náuseas, vómitos, perda de apetite, fraqueza, dor abdominal, mialgias, artralgias e cefaleias; por último a fase de suor, durante a qual a febre diminui, e o doente começa a transpirar (Castelli et al., 2010; Weiland, 2023).

A duração dos episódios febris está historicamente associada às diferentes espécies de *Plasmodium,* como já anteriormente mencionado, sendo que a febre terçã (a cada 48h) pode ser provocada por *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*. *P. malariae* é o único que pode desencadear febre quartã (a cada 72h) (Weiland, 2023). *P. knowlesi* está associado a ciclos de febres diários (a cada 24h) (Cox-Singh & Singh, 2008).

Para além do quadro clínico comum, a malária pode provocar quadros mais graves, por vezes fatais. A malária severa é geralmente atribuível a infeções por *P. falciparum* (Weiland, 2023). Entre os fatores de risco para a malária severa contam-se a residência em áreas não endémicas (sem exposição prévia / não imunes), bebés, crianças menores de 5 anos, mulheres grávidas e pessoas com HIV/SIDA (Weiland, 2023; WHO, 2024).

Embora a malária seja uma doença hematológica, pode também afetar outros órgãos, tais como o cérebro, pulmão, fígado e rins (Soares, 2018). A malária severa é definida pela presença de uma ou mais das seguintes complicações: cansaço extremo e fadiga, consciência alterada, convulsões, acidose, dificuldade em respirar, urina escura ou com sangue, insuficiência renal, icterícia (olhos e pele amarela), hemorragia anormal, hipoglicemia e anemia severa (Weiland, 2023; WHO, 2024). A anemia é umas das principais causas de morbilidade e mortalidade em mulheres grávidas e crianças. Esta pode apresentar-se sob a forma de anemia aguda ou anemia crónica (Soares, 2018). As crianças são as que têm uma maior probabilidade de desenvolver convulsões, hepatosplenomegalia e anemia grave. Os adultos são mais suscetíveis a insuficiência renal aguda e edema pulmonar. A malária cerebral, não é dos casos mais comuns das complicações severas da doença (Poespoprodjo et al., 2023). Estima-se que a mortalidade da malária cerebral seja de 20% nas crianças e de 30% nos adultos (Song et al., 2022).

2.5. Diagnóstico

É de extrema importância a avaliação atempada de uma possível suspeita de malária. Previamente a ser instituída a terapêutica, é fundamental efetuar um diagnóstico para confirmação da infeção.

O diagnóstico da malária pode ser feito através da observação clínica dos sinais e sintomas da doença. No entanto, este diagnóstico tem pouca precisão devido às semelhanças de sintomas com outras doenças (Fikadu & Ashenafi, 2023).

Uma das técnicas de diagnóstico laboratorial mais utilizadas é a observação, ao microscópio ótico, de gota espessa e de esfregaços de sangue. A microscopia é o método mais fiável sendo altamente sensível e específico para diagnosticar a malária. É importante realçar que a fiabilidade deste método varia com as capacidades técnicas e experiência do operador. Este procedimento permite identificar as espécies de *Plasmodium*, quantificar parasitas, como também diagnosticar precocemente e prevenir casos graves da doença (Poespoprodjo et al., 2023).

Os testes de diagnóstico rápido (RDT) são testes imunocromatográficos que se baseiam na deteção de antigénios específicos do parasita (Fikadu & Ashenafi, 2023). São os mais abundantes no mercado, económicos e de fácil utilização, estando disponíveis comercialmente em vários formatos. (WHO, 2023b). Estes testes detetam principalmente a proteína rica em histidina 2 (HRP2) do *P. falciparum*, bem como a desidrogenase láctica (LDH) do *P. falciparum*, a LDH do *P. vivax* (Walker & Rogerson, 2023).

A maioria dos RDT utilizados para diagnosticar malária por *P. falciparum* tem como principal alvo o antigénio HRP2. No entanto, os parasitas desta espécie que não expressem este antigénio podem não ser detetados pelo teste, podendo originar um resultado falso negativo. Em 2022 foram vendidos cerca de 415,5 milhões RDT (WHO, 2023).

2.6. Uso de medicamentos antimaláricos

A malária pode ser tratada de forma eficaz caso se inicie o tratamento no começo da doença. Quanto mais se adiar a terapêutica, maior a probabilidade de ter consequências graves ou mesmo fatais (CDC, 2024b). A utilização de medicamentos antimaláricos, para tratamento da malária são específicos consoante a espécie do parasita, gravidade da infeção, probabilidade de resistência ao fármaco e idade do doente (CDC, 2024b). O principal objetivo da terapêutica é a eliminação do parasita e a resolução da infeção, prevenindo a progressão para doença grave.

No século XVII, missionários Jesuítas espanhóis descobriram que tribos indígenas usavam a casca da árvore *Cinchona* spp. para tratar febres. O princípio ativo da casca é atualmente conhecido por quinina. Esta manteve-se como o principal medicamento para tratamento e prevenção da malária durante muito tempo (CDC, 2018).

A cloroquina foi descoberta em 1934 pelo alemão Hans Andersag como alternativa ao tratamento com quinina, porém só foi reconhecida e estabelecida como um antimalárico eficaz e seguro em 1946 por cientistas britânicos e norte-americanos (CDC, 2018).

Dentro do grupo dos antimaláricos atuais, existem quatro subgrupos principais de fármacos, indicados na tabela 1:

Tabela 1: Medicamentos antimaláricos e os seus subgrupos principais e alvos específicos no ciclo de vida do parasita. Adaptado de (Haldar et al., 2018; Emanuela Soares, 2018)

Sub-grupos	**Fármaco**	**Alvo no ciclo de vida do parasita**
Antifolatos	Pirimetamina,	FE e FH (esquizonte) e FM (oocisto)
	Proguanil	FE (esquizonte e gametócitos) e FH (esquizonte)
	Sulfadoxina	FE e FH (esquizonte)
Antibióticos	Doxiciclina	FE
Artemisinina e derivados	Arteméter	Todas as fases
	Artemisinina	Todas as fases
	Artesunato	Todas as fases
	Dihidroartemisina	Todas as fases
Quinolinas	Amodiaquina	FE (trofozoíto e esquizonte)
	Cloroquina,	FE (trofozoíto e esquizonte)
	Lumefantrina	FE (trofozoíto e esquizonte)
	Mefloquina	FE (trofozoíto e esquizonte)
	Piperaquina	FE (trofozoíto e esquizonte)
	Primaquina	FE (gametócitos) e FH (esquizonte)
	Quinina	FE (trofozoíto e gametócitos)
Hidroxinaftaquinonas	Atovaquona	FE (esquizonte e gametócitos) e FH (esquizonte)

Legenda da tabela 1: FE – Fase eritrocitóica; FH - Fase hepática; FM- Fase no mosquito

Como primeira linha para tratamento da malária não complicada é recomendado a utilização da terapêutica combinada baseada em artemisinina (ACT). É de extrema importância a utilização correta dos fármacos. A utilização de artemisininas ou outros medicamentos antimaláricos em monoterapia, aumenta o risco de desenvolvimento de resistência como também o não cumprimento do regime de tratamento, ou seja, a interrupção prematura antes da conclusão do tratamento (WHO, 2023).

Considerando a malária não complicada por *P. falciparum* em crianças e adultos, o tratamento deve ser composto por um dos seguintes ACT (Tab.2):

Tabela 2: Tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* de acordo com as *guidelines* da OMS para indivíduos com mais de 30 Kg. Não se apresenta descrito nesta tabela a dose recomendada para crianças.

ACT (DCI)	**Nome Comercial**	**Dose (mg) (≥ 30 Kg)**	**Frequência**
Arteméter + Lumefantrina	Coartem ®	80 + 480	2 id durante 3 dias
Artesunato + Amodiaquina	ASAQ Winthrop ®	200 + 540	1 id durante 3 dias
Artesunato + Mefloquina	ASMQ	200 + 440	1 id durante 3 dias

Legenda da tabela 2: ACT- Terapêutica combinada baseada em artemisinina; DCI- Denominação Comum Internacional; id- por dia

O tratamento com Artesunato (200 mg) + Sulfadoxina-Primetamina (1500 mg / 75 mg) para ≥ 50 Kg tem uma posologia de uma vez por dia durante três dias de artesunato e uma administração única no primeiro dia de sulfadoxina-pirimetamina. Este tratamento não é recomendado no primeiro trimestre de gravidez (WHO, 2023).

O tratamento com Dihidroartemisinina (160 mg) + Piperaquina (1280 mg) (Eurartesim®) entre os 60 e 80 Kg tem uma posologia de uma vez por dia durante três dias (WHO, 2023).

Mulheres grávidas com malária não complicada por *P. falciparum* devem ser tratadas com Arteméter + Lumefantrina no primeiro trimestre de gravidez (WHO, 2023).

Relativamente às espécies *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi* na malária não complicada sensível à cloroquina, a administração deve ser feita no dia um e dois com uma dose de 10 mg base/Kg de peso corporal seguido de 5 mg base/Kg de peso corporal no terceiro dia (Varo et al., 2020). Nas regiões onde existem infeções resistentes à

cloroquina, estas podem ser tratadas com um derivado da artemisinina, excetuando o fármaco artesunato-sulfadoxina-primetamina para a espécie *P. vivax* (Varo et al., 2020).

De acordo com a OMS, os regimes com ACT consistem em três dias de tratamento com um derivado da artemisinina. Com um ciclo de três dias é feita a cobertura de dois ciclos assexuados, assegurando que somente uma pequena parte dos parasitas permaneça para ser tratada pelo segundo medicamento, diminuindo a probabilidade de desenvolvimento de resistência a este. Não são recomendados regimes de um a dois dias uma vez que são menos eficazes, têm menos efeito sobre os gametócitos e proporcionam menos proteção para o fármaco combinado (WHO, 2023).

Esta terapêutica combinada oferece uma grande vantagem, pois a artemisinina é eficaz na redução da parasitémia, enquanto o medicamento complementar é responsável por remover os parasitas residuais durante um período mais prolongado, oferecendo uma elevada eficácia na sua utilização (Soares, 2018).

Relativamente ao tratamento da malária severa, os objetivos principais incluem, evitar a morte do paciente e possíveis reinfeções (WHO, 2023). A administração para este tipo de tratamento é por via parentérica ou retal, devendo ser iniciada tão prontamente quanto possível. Existem duas categorias de medicamentos de eleição para o tratamento parentérico da malária severa: derivados da artemisinina (artesunato ou arteméter) e alcalóides da quinona (quinina e quinidina). O artesunato por via parentérica é o mais utilizado devido à redução substancial da mortalidade, comparativamente à quinina. Adicionalmente, o uso de artesunato é considerado mais simples e seguro (WHO, 2023).

De acordo com as *guidelines* da OMS de 2023, os adultos e as crianças diagnosticadas com malária grave (incluindo bebés, mulheres grávidas em todos os trimestres e mulheres lactantes) devem ser tratados com artesunato intravenoso ou intramuscular durante pelo menos 24 horas. Após esta administração, o tratamento deve ser completado com três dias de ACT. Como tratamento alternativo, deve-se optar pelo uso de arteméter, em detrimento da quinina (WHO, 2023).

3. Métodos Profiláticos

A profilaxia da malária consiste numa combinação de medidas preventivas de extrema importância. A sua utilização tem como objetivo prevenir uma possível infeção, bem como evitar a propagação da doença, pelo que, esta não deve ser subestimada.

Todos os viajantes para zonas endémicas de malária devem ser devidamente informados sobre as medidas de proteção individual, entre as quais se incluem, a prevenção comportamental (utilização de roupas, de cor clara, que cubram a maior área corporal possível, optando por camisas de manga comprida e calças), prevenção química (aplicação de repelentes, inseticidas e quimioprofilaxia) e prevenção mecânica (utilização de redes mosquiteiras) (Castelli et al., 2010). Estas medidas aplicam-se tanto aos viajantes de curta duração como aos de longa duração (CDC, 2024b). Deste modo, é fundamental para todos os viajantes, a marcação da Consulta do Viajante. Nesta consulta, os indivíduos são informados sobre as medidas preventivas a ter em consideração antes, durante e após a viagem, tendo aconselhamento e prescrição sobre o que pode ou deve levar consigo (SNS, 2024). Esta consulta tem também a dupla função da promoção da saúde e educação da população.

As medidas profiláticas mencionadas embora altamente eficientes, não são 100% eficazes, pelo que todas as pessoas febris que regressem de zonas onde a malária é endémica, mesmo que tenham adotado comportamentos adequados e efetuado quimioprofilaxia, devem ser imediatamente testadas para despiste de uma possível infeção (CDC, 2024b).

3.1. Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia consiste na administração de regimes completos de tratamento antimalárico a populações vulneráveis que vivem em zonas endémicas de malária com transmissão moderada e elevada, independentemente de o indivíduo estar ou não infetado (MMV, 2024b). Em áreas onde a transmissão da malária é sazonal, nomeadamente na região africana do Sahel, e onde existe um elevado risco de infeção grave, as crianças beneficiam de proteção através desta prática de quimioprofilaxia sazonal da malária (SMC) (WHO, 2023c). Esta intervenção profilática consiste em regimes completos de tratamento antimalárico, administrados em intervalos mensais durante o período de alta transmissão (tendencialmente na estação das chuvas), geralmente até 4-5 meses por ano (MMV, 2024b).
As mulheres grávidas, devido à sua maior suscetibilidade, são também mais vulneráveis a infeção, doença grave e morte por malária. Deste modo, o tratamento preventivo intermitente da malária na gravidez (IPTp) é utilizado para prevenir a malária em mulheres grávidas que vivem nas regiões africanas de transmissão moderada a elevada (MMV, 2024b).

A quimioprofilaxia aplica-se também a todos os viajantes para zonas endémicas de malária. A administração deve ser iniciada antes da partida, seja para uma estadia de curta ou longa duração. A administração do medicamento antes da viagem permite que o princípio ativo esteja no sangue antes de o viajante estar exposto aos parasitas (CDC, 2024b). É fundamental o aconselhamento prévio com um profissional de saúde sobre os medicamentos adequados e métodos de prevenção contra a malária.
Os viajantes de longo prazo, definidos como pessoas que viajam por mais de 6 meses, têm recomendações adicionais, tais como, a importância de manter uma adesão contínua e segura dos medicamentos de profilaxia, como também ter em consideração que devem levar consigo medicação suficiente para toda a duração da viagem, pois não devem contar com a obtenção de medicação segura e fiável no estrangeiro (CDC, 2024b).

A escolha do regime terapêutico depende do destino, da duração da viagem, das atividades planeadas, das comorbilidades do indivíduo, das alergias, caso seja mulher, do estado de gravidez e do tempo que falta para a entrada no país endémico, dado que alguns destes fármacos devem ser iniciados semanas antes da partida. Deve-se ter em conta

também outros medicamentos prescritos ou já tomados (para avaliar possíveis interações medicamentosas), potenciais efeitos secundários e o custo do antimalárico (Weiland, 2023; CDC, 2024b).

A quimioprofilaxia contra a malária pode ser dividida em profilaxia causal e profilaxia supressiva, visto que cada uma destas tem como alvo duas fases diferentes do ciclo do parasita. Considera-se profilaxia causal quando é administrado um fármaco contra o parasita na fase pré-eritrocítica (fase hepática). Estes medicamentos podem ser suspensos após o indivíduo abandonar a zona endémica. Por outro lado, considera-se profilaxia supressiva quando o princípio ativo atua contra o parasita na sua fase assexuada (fase eritrocítica) (Fikadu & Ashenafi, 2023; Weiland, 2023). A administração desta profilaxia deve ser feita durante quatro semanas após a saída da zona endémica para garantir a eliminação dos parasitas que podem emergir do fígado e entrar nos eritrócitos, que ocorre entre duas e quatro semanas após a exposição (Schwartz, 2012). Nas regiões onde a malária provocada por *P. falciparum* é predominante, como na África subsaariana, é indicada a profilaxia supressiva. Em contrapartida, nas zonas onde o *P. vivax* coexiste com o *P. falciparum* ou isoladamente, recomenda-se a profilaxia causal (Fikadu & Ashenafi, 2023).

Medicamentos de profilaxia causal

Atovaquona-Proguanil (Malarone®) é uma combinação medicamentosa de dois fármacos, Atovaquona e Proguanil. Esta deve ser iniciada 1 a 2 dias antes da viagem para a região endémica, sendo uma boa escolha para viagens mais curtas. A toma desta medicação deve ser feita com alimentos, de forma diária e à mesma hora. Ao retomar ao país de origem, o indivíduo deve continuar a toma durante mais sete dias (CDC, 2024b). Este medicamento é bem tolerado e tem uma boa eficácia contra espécies de *P. falciparum* resistentes (Schwartz, 2012). Os efeitos adversos mais frequentes notificados são dores abdominais, náuseas, vómitos, diarreia e cefaleias (INFOMED, 2013).
O atovaquona-proguanil não é recomendado em profilaxia para crianças com peso inferior a 5 kg, mulheres grávidas ou a amamentar ou doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) (INFOMED, 2013).

Primaquina é considerada dos medicamentos mais eficazes contra a infeção por *P. vivax,* sendo uma boa escolha em países onde esta espécie é predominante (Schwartz, 2012). Tal como o Malarone®, este medicamento é uma escolha benéfica em viagens mais curtas e de última hora, pelo facto de ser iniciado um a dois dias antes da viagem, e com uma posologia de sete dias após sair da zona endémica (CDC, 2024b). No entanto, esta terapêutica pode também ser utilizada como profilaxia terminal nos viajantes de longa duração com exposição prolongada a *P. ovale* ou *P. vivax*. Este tipo de profilaxia envolve a administração deste fármaco no final do período de exposição, com o intuito de prevenir reincidências ou apresentações clínicas de início tardio da doença. Assim, quando indicado, o indivíduo deve tomar primaquina durante 14 dias depois de deixar a região endémica, em simultâneo com a profilaxia anteriormente administrada. Caso esta profilaxia seja cloroquina, doxiciclina ou mefloquina, o indivíduo deve fazer nas últimas duas semanas primaquina como profilaxia pós-exposição. Quando a atovaquona-proguanil é a profilaxia primária utilizada, o viajante pode tomar primaquina durante os últimos sete dias de atovaquona-proguanil e depois durante mais sete dias (CDC, 2024b). Este medicamento é contraindicado em indivíduos com deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) pelo potencial de provocar hemólise oxidativa fatal. É crucial antes da prescrição deste fármaco um teste laboratorial de G6PD para confirmação de níveis normais ou deficiência de G6PD (Poespoprodjo et al., 2023).
O efeito adverso mais frequente deste fármaco é a intolerância gastrointestinal, sendo imprescindível a toma de primaquina com alimentos (Poespoprodjo et al., 2023).

<u>Medicamentos de profilaxia supressiva</u>

A Cloroquina é um medicamento de toma semanal, sendo uma boa escolha para viagens mais longas. Indivíduos com tomas continuadas de hidroxicloroquina para condições reumatológicas, dermatológicas ou outras, podem não ter a necessidade de tomar um medicamento adicional, no entanto, a hidroxicloroquina não é eficaz contra estirpes de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e não é ativa contra formas fora da fase eritrocitóica de *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Assim, a utilização de hidroxicloroquina não previne a infeção por estas espécies, contudo é considerada uma alternativa ao uso de cloroquina, (INFOMED, 2022; CDC, 2024b).
A profilaxia com cloroquina ou hidroxicloroquina deve ser iniciada uma-duas semanas antes da viagem para zonas endémicas, continuando a terapêutica com uma frequência de

uma vez por semana, no mesmo dia da semana, durante a sua estadia. Após deixar a zona endémica, o indivíduo deve permanecer durante quatro semanas com o tratamento (CDC, 2024b).
Os efeitos adversos notificados da cloroquina e hidroxicloroquina incluem, visão turva, tonturas, náuseas, vómitos, diarreia, dores abdominais, cefaleias, insónias e prurido. A cloroquina pode ser utilizada em todos os trimestres da gravidez, e deve ser administrada às refeições (INFOMED, 2022; CDC, 2024b).

Doxiciclina tende a ser o medicamento antimalárico menos dispendioso. É uma boa opção para viagens de última hora, visto que a toma do medicamento é iniciada um-dois dias antes da viagem. Este fármaco deve ser tomado às refeições uma vez por dia, sempre à mesma hora e todos os dias durante a viagem. Após a saída do país endémico, o indivíduo deve continuar a terapêutica diariamente durante quatro semanas. Pessoas que utilizam doxiciclina em tratamento prolongado para prevenir acne não necessitam de tomar um medicamento adicional. Esta medicação é utilizada também para prevenção de outras infeções como rickettsiose ou leptospirose, sendo uma boa escolha para indivíduos que tenham planeado um acampamento ou nadar em água doce, onde o risco desta última é mais acrescido (INFOMED, 2023a; CDC, 2024b).
Este medicamento tem como efeitos adversos náuseas, vómitos e cefaleias. A doxiciclina pode ainda provocar fotossensibilidade, manifestada como uma reação exagerada à exposição solar. Esta reação pode ser evitada, minimizando a exposição solar prolongada e utilizando proteção solar (INFOMED, 2023a). A utilização de doxiciclina está contraindicada em pessoas que tenham alergias à classe de antibióticos tetraciclinas, grávidas, bebés, crianças com idade inferior a oito anos (CDC, 2024b).

A profilaxia com mefloquina é um medicamento de toma semanal, sendo preferível para viagens de longa duração. Esta deve ser começada aproximadamente duas semanas antes da viagem para a região onde a malária é endémica. O indivíduo com esta prescrição deve fazer a toma semanalmente às refeições, no mesmo dia de cada semana durante a viagem e mais quatro semanas após sair da zona endémica (CDC, 2024d).
Este medicamento está associado a efeitos adversos neuropsiquiátricos, tais como, perturbações de ansiedade, depressão, alucinações, agitação, ataques de pânico entre outros, sendo contraindicado em doentes com depressão aguda ou história recente de depressão, doentes com alterações de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia ou

outras doenças do foro psiquiátrico e história de convulsões (INFOMED, 2023b). Ocasionalmente foi reportado a persistência destes sintomas durante muito tempo após a descontinuação da mefloquina (INFOMED, 2023b; CDC, 2024b). Outros efeitos indesejáveis incluem náuseas, vómitos, diarreia, tonturas, cefaleias, insónias e perturbações visuais (INFOMED, 2023b).
A mefloquina é contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade a este fármaco ou a compostos relacionados como a quinidina ou quinina. Não é recomendada também em indivíduos com anomalias da condução cardíaca (INFOMED, 2023b; CDC, 2024b).

A tafenoquina é um novo medicamento de longa duração, análogo da primaquina, tendo sido aprovado pela primeira vez em 2018. É um dos medicamentos mais eficazes para prevenção de infeções por *P. vivax* e pode também ser efetivo para *P. falciparum*. No entanto, continua inacessível para a maioria dos países onde *P. vivax* é predominante (Poespoprodjo et al., 2023). Este fármaco é uma boa escolha para viagens de última hora visto que só deve ser iniciado (com uma dose de carga diária) três dias antes da partida para a zona endémica. É recomendada uma dose de manutenção semanal durante a estadia com uma toma única à refeição. Este fármaco tem também a vantagem de ser tomado apenas uma vez após o indivíduo regressar ao seu país de origem, (CDC, 2024b). Este medicamento, tal como a primaquina, é contraindicado em indivíduos com deficiência de G6PD pela possibilidade de provocar hemólise oxidativa, sendo a gravidade da hemólise proporcional à dose do fármaco e ao grau de deficiência enzimática (Poespoprodjo et al., 2023). Como tal, este só pode ser prescrito após confirmação, através de um teste laboratorial quantitativo, da ausência da deficiência desta enzima. Uma vez verificado e documentado um nível normal de G6PD, não será necessário repetir o teste em futuras prescrições de tafenoquina ou de primaquina. (Poespoprodjo et al., 2023; CDC, 2024b). Este fármaco é igualmente contraindicado em crianças, durante a gravidez e a amamentação, a menos que o bebé amamentado tenha um nível normal de G6PD documentado. Não é recomendado o uso em indivíduos com perturbações psicóticas. Os efeitos adversos notificados incluem tonturas, náuseas, vómitos, diarreia e cefaleias.
Na tabela 3 pode-se observar de forma esquemática as indicações referentes a cada terapêutica de profilaxia, bem como a dose em adultos e a frequência de cada toma.

Tabela 3: Terapêutica profilática da malária de acordo com as *guidelines* do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) (CDC, 2024d).

Princípio Ativo (DCI)	**Nome Comercial**	**Indicações de Profilaxia**	**Dose Adultos (mg)**	**Frequência**
Atovaquona + Proguanil	Malarone ®	Todas as regiões endémicas de malária	250mg + 100mg	1 id
Cloroquina	Resochina ®	Apenas em zonas sensíveis a cloroquina	300 mg	1 x /semana
Hidroxicloroquina	Plaquinol ®	Apenas em zonas sensíveis a cloroquina (alternativa de cloroquina)	310 mg	1 x / semana
Doxiciclina	Vimbramicina ®	Todas as regiões endémicas de malária	100 mg	1 id
Mefloquina	Mephaquin Lactab®	Apenas em zonas sensíveis a mefloquina	228 mg	1 x / semana
Primaquina	-	Profilaxia para deslocações de curta duração a zonas onde existe principalmente *P. vivax*.	30 mg	1 id
Tafenoquina	Kozenis ®	Todas as regiões endémicas de malária	200 mg	Dose única

Quimioprofilaxia na Gravidez

A infeção por malária na gravidez apresenta riscos graves não só para a mãe, mas também para o feto e recém-nascido. Pode induzir parto prematuro, aborto espontâneo e nado-morto. Pelo que as grávidas são consideradas como um dos grupos de risco mais graves associados a esta doença. Deste modo, é aconselhado, a todas as mulheres grávidas e mulheres suscetíveis de engravidar, evitarem, sempre que possível, viajar para zonas endémicas de malária (WHO, 2023b; CDC, 2024). Caso uma mulher grávida viaje para uma zona endémica ou viva numa destas regiões é fundamental que inicie um regime de profilaxia eficaz, e tome medidas de proteção individual.

Tal como anteriormente mencionado, o IPTp é utilizado para prevenir malária nas mulheres que vivem em zonas de alta transmissão. De acordo com a OMS, é recomendado que mulheres grávidas de todas as fases de gravidez recebam medicamentos antimaláricos em intervalos pré-determinados para reduzir possíveis infeções, independente de estar infetada ou não.

A OMS recomenda pelo menos três doses de sulfadoxina-primetamina (SP) para o IPTp, com início, o mais cedo possível, no segundo trimestre. As doses são administradas com um intervalo de pelo menos um mês durante as consultas de cuidados pré-natais (ANC) (WHO, 2023c; Littmann et al., 2024). O fármaco apresenta uma alta eficácia nestes casos e para além de promover a redução da parasitémia placentária, provavelmente também da parasitémia materna, contribui para a redução do número de nados com baixo peso. A evidência mostrou uma correlação entre a administração de duas, três ou mais doses de IPTp-SP e o aumento do peso médio ao nascimento em 56g. Contudo, este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas antes da décima terceira semana de gravidez (WHO, 2023b).

De acordo com a OMS, IPTp foi adotada por 35 países africanos e estima-se que 42% das mulheres grávidas em risco de contrair malária tenham beneficiado de três doses da terapia preventiva em 2022, em comparação com 34% em 2021. No entanto, este valor mantém-se muito abaixo dos níveis de cobertura pretendidos para esta intervenção, cujo objetivo é de 80% (WHO, 2023c).

Nas zonas onde não foram registados casos de *P. falciparum* resistente à cloroquina, este fármaco é considerado uma boa opção profilática para grávidas, visto não se verificar efeitos nocivos no feto quando utilizada nas doses recomendadas. A gravidez não constitui contraindicação para profilaxia da malária com cloroquina ou hidroxicloroquina

(CDC, 2024b). Para as regiões em que há reconhecimento de *Plasmodium* resistente à cloroquina, a mefloquina é o único medicamento recomendado para profilaxia da malária durante a gravidez. Os estudos sobre a utilização da mefloquina em mulheres grávidas não demonstraram qualquer indicação de efeitos adversos no feto (CDC, 2024b).
Atovaquone-proguanil não é recomendado para uso durante a gravidez devido à escassa informação disponível sobre a sua segurança. A doxiciclina, primaquina e tafenoquina estão também contraindicadas para a profilaxia da malária durante a gravidez devido ao risco de efeitos adversos observados no feto. A doxiciclina pode provocar descoloração e displasia dos dentes e a inibição do crescimento ósseo. A primaquina e a tafenoquina podem atravessar por via transplacentária para um feto deficiente em G6PD e causar anemia hemolítica no útero (CDC, 2024b).

Quimioprofilaxia nas Crianças

A SMC é uma estratégia preventiva recomendada pela OMS para proteger crianças com menos de cinco anos de idade e que vivam em zonas com transmissão sazonal de malária. Tal como mencionado anteriormente, a SMC consiste na administração intermitente de uma dose terapêutica, durante o período de alta transmissão de malária, às crianças, independente de estarem ou não infetadas (MMV, 2024a).
É recomendado o uso de sulfadoxina-primetamina com amodiaquina em ciclos mensais. Este medicamento demonstrou ser eficaz, seguro, bem tolerado e com fácil disponibilidade e custo baixo. O objetivo da administração da SMC é instituir concentrações no sangue que eliminem as infeções existentes e previnam novas infeções durante o período de maior risco de malária (WHO, 2023).
Atualmente, a SMC está a ser implementada em 17 países africanos. Em 2023 registou-se 49 milhões de crianças a utilizar sulfadoxina-primetamina, tendo vindo a crescer gradualmente o seu uso, reduzindo significativamente o fardo desta doença mortal. O sucesso desta estratégia levou a OMS a recomendar a sua utilização alargada a qualquer criança em risco elevado de malária grave em África, independentemente da idade e da localização geográfica (MMV, 2024a).

Todas as crianças que viajam para zonas endémicas de malária devem utilizar as medidas de proteção individual, bem como a administração de um medicamento antimalárico. A existência deste tipo de medicamentos em formulação líquida não é muito comum e pode ter também um sabor amargo, sendo então recomendada a toma com uma pequena

quantidade de algo doce. Deve-se calcular a dose pediátrica de acordo com o peso corporal da criança. A administração do fármaco com o estômago cheio pode minimizar as perturbações gástricas e os vómitos (CDC, 2024b).
Atovaquone-proguanil pode ser utilizado como profilaxia para bebés e crianças com peso ≥ 5 kg. A cloroquina e a mefloquina são opções para bebés e crianças de todas as idades e pesos, dependendo da resistência aos medicamentos no local de destino. A doxiciclina pode ser utilizada em crianças com idade ≥8 anos. A primaquina pode ser usada para crianças que não são deficientes em G6PD e que estão a viajar para áreas principalmente com a existência de *P. vivax* (CDC, 2024d).

O CDC salienta que não existe nenhum medicamento antimalárico que possa prevenir a malária a 100%. Por conseguinte, a profilaxia deve ser complementada com a utilização de medidas de proteção pessoal tais como, o uso de repelente de insetos, mangas compridas, calças compridas, dormir num local sem mosquitos utilizar uma rede mosquiteira tratada com inseticida, entre outros (Fikadu & Ashenafi, 2023; CDC, 2024b).

3.1.1. Resistências aos medicamentos antimaláricos

A resistência aos medicamentos antimaláricos tem vindo a crescer ao longo dos anos, ameaçando a eficácia do tratamento, o controlo e a eliminação da malária (Varo et al., 2020).

A resistência é definida como:

> ‘‘a capacidade de uma espécie do parasita sobreviver ou multiplicar-se apesar da administração e absorção de um fármaco em doses iguais ou superiores às habitualmente recomendadas, mas dentro dos limites de tolerância do indivíduo, tendo o medicamento em questão conseguido aceder ao parasita ou ao glóbulo vermelho infetado durante o tempo necessário para a sua ação normal’’ (Rasmussen & Ringwald, 2020).

Praticamente todos os fármacos desenvolvidos até hoje contra a malária têm resistências conhecidas. A resistência à cloroquina, que se encontra entre os primeiros fármacos reconhecidos para tratamento da malária provocada por *P. falciparum,* apareceu no final da década de 1950 (Von Seidlein & Dondorp, 2015). Nos dias de hoje, a cloroquina em muitas regiões endémicas de malária já não é ativa contra o *P. falciparum*, excetuando na América Central como nas Caraíbas e nos países a oeste do Canal do Panamá. Com o decorrer dos anos, este fármaco está também a perder a eficácia contra a espécie *P. vivax,* tendo sido confirmado resistências na Papua Nova Guiné e na Indonésia (Poespoprodjo et al., 2023; CDC, 2024b). O principal mecanismo de resistência à cloroquina inicia-se com a ingestão da hemoglobina por parte do *Plasmodium* de modo a adquirir aminoácidos, que são utilizados para a síntese de proteínas do parasita, libertando o grupo heme que é altamente tóxico à célula deste. O fármaco sofre efluxo ativo, para fora do vacúolo digestivo do parasita, através do transportador de resistência à cloroquina do *P. falciparum* codificado pelo gene *pfcrt*. Desta forma, o *pfcrt* mutante impede a cloroquina de se ligar ao seu recetor heme. Este gene foi universalmente associado ao desenvolvimento de resistência à cloroquina (Blasco et al., 2017; Haldar et al., 2018; Soares, 2018).

Para destinos onde ocorrem espécies de *Plasmodium* resistentes à cloroquina, para além das medidas de proteção individual contra os mosquitos, pode-se prescrever como quimioprofilaxia atovaquone-proguanil, doxiciclina, mefloquina ou tafenoquina (CDC, 2024b). Das cinco espécies de malária humana, *P. falciparum* e *P. vivax* são os que

desenvolvem maior resistência aos medicamentos antimaláricos. Não existem provas conclusivas sobre a resistência à cloroquina no *P. malariae* (Varo et al., 2020).

De modo geral, a artemisinina e os seus derivados, reduzem rapidamente o número de parasitas no sangue. Na maioria das zonas endémicas da malária, poucos indivíduos tratados com monoterapia à base de artemisinina ou com um ACT são identificados como tendo parasitas no sangue no terceiro dia após o início da terapêutica (Rasmussen & Ringwald, 2020). No entanto, em 2007 no Camboja, situado na sub-região do Grande Mekong, observou-se pela primeira vez um atraso na eliminação do parasita (Poespoprodjo et al., 2023). Ao terceiro dia de tratamento com monoterapia de artemisinina ou com um ACT, indivíduos ainda apresentavam parasitas no sangue. Este atraso na eliminação dos parasitas foi denominado "resistência parcial à artemisinina" (Rasmussen & Ringwald, 2020). Contudo, a incapacidade de eliminar os parasitas do sangue nos primeiros três dias de tratamento não implica necessariamente que o doente esteja infetado com parasitas parcialmente resistentes à artemisinina. Nas regiões onde os parasitas ainda são completamente sensíveis à artemisinina, a análise dos dados reportados à OMS sugere que 3,0-5,0% dos doentes podem continuar a ter parasitémia até ao terceiro dia de terapêutica (Rasmussen & Ringwald, 2020).

Em 2012, a resistência à artemisinina foi associada a mutações no gene *K13* do genoma de *P. falciparum*. Estas mutações resultam na redução da expressão de genes envolvidos na replicação do DNA, o que faz com que *P. falciparum* permaneça na forma de anel, tornando-o menos sensível à ação das artemisininas (Soares, 2018).

Apesar da resistência parcial às artemisininas e aos medicamentos combinados com este fármaco representarem uma ameaça significativa para o controlo global da malária, os ACT ainda são eficazes na maioria das regiões onde a malária é endémica. Assim, a eliminação prioritária da malária em áreas com focos de resistência tem sido promovida como uma estratégia essencial para limitar a propagação das espécies de *P. falciparum* resistentes à artemisinina (Poespoprodjo et al., 2023).

A resistência do *P. falciparum* à mefloquina foi confirmada na década de 1990 no Sudeste Asiático, nas fronteiras entre a Tailândia e a Birmânia (Myanmar), ocorrendo antes da utilização da mefloquina como medicamento parceiro do artesunato (Poespoprodjo et al., 2023). Para destinos com plasmódios resistentes à mefloquina, as opções alternativas de quimioprofilaxia são a atovaquona-proguanil, a doxiciclina e a tafenoquina (CDC, 2024b).

A compreensão das resistências e da sua disseminação é bastante facilitada pelo conhecimento de marcadores moleculares de resistência. Os marcadores moleculares são alterações genéticas associadas a uma mudança na suscetibilidade do parasita relativamente ao medicamento antimalárico. Estes marcadores podem ser utilizados para ajudar a confirmar uma resistência, como também, a causa de insucesso de um dado tratamento (Rasmussen & Ringwald, 2020). A identificação destes marcadores pode ser uma ajuda crucial para os profissionais de saúde, permitindo ajustar os regimes terapêuticos, desenvolver novos medicamentos e implementar estratégias de controlo mais eficazes para prevenir a propagação de espécies resistentes.

3.2. Controlo dos Vetores

Quando não existiam vacinas ou medicamentos eficazes para prevenir ou tratar a malária, o controlo da transmissão focava-se principalmente no combate aos vetores.
Inicialmente, esta estratégia incluía o uso de redes mosquiteiras, isolamento das casas e eliminação de criadouros de mosquitos, como os pântanos (WHO, 2023).
Em 1874, um estudante de química alemão, Othmer Zeidler, sintetizou DDT para a sua tese. No entanto, a propriedade inseticida do DDT só foi descoberta em 1939 por Paul Muller, na Suíça. Após a segunda guerra mundial, o DDT foi utilizado no controlo da malária, tendo provado a sua eficácia contra o mosquito vetor da malária (CDC, 2018).
Com a descoberta das propriedades inseticidas do DDT e de outros inseticidas, o controlo dos vetores da malária passou a centrar-se na utilização de inseticidas destinados às fases larvar e adulta dos mosquitos vetores (WHO, 2023).
As atuais estratégias de controlo de vetores recomendadas pela OMS, a todas as populações em risco de malária na maior parte dos contextos epidemiológicos e ecológicos, centram-se na utilização de redes mosquiteiras tratadas com inseticida de longa duração (MTI), oferecendo uma proteção suplementar matando os insetos que entram em contacto com a rede e na pulverização residual de interiores (PRI) para reduzir a picada de mosquitos em recintos fechados. Quer sejam tratados com inseticida ou não, as redes mosquiteiras constituem um impedimento físico contra os mosquitos (Fikadu & Ashenafi, 2023; WHO, 2023).
A PRI impede a entrada de mosquitos ao aplicar inseticida nas paredes e no chão de uma casa, com efeito duradouro que se estende por vários meses (Fikadu & Ashenafi, 2023).
As formulações de inseticidas atualmente recomendadas pela OMS para utilização na PRI dividem-se em seis classes principais de inseticidas com quatro modos de ação, com base no seu local-alvo primário no vetor (Tabela 4) (WHO, 2023).

Tabela 4: Formulações de inseticidas recomendados pela OMS.

Classes de Inseticida	Inseticida	Mecanismo de ação
Piretróides	Alfacipermetrina, Deltametrina, Lambda-cialotrina, Etofenprox, Bifentrina	Moduladores dos canais de sódio
Organoclorados	DDT	
Carbamatos	Bendiocarbe	Inibidores da acetilcolinesterase
Organofosforados	Pirimifos-metilo	
Neonicotinóides	Clotianidina	Moduladores competitivos dos recetores nicotínicos da acetilcolina
Meta-diamidas	Broflanilida	Moduladores alostéricos dos canais de cloreto dependentes do GABA

A OMS não avaliou nenhum produto contendo DDT quanto à sua eficácia, segurança e qualidade para o controlo de vetores, nem realizou inspeções nos locais de fabrico. Em contraste com as outras cinco classes de inseticidas recomendadas pela OMS que satisfazem o nível de segurança e eficácia para a pré-qualificação, o DDT é classificado como um poluente orgânico persistente, não sendo abrangido para recomendação da OMS para pré-qualificação de inseticidas (Fikadu & Ashenafi, 2023; WHO, 2023). Em algumas regiões, o uso de DDT pode ser justificado, mas a decisão de usá-lo deve ser baseada numa análise detalhada das alternativas e apresentar uma justificação clara para a sua escolha em detrimento das outras alternativas. A OMS considera o DDT como último recurso, e não como uma primeira escolha. Sempre que o DDT for selecionado, deve ser utilizado sob medidas de controlo rigorosas e exclusivamente para o fim proposto. Além disso, os países que optam pelo uso de DDT, para o controlo dos vetores da malária, devem reavaliar, regularmente, a necessidade da sua utilização, pelo menos a cada dois anos, para garantir que o seu uso continua a ser justificado (WHO, 2023).

OS MTI podem ser tratados com apenas uma classe de inseticida, piretróides, para a prevenção e o controlo da malária em crianças e adultos que vivem em zonas com transmissão contínua. No entanto, o aparecimento de *Anopheles* resistentes aos piretróides desencadeou a descoberta de butóxido de piperonilo (BOP). O BOP funciona em sinergia com os piretróides, inibindo as enzimas metabólicas dos mosquitos que

apresentam resistência a esta classe de inseticida. Com este mecanismo, o BOP garante que os piretróides mantenham a sua eficácia contra populações de *Anopheles* que desenvolveram resistência ao inseticida (Poespoprodjo et al., 2023). Piretróides-BOP é a combinação de eleição recomendada pela OMS em regiões com transmissão contínua de malária, em que os principais vetores apresentam este tipo de resistência. De acordo com a OMS, a combinação de piretróides com BOP ou outra classe de inseticida como o clorfenapir ou piriproxifeno, proporciona uma melhor proteção contra a malária em regiões onde existe resistência dos *Anopheles* aos piretróides (Poespoprodjo et al., 2023; WHO, 2023).

Após um aumento significativo desde 2004, a utilização de MTI manteve-se praticamente inalterada desde 2015, com cerca de 56% das crianças pequenas e das mulheres grávidas a dormir debaixo de uma rede mosquiteira em 2022 (MMV, 2024b).

Contudo, é de grande importância salientar que não se recomenda o uso simultâneo de MTI e PRI para prevenir e controlar a malária em crianças e adultos em áreas de transmissão contínua da doença. Deve-se dar prioridade apenas a uma das estratégias para se obter uma cobertura ótima e de alta qualidade, não devendo utilizar uma segunda intervenção para compensar possíveis falhas na aplicação da primeira (WHO, 2023).

A utilização de repelentes tópicos é uma das estratégias mais utilizadas pelos viajantes para as áreas endémicas. Embora utilizada também pelos indivíduos que vivem nas zonas de alta transmissão, a OMS não recomenda a utilização desta estratégia se o objetivo for prevenir e controlar a doença a nível comunitário (WHO, 2023).

De facto, a utilização de repelentes tem sido proposta como alternativa para prevenir a malária em grupos para os quais os MTI e os PRI possam ser menos eficazes. No entanto, não está claro se a integração de repelentes nos programas de controlo de vetores em zonas endémicas reduzirá efetivamente os casos de malária. Algumas desvantagens que podem afetar o uso dos repelentes nestes programas incluem: os repelentes não matam mosquitos, apenas evitam as picadas, o que pode desviar os mosquitos para indivíduos que não os usam. Isto levanta questões de equidade na saúde, pois a acessibilidade a estes produtos pode variar entre diferentes grupos sociais. Adicionalmente, o efeito dos repelentes tópicos é de curta duração, necessitando de reaplicações frequentes, o que torna a proteção altamente dependente da adesão do utilizador (Gabaldón Figueira et al., 2023; WHO, 2023).

Existem duas categorias de repelentes, os produtos sintéticos e os óleos essenciais. Os produtos sintéticos destacados pela CDC e OMS incluem DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida), IR3535 (éster etílico do ácido 3-[N-acetil-N-butil]-aminopropiónico) e icaridina (ácido 1-piperidinocarboxílico, 2-(2-hidroxietil)-1-metilpropil éster) (Castelli et al., 2010; CDC, 2024b). Dentro dos óleos essenciais, destaca-se o óleo de eucalipto limão, que contém OEL (Óleo de Eucalipto Limão) e PMD (para-metano-3,8-diol). OEL é um óleo essencial extraído das folhas de eucalipto-limão, que contém vários componentes naturais, incluindo pequenas quantidades de PMD. Por outro lado, o PMD é o componente principal que pode ser encontrado no OEL ou ser sintetizado em laboratório, sendo responsável pela eficácia do repelente. Produtos formulados com OEL ou PMD são recomendados pelo CDC por serem testados quanto à segurança e eficácia, mas o uso de óleo puro de eucalipto-limão não é recomendado. Além disso, OEL e PMD não devem ser usados em crianças com menos de três anos para evitar reações alérgicas (CDC, 2024b).

O DEET, disponível no mercado desde 1957, é considerado o repelente de eleição de acordo com a OMS e o CDC. A sua eficácia contra insetos, especialmente os vetores responsáveis pela transmissão de malária, é garantida com concentrações entre os 30% e 50% (Castelli et al., 2010; CDC, 2024b). Qualquer repelente deve ser aplicado em todas as partes expostas do indivíduo.

A utilização de vestuário com inseticida não é recomendada para prevenção e controlo da malária a nível comunitário nas regiões de alta transmissão. No entanto, esta estratégia pode ser benéfica como intervenção a nível individual. Na ausência de MTI, existem algumas provas de que o vestuário tratado com inseticida pode reduzir o risco de infeção por malária em populações específicas, como refugiados e militares (WHO, 2023).

Outra técnica de controlo dos vetores que tem estado sob investigação inclui a técnica SIT (Técnica de Insetos Esterilizados). A SIT é uma técnica inovadora de controlo de insetos, que existe desde a década de 1950, utilizada com o objetivo de reduzir populações de insetos que ameaçam plantações e possam transmitir doenças para os humanos (GLCVCD, 2020). Existem três métodos SIT, a irradiação, *Wolbachia* e gene autolimitante (GLCVCD, 2020).

No método de irradiação (Fig. 12), os mosquitos são criados em meio laboratorial, onde as pupas femininas e masculinas são separadas. Os mosquitos machos são expostos a

radiações ionizantes de raio X ou gama, e, após essa etapa, são libertados em massa para o meio ambiente (Miranda et al., 2024). Os mosquitos estéreis competem com os mosquitos selvagens para acasalamento com as fêmeas. Após acasalamento dos mosquitos estéreis com as fêmeas presentes na zona, os ovos não são viáveis, interrompendo assim o ciclo de vida. Desta forma, este método resulta numa diminuição das populações de mosquitos da espécie levando ao efeito desejado de diminuir as populações de humanos infetados por doenças transmitidas por estes vetores (GLCVCD, 2020; MVCD, 2024).

Esta técnica tem mostrado resultados satisfatórios no controlo de mosquitos das espécies *Aedes*, *Culex* e *Anopheles* nos Estados Unidos, na Ásia, América Central e Cuba (CDC, 2024a). No entanto, ainda se encontra em desenvolvimento a sua aplicação no continente africano. A sua utilização em larga escala tem os seus desafios, tais como a necessidade de manter a produção de mosquitos em grandes quantidades, a separação do género feminino e masculino e garantir a libertação contínua de machos esterilizados para se conseguir alcançar o objetivo principal, reduzir as populações de mosquitos fortes e resistentes no meio ambiente (Miranda et al., 2024).

Figura 12- Imagem esquemática do processo de irradiação. Adaptado de (GLCVCD, 2020).

Wolbachia pipientis é uma bactéria endossimbiótica gram-negativa que infeta cerca de 60% dos artrópodes, incluindo mosquitos transmissores de doenças humanas, sendo transmitida pelo mosquito fêmea à sua descendência (Miranda et al., 2024). Tanto quanto se sabe, esta bactéria não afeta humanos ou animais como peixes, pássaros ou animais domésticos (CDC, 2024c). A infeção de mosquitos *Aedes* com *Wolbachia* tem demonstrado eficácia no controlo da transmissão da dengue, chikungunya e vírus Zika. Recentemente, a evidência sugere que abordagens semelhantes podem também controlar a propagação da malária por *P. falciparum* (Florez et al., 2023).

A *Wolbachia* atua principalmente através de três mecanismos no controlo de mosquitos, sendo o mais comum a incompatibilidade citoplasmática (IC). Neste processo, os bacteriófagos da *Wolbachia* (vírus que infetam e se replicam dentro da bactéria) podem conter genes específicos, como *cifA* e *cifB.* Quando os mosquitos machos infetados com *Wolbachia*, que possuem estes genes, acasalam com fêmeas não infetadas, ocorre a IC, resultando numa redução da viabilidade dos ovos e consequente morte embrionária dos mosquitos. Embora as fêmeas possam pôr ovos, estes nunca chegam a eclodir, contribuindo assim para o controlo e diminuição da população de mosquitos (Miranda et al., 2024; Mushtaq et al., 2024). Outro mecanismo inclui a interferência da *Wolbachia* no desenvolvimento do *Plasmodium*, inibindo o seu ciclo de vida dentro do mosquito, reduzindo a probabilidade de transmissão da malária (Mushtaq et al., 2024). Como vários estudos sugerem que a *Wolbachia* pode inibir a proliferação do *P. falciparum* em *Anopheles stephensi* e *Anopheles gambiae*, o controlo direcionado utilizando variantes apropriadas de *Wolbachia* pode ser útil para suprimir a propagação das doenças provocadas por estes parasitas (Miranda et al., 2024). Por fim, esta bactéria pode ainda encurtar o tempo de vida dos mosquitos, tornando-os menos eficazes como vetores de doenças. A capacidade da *Wolbachia* para impedir a transmissão de *Plasmodium* é atualmente o mecanismo de maior interesse para os investigadores (Mushtaq et al., 2024).

O método que utiliza um gene autolimitante baseia-se na produção de mosquitos autolimitados em meio laboratorial, que apresentam dois tipos de gene: um gene autolimitante que impede que as larvas fêmeas sobrevivam até à fase adulta e um marcador fluorescente que permite aos investigadores identificar os mosquitos presentes na natureza (GLCVCD, 2020). Apenas os mosquitos machos que possuem este gene são libertados no meio ambiente. Quando esses machos acasalam com fêmeas selvagens, os seus descendentes que herdam uma cópia do gene autolimitante, não sobrevivem até à

fase adulta, o que reduz o número de mosquitos fêmea responsáveis pela transmissão de doenças. Como os mosquitos que contêm este gene só se reproduzem com a sua própria espécie o gene autolimitante não se estabelece no ecossistema (GLCVCD, 2020; MVCD, 2024).

3.3. Controlo Ambiental

As mudanças climáticas são consideradas uma das principais ameaças à saúde e ao bem-estar do ser humano, podendo ter também um impacto direto ou indireto na transmissão da malária.

As alterações climáticas podem influenciar de forma direta a propagação da malária devido à sensibilidade do parasita e dos mosquitos vetores às condições de temperatura, precipitação e humidade. A temperatura ótima para os mosquitos *Anopheles* se reproduzirem e sobreviverem está entre os 20 - 27ºC. Quando a temperatura sobe acima dos 28ºC a taxa de mortalidade aumenta, dificultando a sua sobrevivência. Assim, um ligeiro aquecimento em regiões que apresentam temperaturas baixas e sem indícios de malária, podem gerar novos casos da doença (WHO, 2023c).
Alguns efeitos indiretos do clima em relação à transmissão da malária incluem a redução do acesso a serviços de saúde, por desastres naturais, como inundações ou secas, dificultando o acesso dos indivíduos a centros hospitalares, impedindo o tratamento ou prevenção, como também o impedimento de transporte e distribuição de medicamentos ou outros métodos profiláticos (WHO, 2023c).

No ano 2022, as condições meteorológicas extremas no Paquistão provocaram inundações, resultando em águas paradas que se tornaram locais ideais para a reprodução de mosquitos. Como resultado, os casos de malária aumentaram significativamente em comparação com 2021, com 2,1 milhões de casos adicionais registados (WHO, 2023c).

Deste modo é importante a redução das fontes para reprodução de mosquitos, eliminando e impedindo ao máximo os locais com água estagnada. Esta componente de gestão ambiental, que se destina a modificar o ambiente, é um desafio constante, mas necessário para impedir a criação de condições favoráveis à sobrevivência e proliferação do vetor, reduzindo o contato homem-vetor (OMS, 2015). A redução de locais com águas paradas como: poças, lagos artificiais e recipientes abertos implica a colaboração de vários setores tais como a agricultura ou planeamento urbano. Medidas simples como a drenagem de águas paradas, a cobertura de recipientes de armazenamento de água e a limpeza regular de quintais, podem ter um impacto considerável na redução da população de mosquitos (OMS, 2015).

Com o esforço e contributo de comunidades, entidades locais e organizações de saúde, a redução dos locais favoráveis à proliferação dos mosquitos pode contribuir de forma significativa para a diminuição da malária e melhorar a saúde pública em geral.

3.4. Vacinas Antimaláricas e novas abordagens tecnológicas

A resistência do parasita a medicamentos antimaláricos e a toxicidade associada à quimioprofilaxia tornaram necessário o desenvolvimento de vacinas eficazes contra a malária (Fikadu & Ashenafi, 2023).

O desenvolvimento de vacinas é uma tarefa extremamente desafiadora pela complexidade do ciclo de vida do *Plasmodium* e pelas mutações do parasita (Weiland, 2023). Assim, a evolução de vacinas contra a malária envolve quatro categorias: (i) vacinas indicadas para a fase eritrocitóica do parasita, com o objetivo de controlar a multiplicação de merozoítos; (ii) vacinas pré-eritrocíticas para prevenir o desenvolvimento da infeção na fase eritrocitóica; (iii) vacinas contra a malária placentária que têm como alvo os parasitas que se acumulam na placenta e (iv) vacinas de bloqueio de transmissão que têm como alvo as fases sexuais ou as fases do parasita no mosquito. Destas categorias, as vacinas pré-eritrocíticas são as mais avançadas (Poespoprodjo et al., 2023).

Em 2021 foi aprovado pela OMS a primeira vacina contra a malária, RTS, S/AS01 (Mosquirix). Esta vacina é recomendada para crianças pequenas com risco moderado a elevado de infeção por *P. falciparum* nas regiões da África subsaariana (Stanisic & Good, 2023).

A RTS,S/AS01 é uma vacina de proteína recombinante monovalente destinada à fase pré-eritrocítica do parasita, tendo como alvo os esporozoítos. Esta vacina pode ser considerada uma nano vacina dado que é constituída por uma partícula vírus-*like*, que contém uma proteína de circunsporozoíto do *P. falciparum* fundida com o antigénio de superfície do vírus da hepatite B (hBsAg) e um sistema adjuvante lipossomal (AS01) responsável pela indução de uma resposta humoral e celular. O antigénio RTS,S é liofilizado, sendo reconstituído com uma suspensão líquida do adjuvante AS01 antes da administração. Após reconstituição, o volume total é de 1ml, correspondendo a duas doses de 0,5ml de cada (Soares, 2018; WHO, 2024b).

O seu desenvolvimento teve início na década de 1980, mas foi em 2015 que os resultados do ensaio clínico da III fase foram publicados (Fikadu & Ashenafi, 2023; Weiland, 2023). Neste ensaio foram aplicadas três doses da vacina RTS,S/AS01, administradas com um mês de intervalo, seguidas de uma dose de reforço após dezoito meses. Os resultados demonstraram uma redução nos episódios clínicos de malária ao longo de três-quatro anos. A eficácia foi de 36% nas crianças vacinadas pela primeira vez entre os cinco e os

17 meses de idade e de 26% nos bebés vacinados pela primeira vez entre as seis semanas e os 12 meses de idade. A proteção contra a malária grave em crianças pequenas foi de 32% e de 26% nos bebés (Poespoprodjo et al., 2023; Weiland, 2023).

Entre 2019 e 2023, a OMS promoveu um programa piloto de vacinação em larga escala em três países africanos, Gana, Quénia e Maláui, com a administração de pelo menos uma dose da vacina a mais de 2 milhões de crianças que receberam pelo menos uma dose da vacina. O grande objetivo deste programa englobava a avaliação da eficácia protetora da vacina, a viabilidade da administração de quatro doses, o impacto na mortalidade infantil global e a segurança da sua utilização numa base de rotina em países endémicos (Varo et al., 2020; Fikadu & Ashenafi, 2023; WHO, 2023c). Os dados deste programa-piloto mostram que a RTS,S reduziu as mortes na primeira infância em 13% nos três países (WHO, 2023c). O programa-piloto nestes três países continuará a revelar a vantagem de administrar a 4ª dose e o resultado a longo prazo na mortalidade infantil (Fikadu & Ashenafi, 2023).

Esta vacina tem um prazo de validade de três anos e deve ser administrada num esquema de quatro doses em crianças a partir dos cinco meses de idade. É recomendado pelo fabricante da vacina Mosquirix que a primeira dose seja administrada a crianças entre os cinco e os 17 meses de idade. As três primeiras doses devem ser administradas com intervalos de um mês, sendo que a quarta dose só deve ser dada 18 meses após ter sido administrado a terceira dose (WHO, 2024b).

Em outubro de 2023, a OMS recomendou uma segunda vacina segura e eficaz contra a malária, a R21/Matrix-M. Esta vacina é indicada também em regiões com transmissão moderada a elevada de malária. É uma vacina pré-eritrocítica de partículas vírus-*like*, formada a partir de uma proteína de circunsporozoíto do *P. falciparum* fundida com nanopartículas do antigénio de superfície do vírus da hepatite B (WHO, 2023c; WHO, 2024).

Apresenta um prazo de validade de dois anos e é composta pelo antigénio R21 e um adjuvante derivado da saponina, Matrix-M. Esta vacina está disponível numa formulação de frasco único totalmente líquido. Cada dose de R21/Matrix-M contém 0,5ml, estando disponíveis frascos de uma e duas doses. O fabricante desta vacina recomenda que a primeira dose seja administrada a crianças entre os cinco e os 36 meses de idade. As três primeiras doses, tal como mencionado para a vacina RTS,S/AS01, devem ser

administradas com intervalos de um mês. A quarta dose só deve ser dada 12 meses após administração da terceira dose (WHO, 2024b).
De referir que o uso da vacina RTS,S/AS01 ou R21/Matrix-M está contraindicado caso o indivíduo tenha sofrido de hipersensibilidade a uma dose anteriormente administrada, à vacina contra a hepatite B ou a qualquer um dos componentes presentes nas vacinas (WHO, 2024b).

Ambas as vacinas devem ser conservadas a temperaturas entre os 2-8ºC e não incluem conservantes, pelo que os frascos devem ser eliminados no final da sessão ou no prazo de seis horas após abertura (WHO, 2024b).
Por terem demonstrado eficácia protetora em ensaios clínicos de grande escala, estas vacinas são recomendadas pelas *guidelines* da OMS para utilização em regiões com transmissão moderada a elevada de *P. falciparum*, particularmente na África Subsaariana (Chutiyami et al., 2024). A disponibilidade de duas vacinas permitirá uma ampla expansão da vacinação pelo continente africano, beneficiando as crianças que vivem nas regiões onde a malária é um risco significativo para a saúde pública (WHO, 2024b).

Um estudo de 2023, feito por voluntários do *Controlled Human Malaria Infections* (CHMI), sugere que também pode ser necessário administrar tratamento medicamentoso durante o período de vacinação, uma vez que se demonstrou que a parasitémia na fase sanguínea pode reduzir a eficácia da vacina contra a malária. Embora se desconheça exatamente a razão, sabe-se que infeções assintomáticas por *P. falciparum* podem enfraquecer o sistema imunológico. Desta forma, é possível que a eficácia da vacina tenha sido subestimada em estudos que não utilizaram tratamento para eliminar parasitémias, antes da vacinação (Stanisic & Good, 2023).
Deste modo, a combinação de quimioprofilaxia sazonal e vacinação mostra ser ainda mais eficaz do que o uso isolado das vacinas. A combinação destas duas estratégias poderá proteger até três vezes mais as crianças da malária severa, como também, do risco de morte todos os anos na África subsaariana (Poespoprodjo et al., 2023; Walker & Rogerson, 2023).

O desenvolvimento de vacinas contra a espécie *P. vivax* encontra-se mais demorado relativamente ao *P. Falciparum*, não havendo ensaios clínicos recentes para além da fase II (Varo et al., 2020).

É crucial aumentar a implementação de medidas preventivas que sejam eficazes e duradouras. Atualmente, estão em investigação várias vacinas candidatas contra a malária em diferentes fases de desenvolvimento clínico. Novas abordagens tecnológicas, como vacinas baseadas em DNA e RNAm bem como o desenvolvimento de novos adjuvantes, estão a ser exploradas para combater esta doença (WHO, 2024b).
Outra abordagem para o desenvolvimento de uma vacina eficaz, consiste na indução de uma resposta imunitária através da inoculação de esporozoítos atenuados e *P. falciparum.* Embora seja uma abordagem mais complexa, forneceu resultados iniciais promissores em testes experimentais feitos em voluntários humanos. Contudo, a eficácia dessa vacina tem de ser confirmada em zonas onde a malária é endémica (Varo et al., 2020).

No ano de 2024, foi atualizado a ''*Global Malaria Programme Operational Strategy* 2024-2030''. Este programa visa erradicar a malária através de estratégias eficazes e sustentáveis. Tem como finalidade reduzir em larga escala os casos de malária e as mortes associadas, promovendo a implementação de medidas preventivas, diagnósticos e tratamentos eficazes (WHO, 2024a). O papel do programa foi articulado em torno de quatro objetivos estratégicos baseados nas principais funções da OMS:

1. Desenvolver e disseminar normas e padrões: Criar e divulgar *guidelines* baseadas em evidência científica é crucial para combater a malária. Estas diretrizes ajudam na orientação de ações práticas unindo países e parceiros numa estratégia comum (WHO, 2024a).
2. Estimular o desenvolvimento e a introdução de novas ferramentas e inovações: Embora seja possível alcançar progressos com as ferramentas atualmente disponíveis, é necessário desenvolver e implementar novas intervenções para acelerar os avanços no combate à malária e enfrentar as ameaças emergentes. Este programa facilita na avaliação e introdução de novas ferramentas, através da colaboração com parceiros para garantir que sejam baseadas em evidência científica para, futuramente, fornecer estas estratégias de forma eficaz (WHO, 2024a).
3. Promover o uso de informações estratégicas para impacto: O trabalho deste programa também se concentra em monitorizar, relatar e avaliar a situação da malária. Com esta abordagem, a OMS contribui para a definição de prioridades e a tomada de decisões, tanto a nível local quanto internacional. A OMS

monitoriza também a equidade, avaliando quem não tem acesso às intervenções contra a malária, seja por causas naturais ou falta de recursos (WHO, 2024a).

4. Fornecer liderança técnica na resposta global à malária: A OMS lidera e coordena as iniciativas das Nações Unidas, tanto a nível nacional como global. A Organização tem responsabilidade de reunir as principais partes interessadas, estabelecer atividades prioritárias e, desta forma, facilitar o acesso de comunidades e indivíduos a serviços de saúde de qualidade (WHO, 2024a).

4. Conclusões

A malária acompanha a humanidade desde tempos ancestrais, continuando a ser uma das principais ameaças à saúde pública mundial, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, onde esta doença é endémica.

Esta dissertação teve como objetivo apresentar uma visão geral sobre a malária, destacando a sua etiologia, epidemiologia e principalmente os métodos profiláticos atualmente utilizados. São ainda elencados os últimos avanços científicos, mas também os desafios presentes na prevenção e controlo da doença. Através de uma análise detalhada do ciclo de vida do parasita *Plasmodium* e do vetor responsável pela sua transmissão, os mosquitos fêmea do género *Anopheles*, é possível compreender a importância do seu controlo.

A prevenção da malária baseia-se em diversos métodos, sendo um dos mais eficazes o controlo do vetor. As estratégias implementadas incluem a utilização de MTI, PRI, repelentes e o controlo ambiental, que têm como principal objetivo a redução de locais de propagação deste inseto. Além disso, é fundamental adotar medidas adequadas de proteção individual para minimizar a exposição durante deslocações a áreas endémicas.

É importante ressaltar que a quimioprofilaxia desempenha um papel fundamental na proteção de indivíduos que residem em zonas endémicas de malária, assim como naqueles que viajam para essas regiões, independentemente da duração da viagem. A quimioprofilaxia pode ser classificada em dois tipos: (i) a profilaxia causal, que tem como alvo a fase pré-eritrocítica do parasita e (ii) a profilaxia supressiva, que se destina à fase eritrocitóica (fase assexuada) do parasita. Embora a maioria dos princípios ativos tenha sido originalmente indicada para o tratamento de infeções ativas, os estudos têm demonstrado a sua eficácia também na prevenção da doença. Das opções disponíveis, a combinação de Atovaquona-Proguanil (Malarone) é a mais recomendada pelos médicos.

Outro marco significativo no combate à malária é o desenvolvimento e implementação de vacinas. Atualmente, a OMS recomenda a vacinação com RTS,S/AS01 e R21/Matrix-M para crianças que vivem em regiões que apresentam transmissão moderada a elevada de malária. Estas vacinas representam um avanço significativo na proteção contra *P.*

falciparum, a espécie do parasita mais letal. Atualmente, encontra-se em investigação o desenvolvimento de novas vacinas baseadas em DNA, RNAm e novos adjuvantes, para combater esta doença.
Contudo, apesar dos progressos alcançados, a malária continua a ser um desafio, devido à escassez de recursos e à complexidade envolvida na sua erradicação. Fatores como mudanças climáticas e crises migratórias são algumas das principais causas que elevam o risco da doença se espalhar a novas áreas geográficas, inclusive locais onde a malária já foi endémica, como Portugal.

Desta forma, é fundamental que exista uma resposta global coordenada e sustentada, que inclua investimentos contínuos em investigação e desenvolvimento de novas tecnologias, e métodos de controlo do vetor. A ‘‘*Global Malaria Programme Operational Strategy* 2024-2030’’ realça a importância destes esforços, destacando a necessidade de uma colaboração global, tendo como objetivo principal reduzir os casos de malária e mortes associadas.

Em suma, para que esta luta seja bem-sucedida, é crucial adotar uma abordagem que combine o controlo vetorial, a quimioprofilaxia, a vacinação e a adaptação às mudanças climáticas. A cooperação de todos nós, o investimento em saúde pública e a inovação científica são fundamentais para alcançar um futuro onde a malária esteja controlada. A continuidade destes esforços não só ajudará a diminuir a mortalidade associada à malária, como também proporcionará uma melhor qualidade de vida em todas as regiões afetadas por esta doença.

O caminho para que esta doença seja controlada é complexo, contudo, com determinação e os recursos adequados, é um objetivo alcançável e também essencial para a saúde pública e bem-estar do ser humano.

5. Referências Bibliográficas

Almeida, A. P. G. (2011). Os mosquitos (Diptera, Culicidae) e a sua importância médica em Portugal: desafios para o século XXI. Acta Médica Portuguesa, 24(6), 961–974. https://doi.org/10.20344/amp.1419

Anopheles atroparvus. (n.d.). Acedido a 3/07/2024, disponível em https://scientistsagainstmalaria.net/vector/anopheles-atroparvus

Blasco, B., Leroy, Di., & Fidock, D. A. (2017). Antimalarial drug resistance: Linking Plasmodium falciparum parasite biology to the clinic. In *Nature Medicine* (Vol. 23, Issue 8, pp. 917–928). Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/nm.4381

Castelli, F., Odolini, S., Autino, B., Foca, E., & Russo, R. (2010). Malaria prophylaxis: A comprehensive review. In *Pharmaceuticals* (Vol. 3, Issue 10, pp. 3212–3239). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ph3103212

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. (2024a). *Irradiated Mosquitoes*. Acedido a 22/08/2024, disponível em https://www.cdc.gov/mosquitoes/mosquito-control/irradiated-mosquitoes.html

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. (2024b). *Malária- CDC Yellow Book 2024*. Acedido a 03/07/2024, disponível em https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/malaria

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. (2024c, 14 de Maio). *Mosquitoes with Wolbachia*. Acedido a 22/08/2024, disponível em https://www.cdc.gov/mosquitoes/mosquito-control/mosquitoes-with-wolbachia.html

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. (2024d). *Malária*. Acedido a 28/06/2024, disponível em https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html

CDC, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Global Health Center., & Division of Parasitic Diseases and Malaria. (2018). The History of Malaria, an Ancient Disease. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/135582

Chutiyami, M., Saravanakumar, P., Bello, U. M., Salihu, D., Adeleye, K., Kolo, M. A., Dawa, K. K., Hamina, D., Bhandari, P., Sulaiman, S. K., & Sim, J. (2024). Malaria vaccine efficacy, safety, and community perception in Africa: a scoping review of recent empirical studies. In Infection. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s15010-024-02196-y

Cox, F. E. (2010). History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. Parasites & Vectors, 3(1), 5. https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-5

Faria, V. (Nov. 2016). Malária: Abordagem da terapêutica atual e de futuro. Prevalência em Portugal: Análise de casos. Dissertação de mestrado, Instituto Superior de Ciências Egas Moniz, Portugal. Disponível em: http://hdl.handle.net/10400.26/17560

Ferreira, S. J. R. (2008). Benavente: o seu papel no combate ao Paludismo em Portugal. Dissertação de mestrado, Universidade de Lisboa. Disponível em http://hdl.handle.net/10451/1740

Fikadu, M., & Ashenafi, E. (2023). Malaria: An Overview. Infection and Drug Resistance, Volume 16, 3339–3347. https://doi.org/10.2147/IDR.S405668

Florez, D., Young, A. J., Bernabé, K. J., Hyman, J. M., & Qu, Z. (2023). Modeling Sustained Transmission of Wolbachia among *Anopheles* Mosquitoes: Implications for Malaria Control in Haiti. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, *8*(3), 162. https://doi.org/10.3390/tropicalmed8030162

França, T. C. C., Dos Santos, M. G., & Figueroa-Villar, J. D. (2008). MALÁRIA: ASPECTOS HISTÓRICOS E QUIMIOTERAPIA. In *Quim. Nova* (Vol. 31, Issue 5).

Gabaldón Figueira, J. C., Wagah, M. G., Adipo, L. B., Wanjiku, C., & Maia, M. F. (2023). Topical repellents for malaria prevention. In Cochrane Database of Systematic Reviews (Vol. 2023, Issue 8). John Wiley and Sons Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.CD015422.pub2

GLCVCD, Greater Los Angeles County Vector Control District (2020). *Sterile Insect Technique (SIT)*. Acedido a 22/08/2024, disponível em https://www.glamosquito.org/sterile-insect-technique-sit

Haldar, K., Bhattacharjee, S., & Safeukui, I. (2018). Drug resistance in *Plasmodium*. Nature Reviews Microbiology, 16(3), 156–170. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.161

INFOMED, (2013). *Resumo das Características do Medicamento- Malarone*.

INFOMED, (2022). *Resumo das Características do Medicamento- Plaquinol*.

INFOMED, (2023a). *Resumo das Características do Medicamento- Doxiciclina*.

INFOMED, (2023b). *Resumo das Características do Medicamento- Mefloquina*.

INSA, Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge. (2023). *REVIVE Culicídeos, Ixodídeos e Flebótomos*. Disponível em www.insa.pt

Leonor, A. (2012). *Malária: Passado, Presente e (que) Futuro*. Dissertação de mestrado, Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa. Disponível em http://hdl.handle.net/10284/3548

Littmann, J., Achu, D., Laufer, M. K., Karema, C., & Schellenberg, D. (2024). Making the most of malaria chemoprevention. *Malaria Journal*, *23*(1), 51. https://doi.org/10.1186/s12936-024-04867-5

Maier, A. G., Matuschewski, K., Zhang, M., & Rug, M. (2019). *Plasmodium falciparum*. In *Trends in Parasitology* (Vol. 35, Issue 6, pp. 481–482). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.11.010

Malária Site. (n.d.). Acedido a 07/06/2024, disponível em https://www.malariasite.com/

Miranda, L. S., Rudd, S. R., Mena, O., Hudspeth, P. E., Barboza-Corona, J. E., Park, H.-W., & Bideshi, D. K. (2024). The Perpetual Vector Mosquito Threat and Its Eco-Friendly Nemeses. *Biology*, *13*(3), 182. https://doi.org/10.3390/biology13030182

MMV, Medicines for Malaria Venture (2024a). Antimalarial Drugs Children. Acedido a 23/07/2024, disponível em https://www.mmv.org/our-work/antimalarial-drugs-children

MMV, Medicines for Malaria Venture (2024b, March 8). *Malaria prevention: an Overview of the Tools. Acedido* a 06/07/2024 disponível em https://www.mmv.org/malaria/about-malaria/malaria-prevention-overview-tools

Mushtaq, I., Sarwar, M. S., Chaudhry, A., Shah, S. A. H., & Ahmad, M. M. (2024). Updates on traditional methods for combating malaria and emerging *Wolbachia*-based interventions. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 14, 1330475. https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1330475

MVCD, San Gabriel Valley Mosquito & Vector Control District (2024). *Sterile Insect Technique (SIT)*. Acedido a 22/08/2024, disponível em https://www.sgvmosquito.org/sterile-insect-technique-sit

OMS, Organização Mundial Saúde (2015). Entomologia do Paludismo e Controlo dos Vetores. Guia do participante. Módulo de Formação sobre Controlo do Paludismo. Organização Mundial de Saúde, Malta, pp188. Disponível em www.who.int/malaria

Pimenta, P. F. P., Orfano, A. S., Bahia, A. C., Duarte, A. P. M., Ríos-Velásquez, C. M., Melo, F. F., Pessoa, F. A. C., Oliveira, G. A., Campos, K. M. M., Villegas, L. M., Rodrigues, N. B., Nacif-Pimenta, R., Simões, R. C., Monteiro, W. M., Amino, R., Traub-Cseko, Y. M., Lima, J. B. P., Barbosa, M. G. V., Lacerda, M. V. G., … Secundino, N. F. C. (2015). An overview of malaria transmission from the perspective of amazon *Anopheles* vectors. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, *110*(1), 23–47. https://doi.org/10.1590/0074-02760140266

Poças, J., Cruz, I., Lucas, I., Teresa Rosendo, M., Barata, J., Carqueijeiro, E., Xavier, A., Bacellar, F., Sá, J., João Alves, M., Graupner, N., Proença, P., & Núncio, S. (2001). Memórias do Instituto de Malariologia de Águas de Moura.

Poespoprodjo, J. R., Douglas, N. M., Ansong, D., Kho, S., & Anstey, N. M. (2023). Malaria. In *The Lancet* (Vol. 402, Issue 10419, pp. 2328–2345). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01249-7

Prudêncio, M. (2021). Portugal's prominence in malaria research. *EMBO Reports*, *22*(2). https://doi.org/10.15252/embr.202051692

Rasmussen, C., & Ringwald, P. (2020). Report on antimalarial drug efficacy, resistance and response. In A. Barrette & L. F. Montoya (Eds.), Global Malaria Programme [Report]. World Health Organization. Disponível em https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336692/9789240012813-eng.pdf?sequence=1

Salvado, M., Bernardino, S., & Beato, S. (2011). Malária: perspectivas de re-emergência em Portugal. In Congresso Internacional de Análises Clínicas e de Saúde Pública, 1, Castelo Branco, 10-13 Fevereiro. Castelo Branco: IPCB. ESALD. Disponível em http://hdl.handle.net/10400.11/633

Schwartz, E. (2012). Prophylaxis of Malaria. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, e2012045. https://doi.org/10.4084/mjhid.2012.45

SNS, Sistema Nacional de Saúde (2024). Consulta do Viajante. Acedido a 04/07/2024, disponível em https://www.sns24.gov.pt/servico/consulta-do-viajante/

Soares, C. E. (2018). Terapêutica da Malária: Novas Abordagens Nanotecnológicas. Dissertação de mestrado, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Disponível em https://hdl.handle.net/10316/84531

Song, X., Wei, W., Cheng, W., Zhu, H., Wang, W., Dong, H., & Li, J. (2022). Cerebral malaria induced by *Plasmodium falciparum*: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 12, 939532. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.939532

Stanisic, D. I., & Good, M. F. (2023). Malaria Vaccines: Progress to Date. In *BioDrugs* (Vol. 37, Issue 6, pp. 737–756). Adis. https://doi.org/10.1007/s40259-023-00623-4

Taylor, R., Messenger, L. A., Abeku, T. A., Clarke, S. E., Yadav, R. S., & Lines, J. (2024). Invasive *Anopheles stephensi* in Africa: insights from Asia. Trends in Parasitology, 40(8), 731–743. https://doi.org/10.1016/j.pt.2024.06.008

Varo, R., Chaccour, C., & Bassat, Q. (2020). Update on malaria. Medicina Clínica, 155(9), 395–402. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.010

Von Seidlein, L., & Dondorp, A. (2015). Fighting fire with fire: mass antimalarial drug administrations in an era of antimalarial resistance. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 13(6), 715–730. https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1031744

Walker, I. S., & Rogerson, S. J. (2023). Pathogenicity and virulence of malaria: Sticky problems and tricky solutions. Virulence, 14(1), 2150456. https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150456

Weiland, A. S. (2023). Recent Advances in Imported Malaria Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Current Emergency and Hospital Medicine Reports, 11(2), 49–57. https://doi.org/10.1007/s40138-023-00264-5

WHO, World Health Organization (2024a). *Global Malaria Programme operational strategy 2024-2030*. Disponível em https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376518/9789240090149-eng.pdf?sequence=

WHO, World Health Organization (2024b). Weekly epidemiological record. *Weekly Epidemiological Record*, *99–99*, 225-248. Disponível

em https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376738/WER9919-eng-fre.pdf?sequence=2

WHO, World Health Organization. (2023a). *Regional data and trends briefing kit: World malaria report 2023*. Disponível em https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2023-regional-briefing-kit-eng.pdf

WHO, World Health Organization. (2023b, 14 de março). *WHO Guidelines for malaria*.

WHO, World Health Organization. (2023c). *World malaria report* 2023

WHO, World Health Organization (2023d, 16 de outubro). *WHO guidelines for malaria*.

WHO, World Health Organization. (2024). *Malaria*. Acedido a 25/06/2024, disponível em https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria