

MALARIA



World Health Organization



✓ Enfoque desta aula:

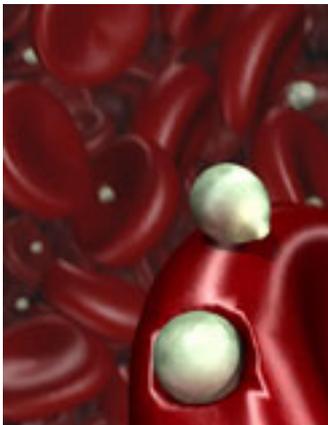
- Agente etiológico
- Histórico
- Epidemiologia
- Transmissão - Vetor
- Ciclo de vida
- Diferentes formas do parasita
- Patogenia
- Diagnóstico
- Tratamento
- Controle

O que é malária?

✓ Malária é uma doença infecciosa causada por parasitas protozoários do gênero *Plasmodium*.

✓ Taxonomia

- Filo - Apicomplexa
- Família - Plasmodiidae
- Gênero - *Plasmodium*



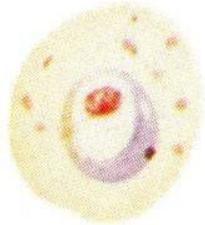
✓ Há quase 100 espécies de plasmódios: 22 parasitam macacos e 50 aves e répteis

✓ Transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles*.

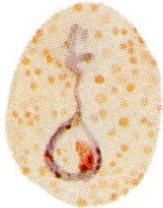
Diferentes espécies de *Plasmodium*, seus hospedeiros e localização geográfica

Espécie	Hospedeiro Natural	Localização geográfica
<i>P. falciparum</i>	Homem	Regiões Tropicais
<i>P. vivax</i>	Homem	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. malariae</i>	Homem/Chimpanzé	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. ovale</i>	Homem	Trópicos da África e Ásia
<i>P. reichenowi</i>	Chimpanzé	África Central
<i>P. cynomolgi</i>	Macacos do Velho Mundo	Sudeste Asiático
<i>P. fieldi</i>	Macacos do Velho Mundo	Malásia
<i>P. inui</i>	Macacos do Velho Mundo	Índia e Sudeste Asiático
<i>P. knowlesi</i>	Macacos do Velho Mundo/ Homem	Malásia
<i>P. simiovale</i>	Macacos do Velho Mundo	Sri Lanka
<i>P. gonderi</i>	Macacos do Velho Mundo	África Central
<i>P. yoelii</i>	Roedores	África Central
<i>P. berghei</i>	Roedores	África Central
<i>P. gallinaceum</i>	Galinha	Ásia

✓ Cinco espécies infectam o homem:



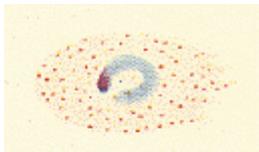
➤ *Plasmodium falciparum*



➤ *Plasmodium vivax*



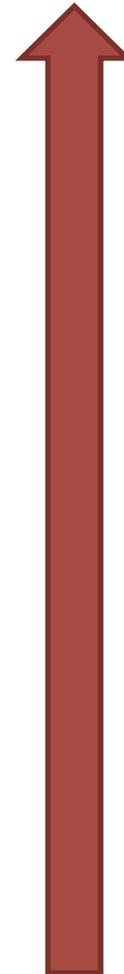
➤ *Plasmodium malariae*



➤ *Plasmodium ovale*



➤ *Plasmodium knowlesi*



Doença mais frequente e mais grave

No Brasil

Doença menos frequente e menos grave

História I

Origem da Malária

150-200 milhões

100 milhões

2-3 milhões

4.000-8.000

$\frac{1}{2}$ bilhão

130 milhões

5 milhões

4.000-10.000

Anos



Existência de um parasita ancestral

Interação mosquito-parasita

P. falciparum aparece

Aparece uma cepa letal de *P. falciparum*

Aparecimento dos ancestrais dos mosquitos

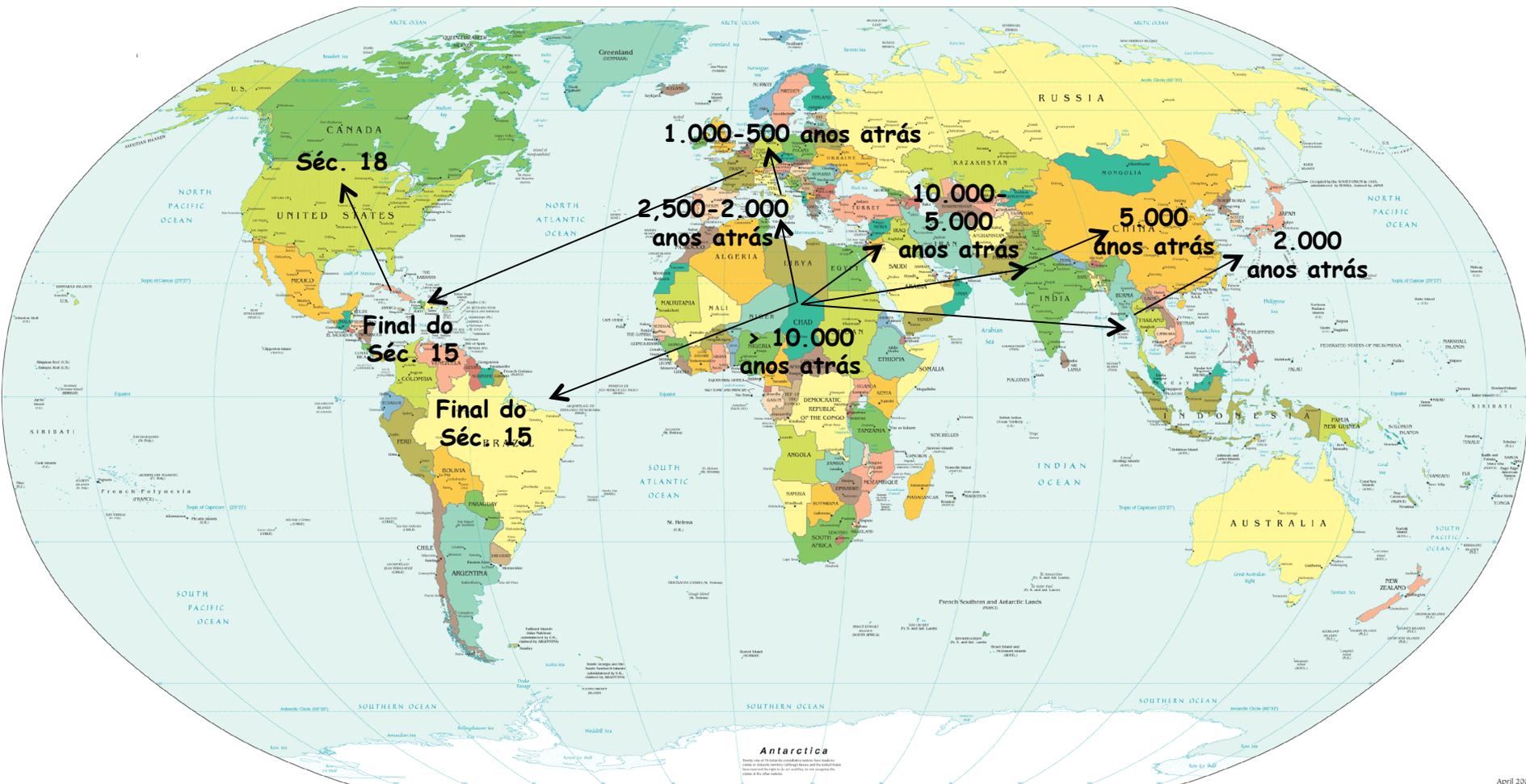
Espécies dos parasitas divergem

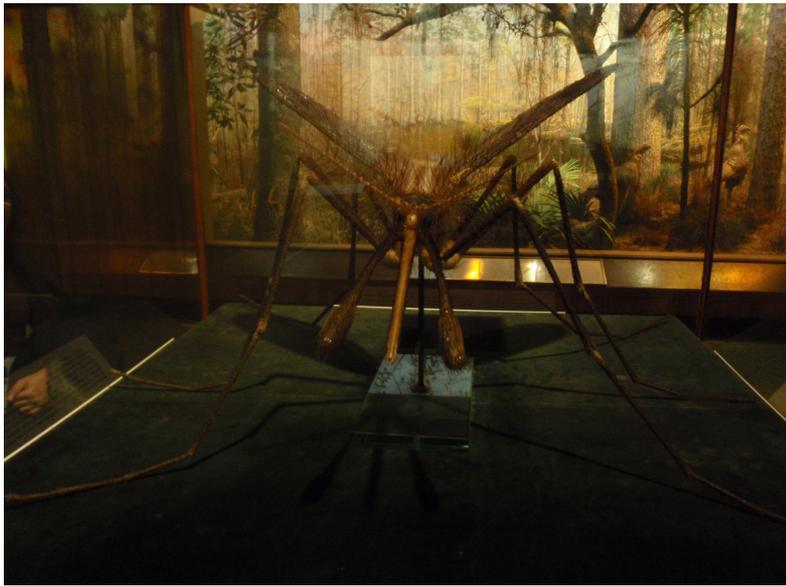
P. vivax diverge do *P. cynomolgi*

Anofelíneos na África desenvolvem hábitos antropofílicos

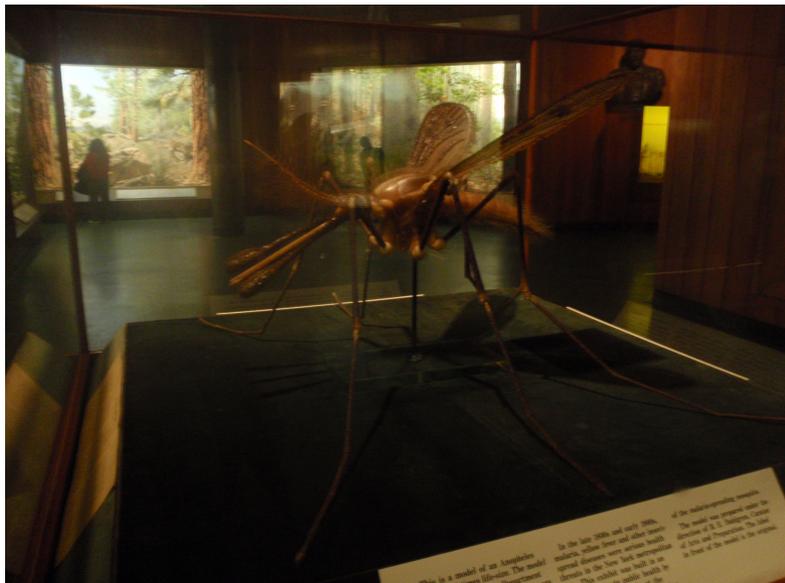
História II

Dispersão da Malária





*Modelo de mosquito
Anopheles macho exposto no
Museu de História Natural
de Nova York
(aumento: 75X)*



Data da 1ª exibição: 1917-1918

História III

Fatos relevantes

- 1880: Charles Laveran detecta e descreve o parasito da malária no sangue de um paciente febril (prêmio Nobel 1907).
- 1897: Ronald Ross - demonstra a transmissão da malária por mosquitos (prêmio Nobel 1902).
- 1898: Bignami, Bastianelli e Grassi - esclarecem o ciclo biológico do *Plasmodium* e demonstram a transmissão da malária humana pela picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles* sp.



Charles Louis
Alphonse
Laveran

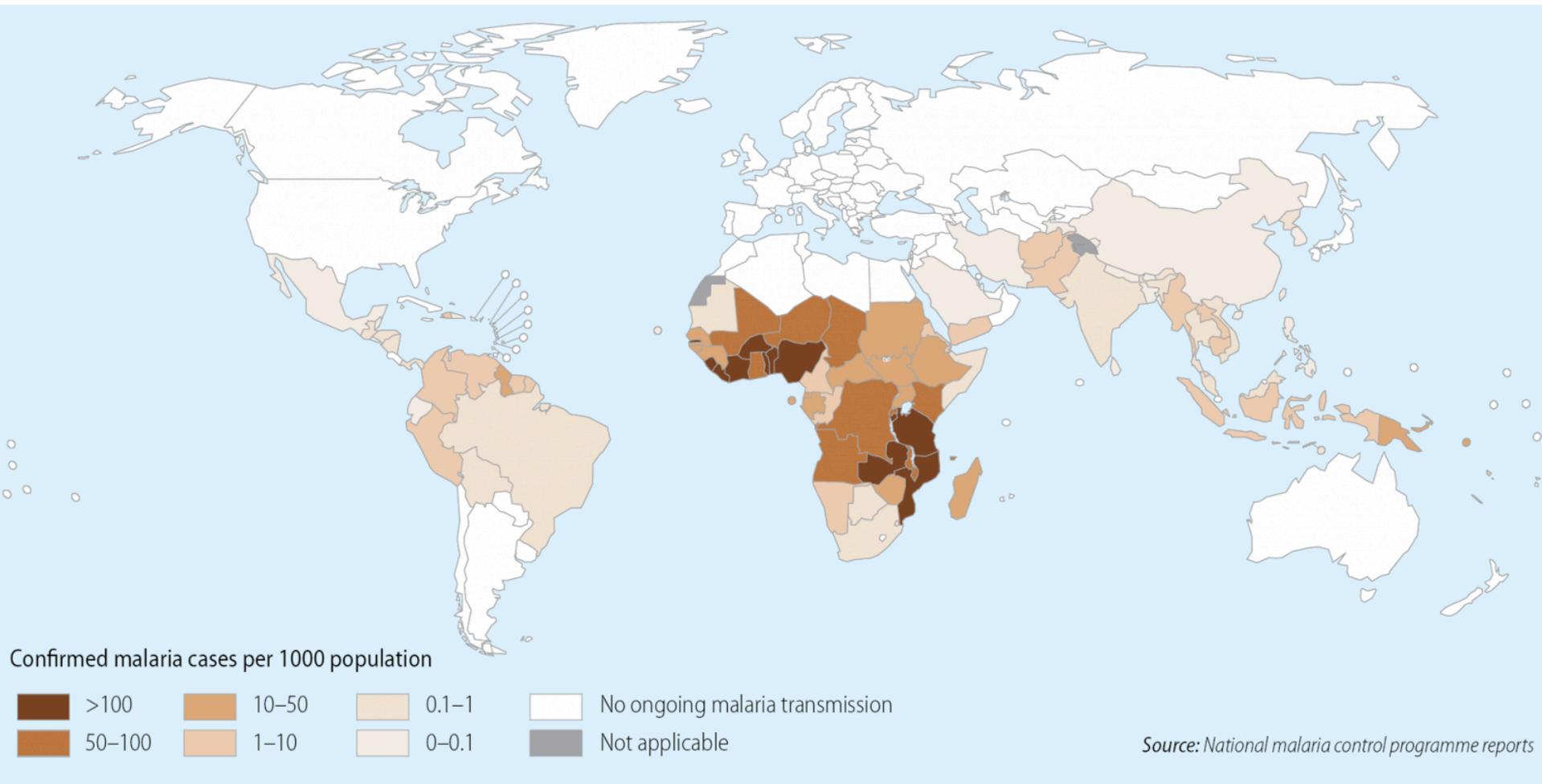
Ronald Ross

História III

Fatos relevantes

- 1917: Julius Wagner-Jauregg tratou com sucesso pacientes portadores de neurosífilis utilizando parasitos da malária. Este procedimento foi utilizado até a metade do século 20 para o tratamento da enfermidade (prêmio Nobel 1927).
- 1950: OMS definiu estratégias globais para erradicação da malária através do DDT (fracasso!!!).
- 2002: Término do sequenciamento do genoma de *P. falciparum* e de *Anopheles gambiae*.

Distribuição global da malária, 2014



A malária é atualmente uma doença mais associada a baixas condições sócio-econômicas.

Epidemiologia

- +100 países possuem malária endêmica (metade na África Sub-Saara);
- 300-500 milhões de casos por ano;
- 90% das mortes causadas pela malária acometem crianças menores de 5 anos;
- Sequelas de complicações clínicas severas incluem problemas cognitivos, distúrbios de comportamento, epilepsia, além de problemas de visão, audição e fala.

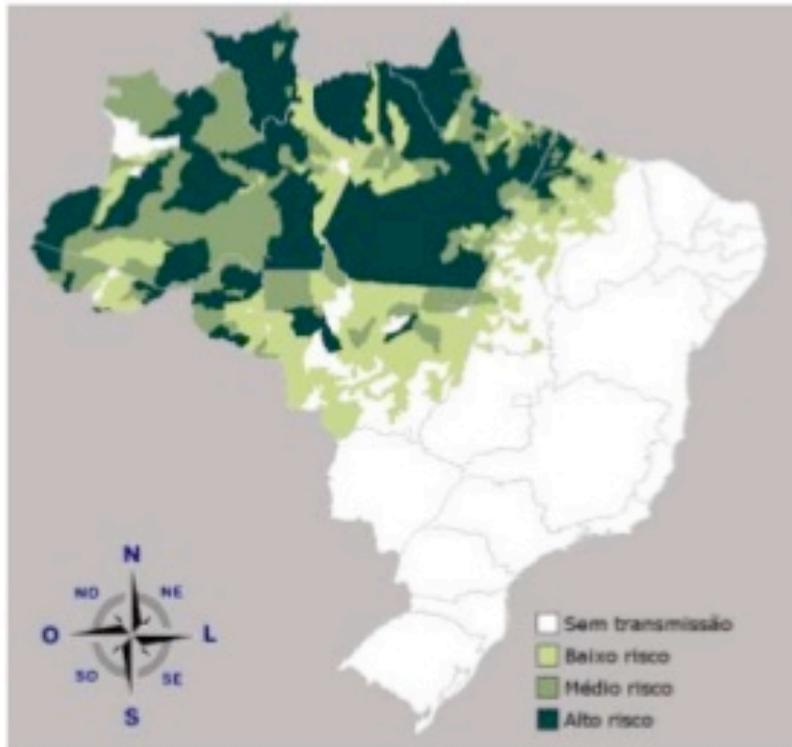


Distribuição da malária no Brasil, 1960



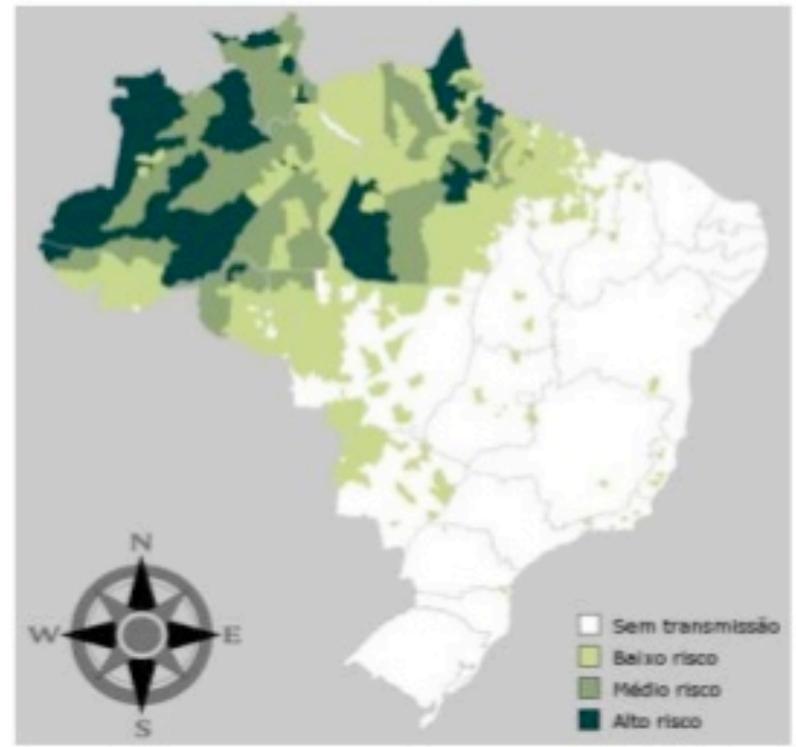
Distribuição da malária no Brasil

2000



615.000 casos

2012



241.000 casos

Fonte de dados: SISMAL, SIVEP-Malária e SINAN

Baixo risco: $IPA < 10$, Médio risco: $10 \leq IPA < 50$, Alto risco: $IPA \geq 50$

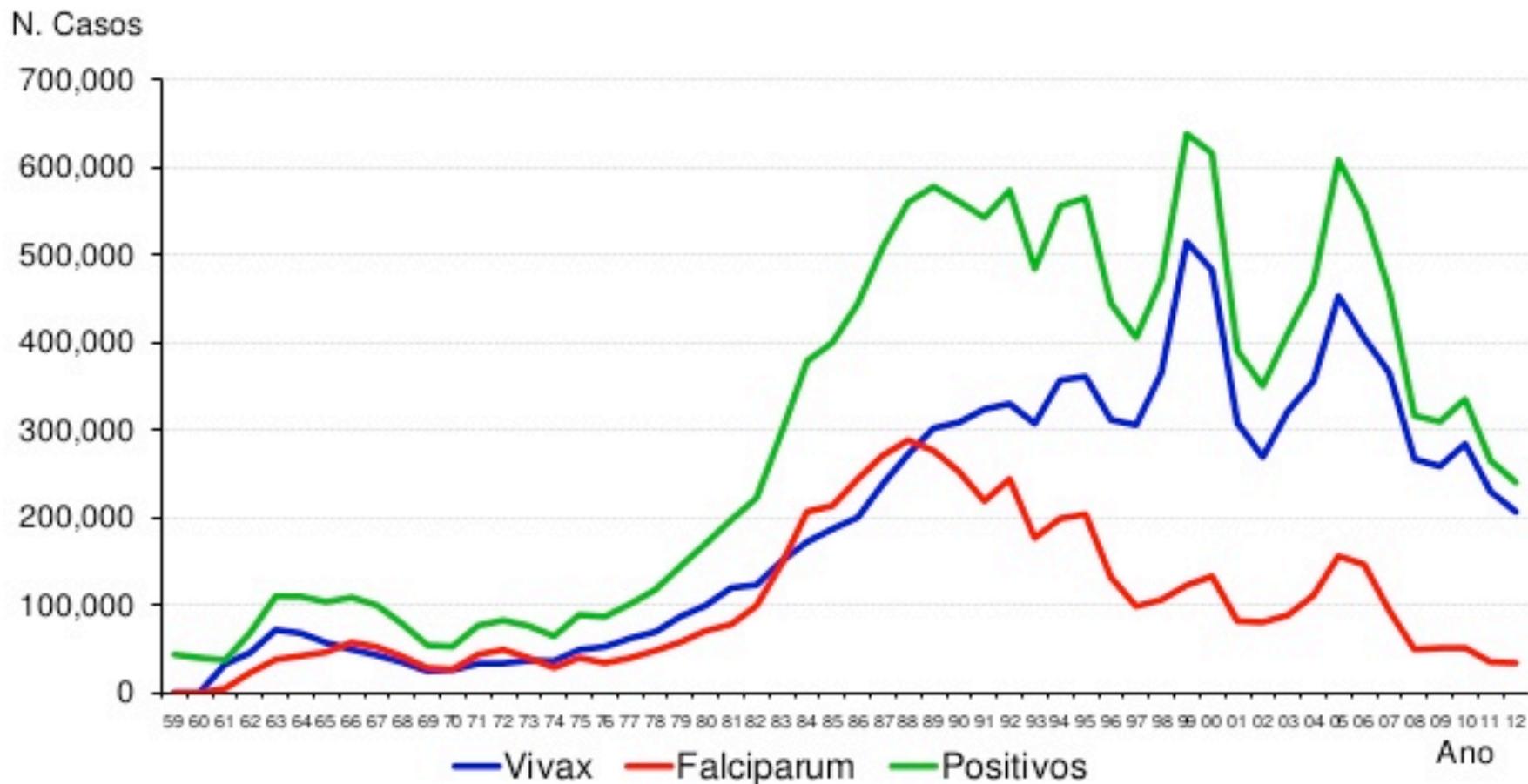
IPA = índice parasitário anual

Número de exames positivos de malária, por mil habitantes, segundo local provável de infecção, no ano considerado.

Distribuição da malária no Brasil

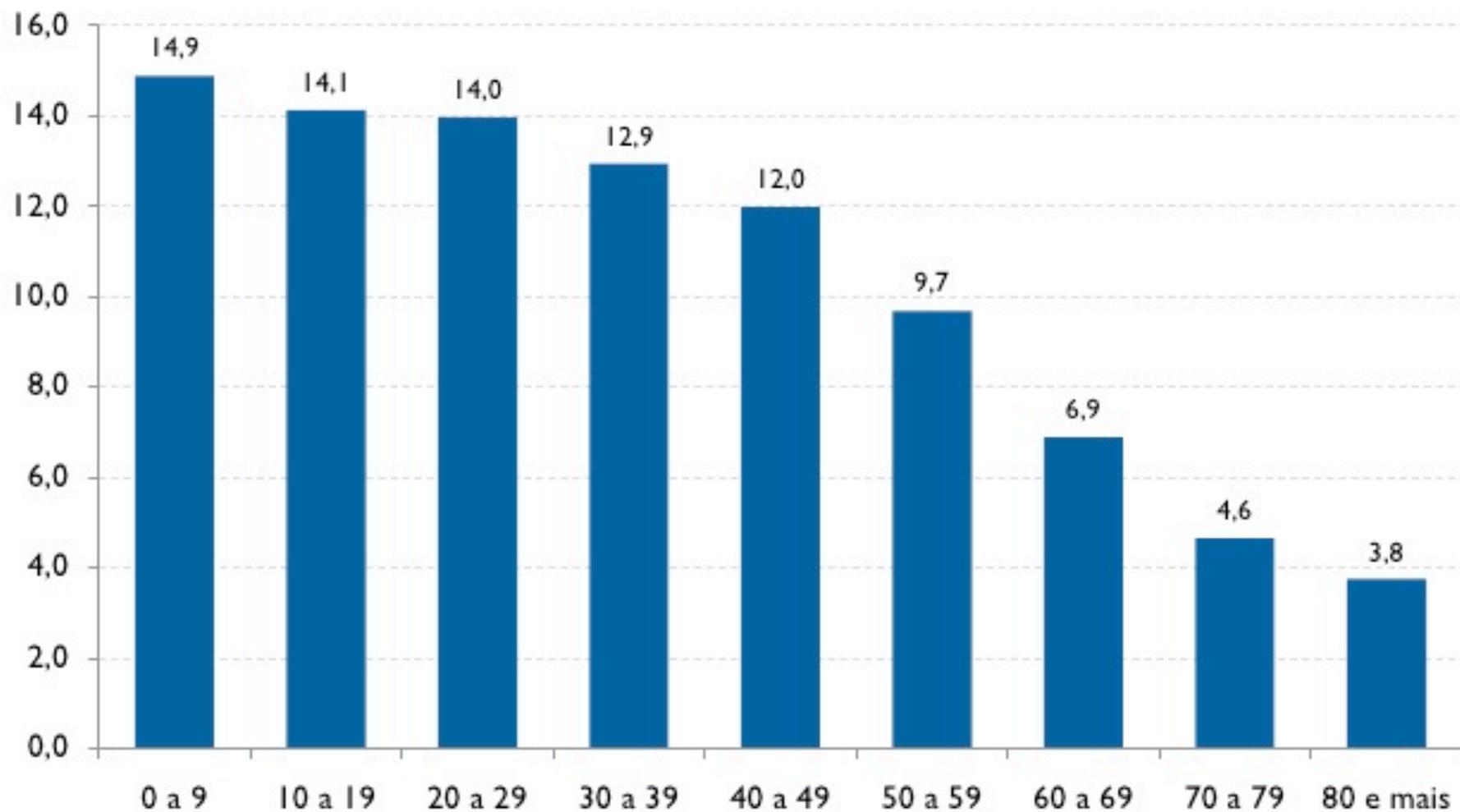
- ✓ 99,5% dos casos de malária no Brasil ocorrem na **Amazônia Legal** (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão).

Distribuição da malária no Brasil por espécie de *Plasmodium* 1959-2012

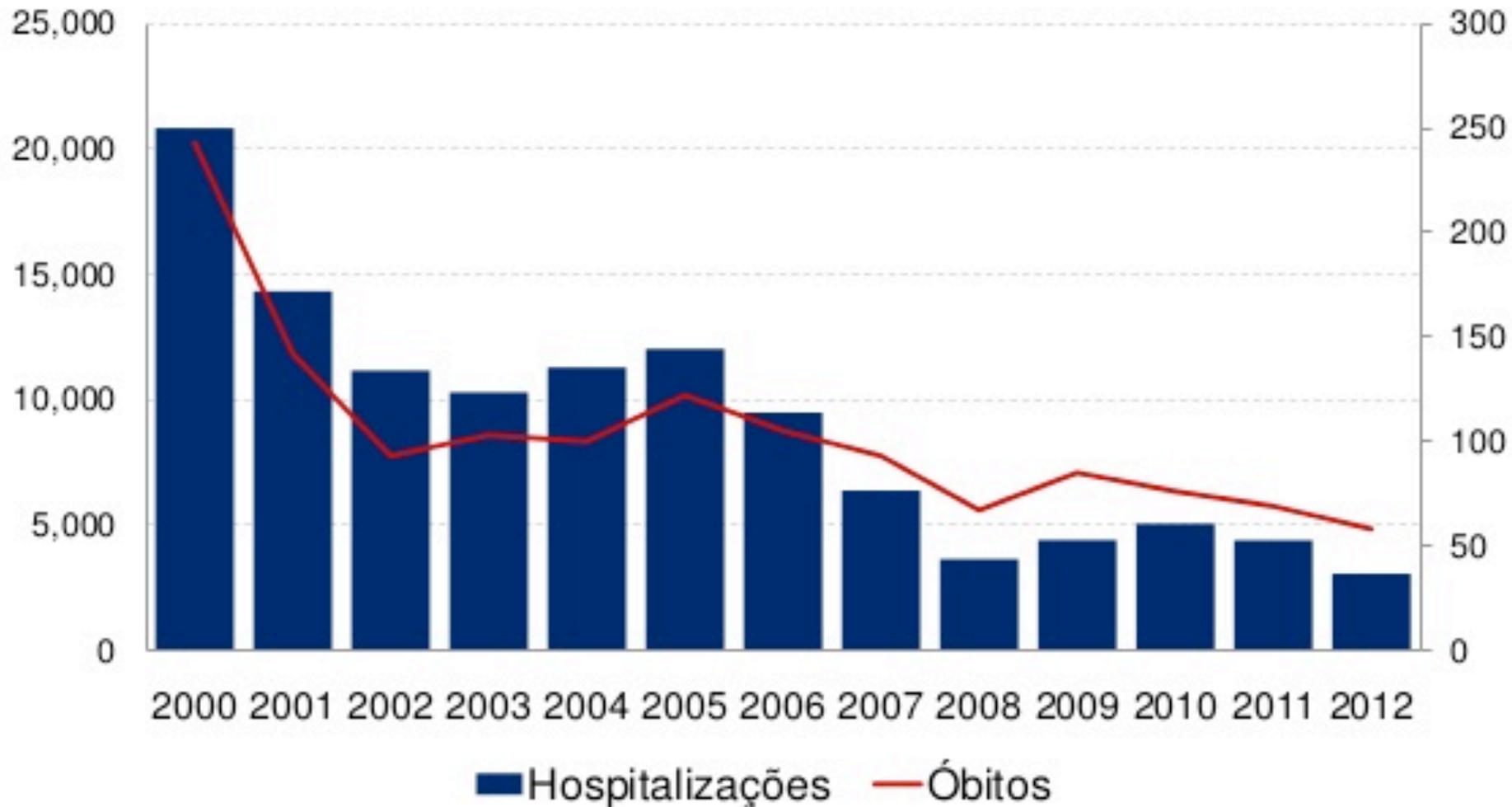


Fonte de dados: SISMAL e SIVEP-Malária, excluídas LVC

Índice Parasitário Anual no Brasil por idade 2010

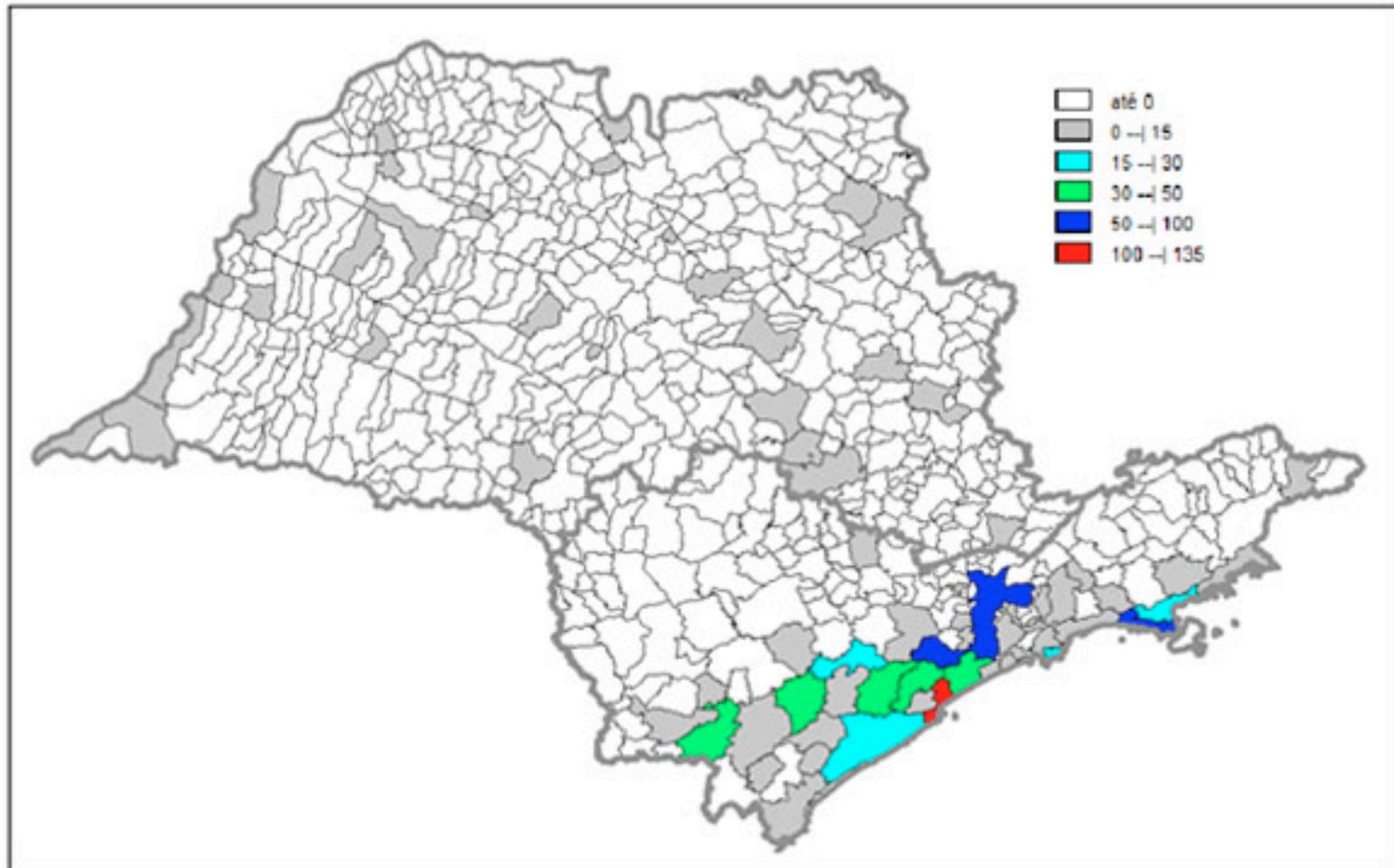


Hospitalizações e óbitos no Brasil (2000-2012)



Fonte de dados: SIM e SIH/SUS, atualizado em 08/02/2013

Distribuição dos casos autóctones de malária em São Paulo entre 1980 e 2007.



Transmissão - Vetor

✓ Agente Transmissor

Ordem - Diptera

Família - Culicidae

Subfamília - Anophelinae

Gênero - *Anopheles*

Subgênero - *Nyssorhynchus*

Kertessia



Transmissão-Vetor

- ✓ Vetor: mosquitos fêmeas.
- ✓ 400 espécies de anofelíneos.
- ✓ 50-80 são capazes de transmitir o *Plasmodium*.
- ✓ Preferência por habitats aquáticos limpos (pode desenvolver-se em água doce ou salobra).
- ✓ Habitam principalmente regiões tropicais e subtropicais.
- ✓ Raio de ação em quilômetros.
- ✓ Na África, as espécies mais importantes são o *A. gambiae* e o *A. funestus*.
- ✓ No Brasil, as espécies mais importantes são: *A. (N.) darlingi* (Região Amazônica), *A. (N.) aquasalis* (Região Litorânea). *A. (K.) cruzii* já foi transmissor importante no litoral do Brasil.

Ciclo de Vida do Vetor



Ovos



Larva



Pupa



Adulto

- ✓ 70-90 ovos
- ✓ isolados na superfície da água
- ✓ possuem flutuadores laterais

- ✓ paralelas a superfície da água

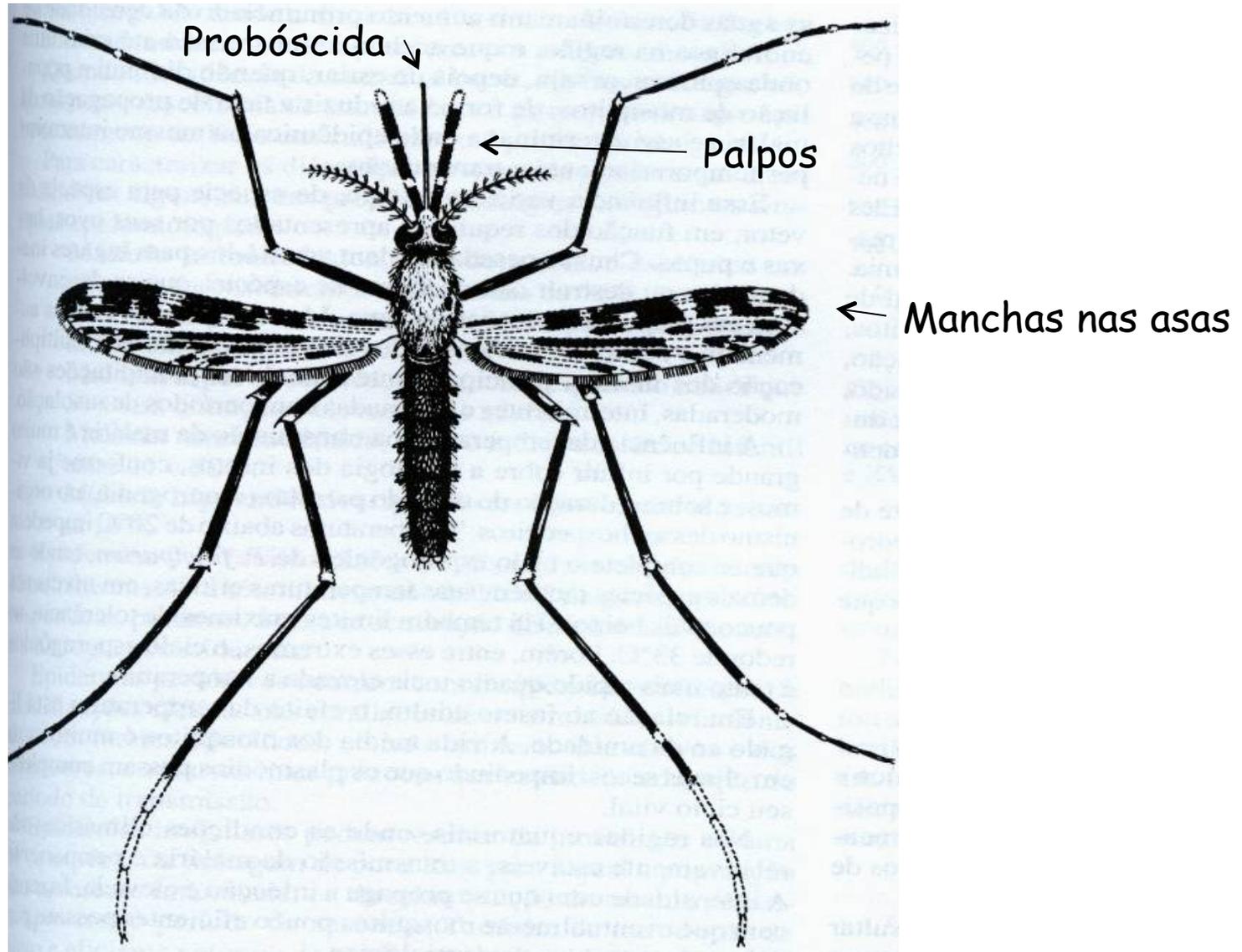
→
2-6 dias

→
2 semanas

→
3 dias

→
3-4 semanas (temperatura dependente)

Características dos mosquitos do gênero Anopheles



Malária

✓ *Anopheles darlingi*



Dengue

✓ *Aedes aegypti*



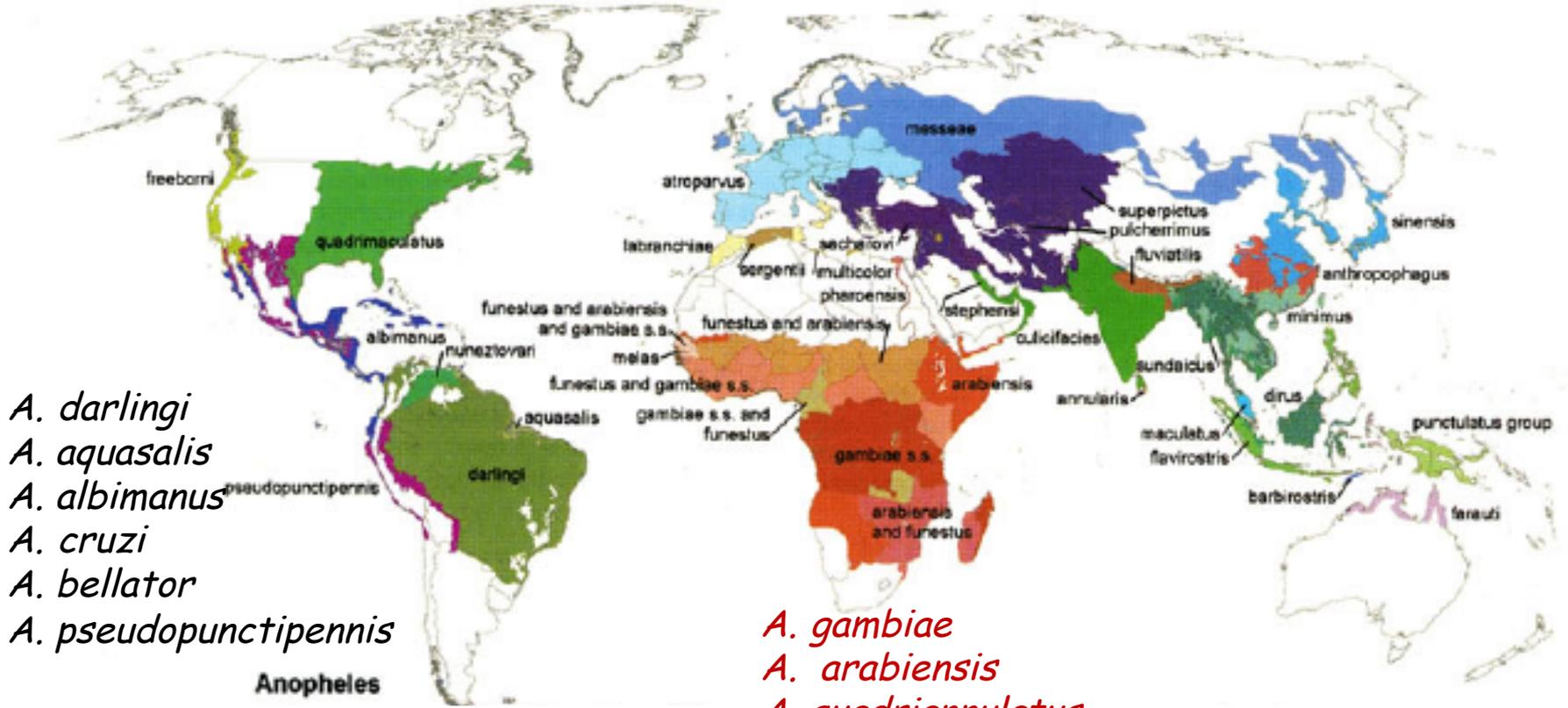
Filariose

✓ *Culex pipiens*



Posição de pouso	A line drawing of an Anopheles darlingi mosquito in a resting position. The mosquito is shown from a side profile, with its head and proboscis inserted into a horizontal line representing the skin. Its abdomen is slightly raised and curved.	A line drawing of an Aedes aegypti mosquito in a resting position. The mosquito is shown from a side profile, with its head and proboscis inserted into a horizontal line representing the skin. Its abdomen is significantly swollen and red, indicating it is feeding on blood.	A line drawing of a Culex pipiens mosquito in a resting position. The mosquito is shown from a side profile, with its head and proboscis inserted into a horizontal line representing the skin. Its abdomen is slightly raised and curved.
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Distribuição Global dos Vetores Dominantes ou Potencialmente Importantes



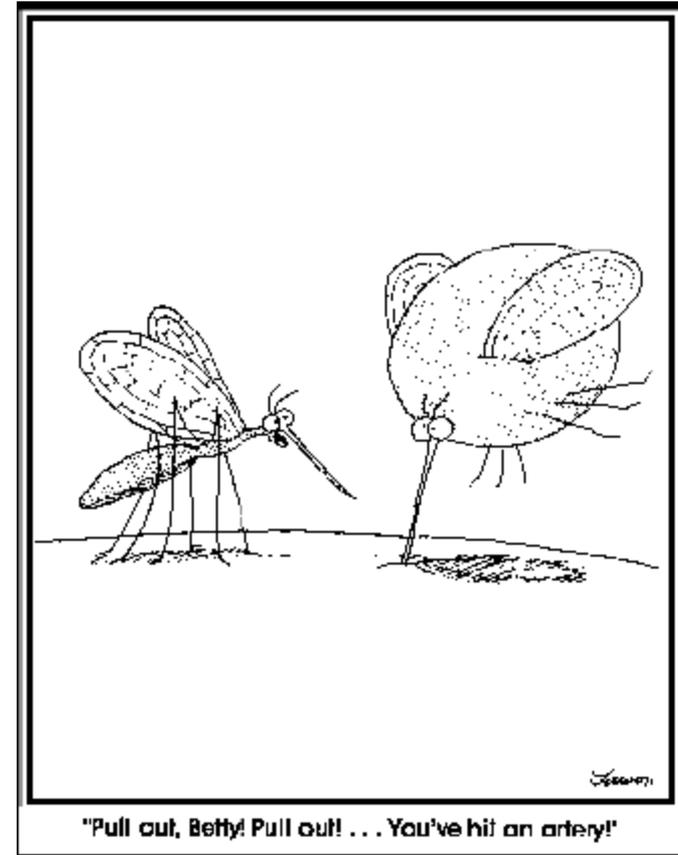
- A. darlingi*
- A. aquasalis*
- A. albimanus*
- A. cruzi*
- A. bellator*
- A. pseudopunctipennis*

- A. gambiae*
- A. arabiensis*
- A. quadriannulatus*
- A. sp*
- A. melas*
- A. merus*
- A. funestus*

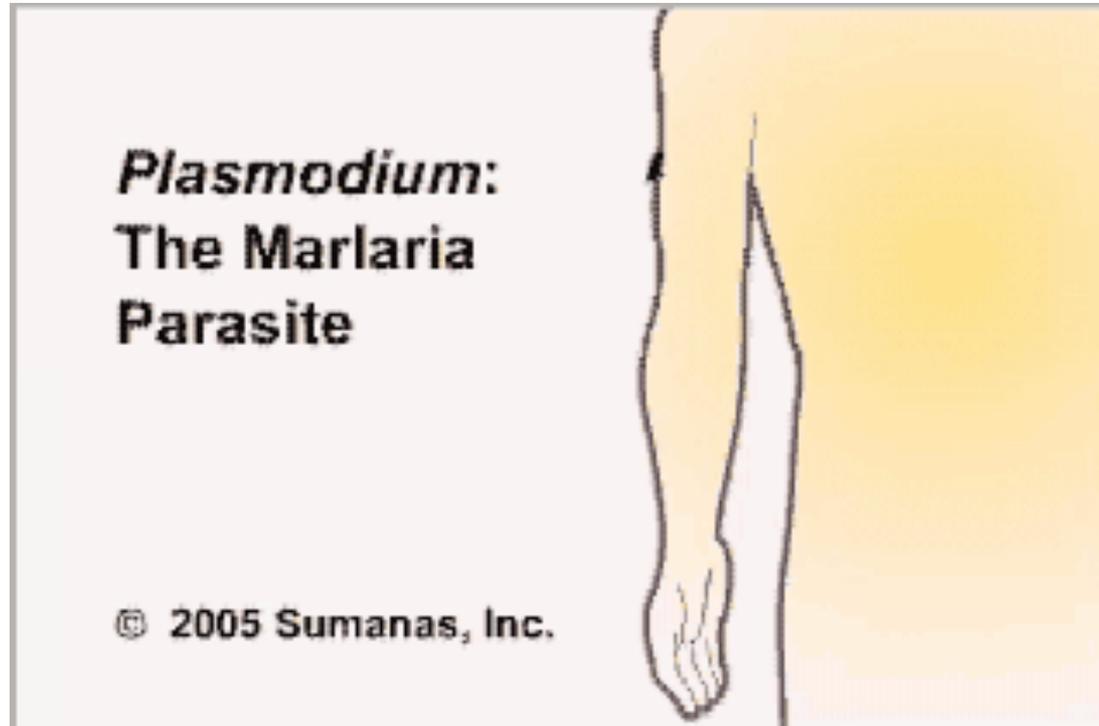
Manipulação do inseto vetor pelo parasita

Hematofagia

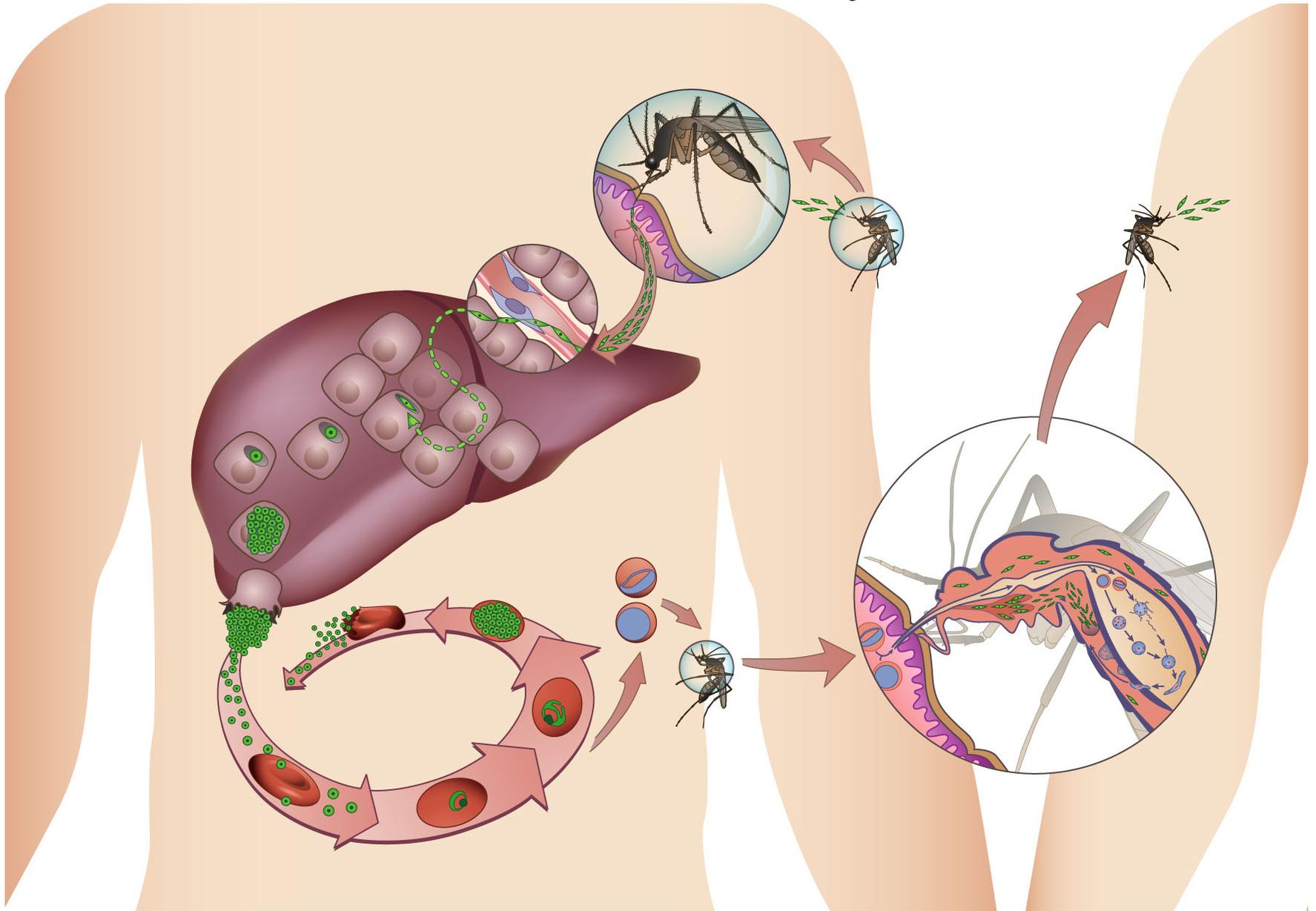
- ✓ Mosquitos infectados com *Plasmodium* tem menor capacidade de obtenção de sangue.
- ✓ Aumenta o número de tentativas para obter sangue suficiente para oviposição.



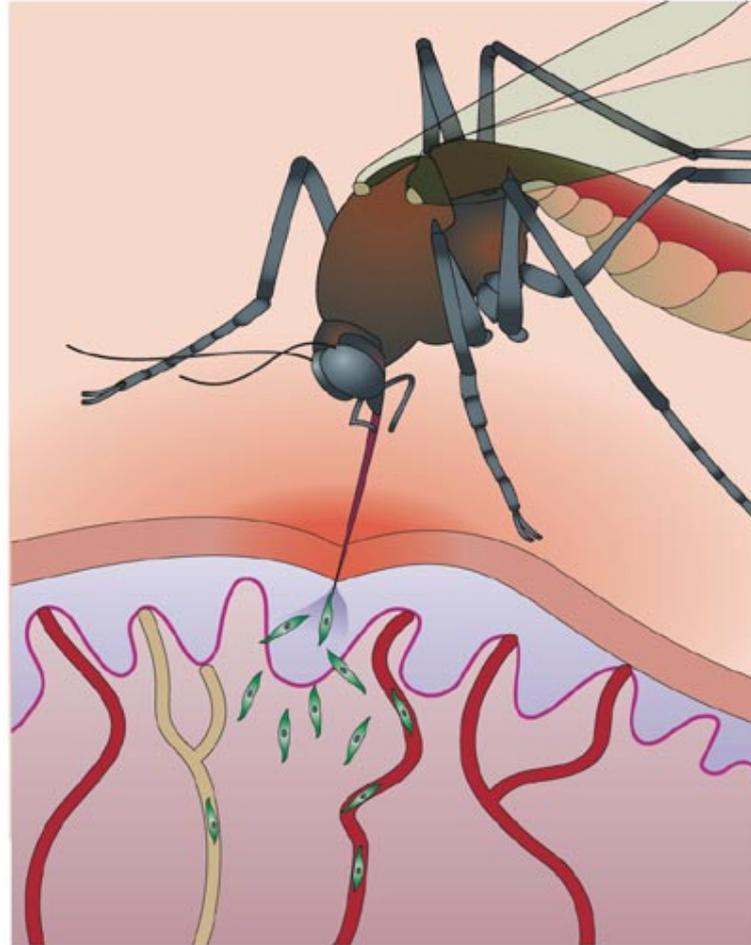
Ciclo de vida do parasita



Ciclo de vida do parasita



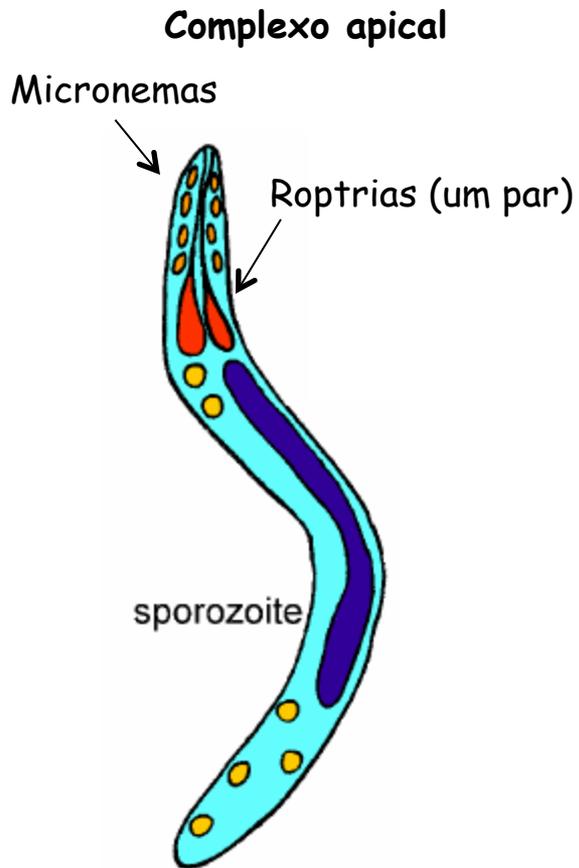
Ciclo pré-eritrocítico



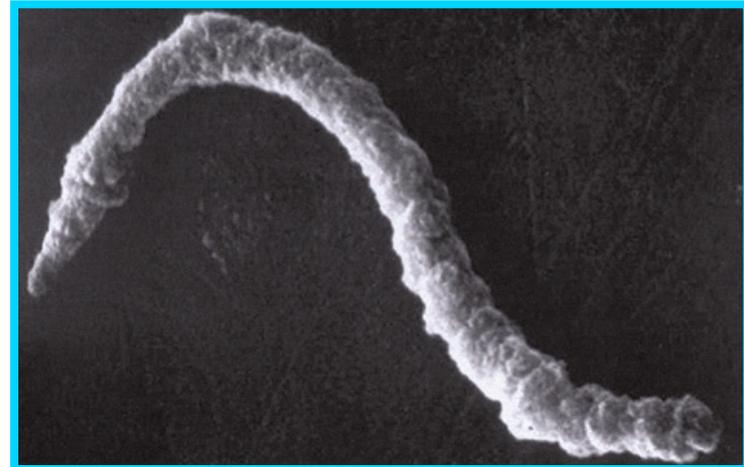
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | **Microbiology**

Nature Reviews Microbiology (2006): 4-849

O esporozoíta



- ✓ 10-15 μm de comprimento por 1 μm de diâmetro
- ✓ 2 membranas (externa e interna)
- ✓ Roptrias e micronemas: proteínas necessárias à penetração
- ✓ 2 proteínas de superfície possuem propriedades adesivas ao hepatócito:
 - ✓ CSP (proteína circumsporozoíta)
 - ✓ TRAP (proteína anônima relacionada à trombospondina)



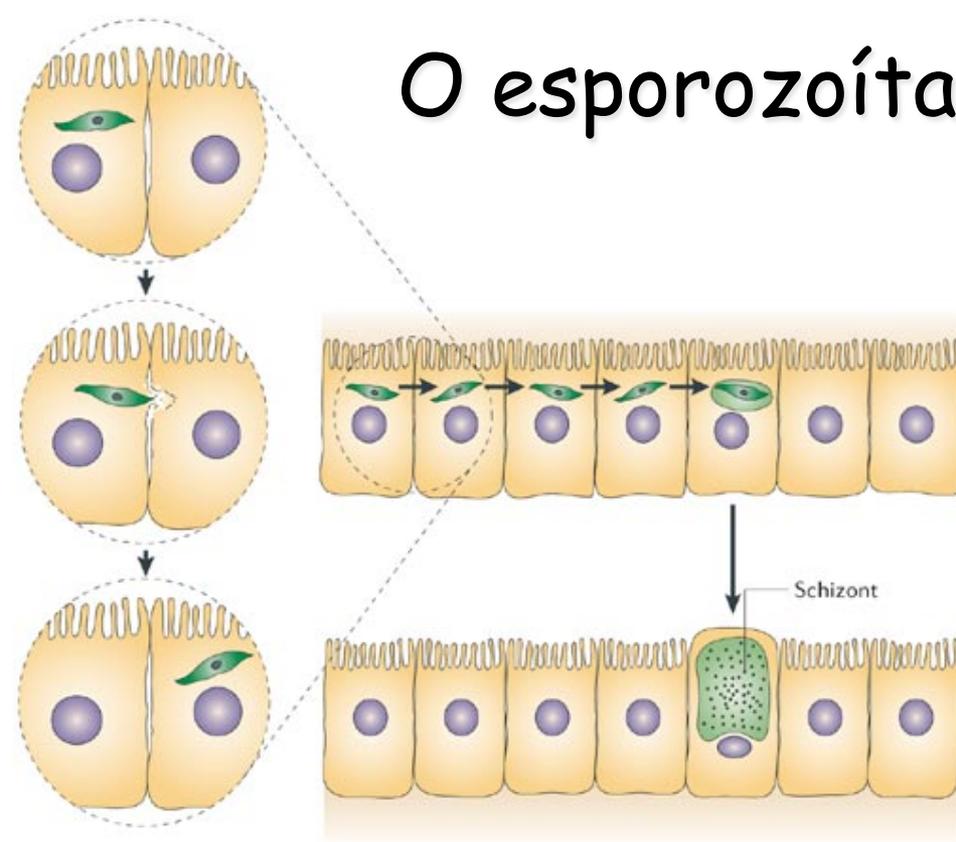
Movie S2
Blood Vessel Invasion

O esporozoíta

Amino et al. 2006



O esporozoíta e o esquizonte

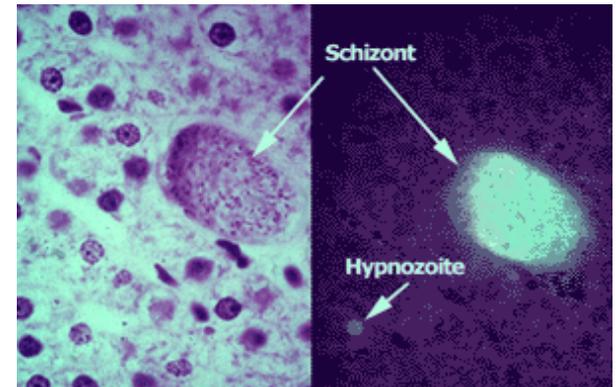


Nature Reviews Microbiology (2006): 4-849

Após atravessar vários hepatócitos, o **esporozoíta** pára em um, se desenvolve e replica dentro de um vacúolo parasitóforo bem delineado. O parasita sofre então um processo conhecido como esquizogonia (o núcleo divide-se sem divisão da membrana), dando origem a uma estrutura conhecida como **esquizonte** (ou criptozoíta).

Duração da esquizogonia pré-eritrocítica (dias)

<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
8	12-16	6	9



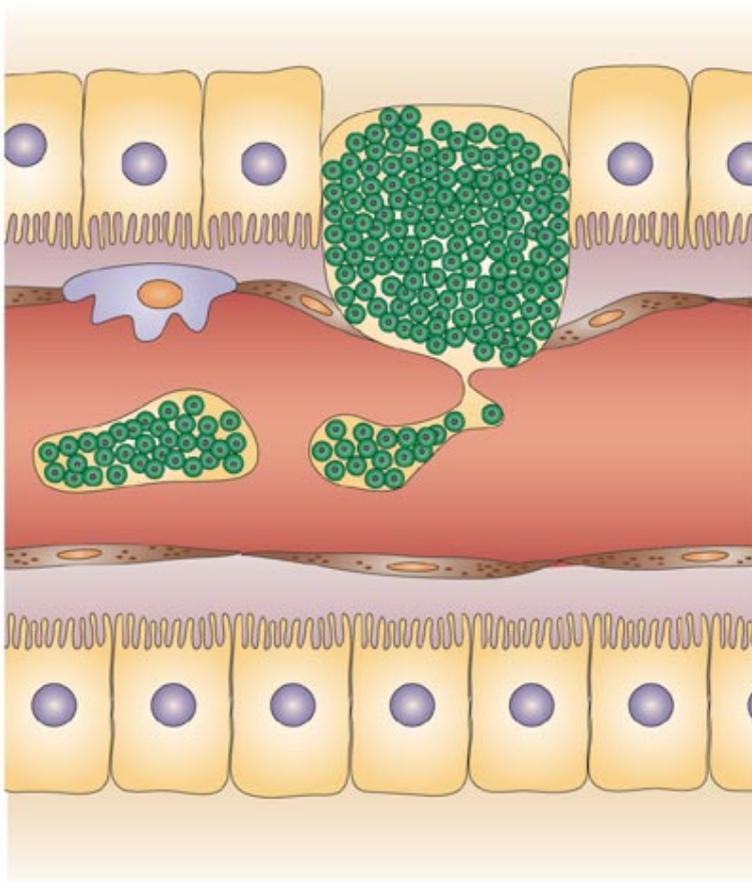
Hipnozoítas de *P. vivax* e *P. ovale*.
Formas dormentes que são responsáveis por relapsos da doença meses ou anos depois.

O esporozoíta e o esquizonte



O esquizonte e os merozoítas

- O esquizonte então dá origem a inúmeros merozoítas

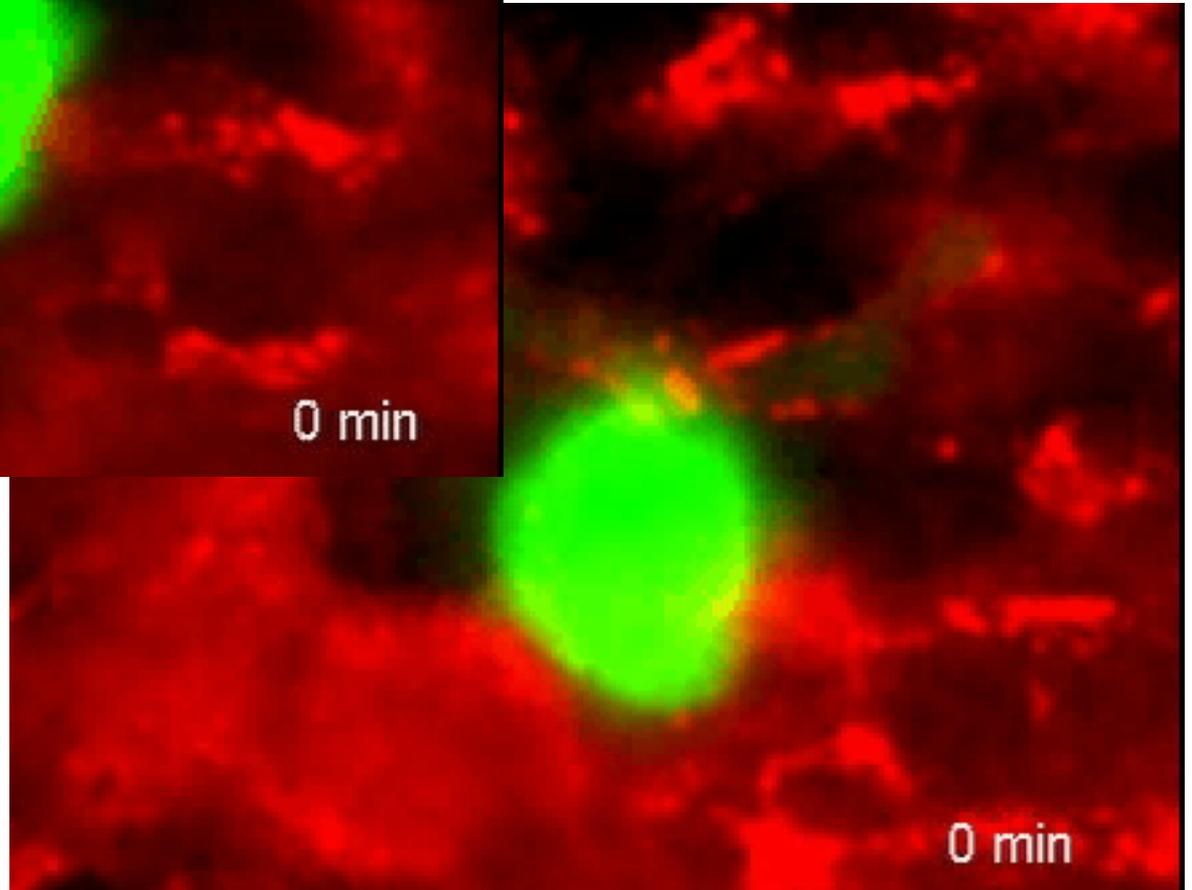
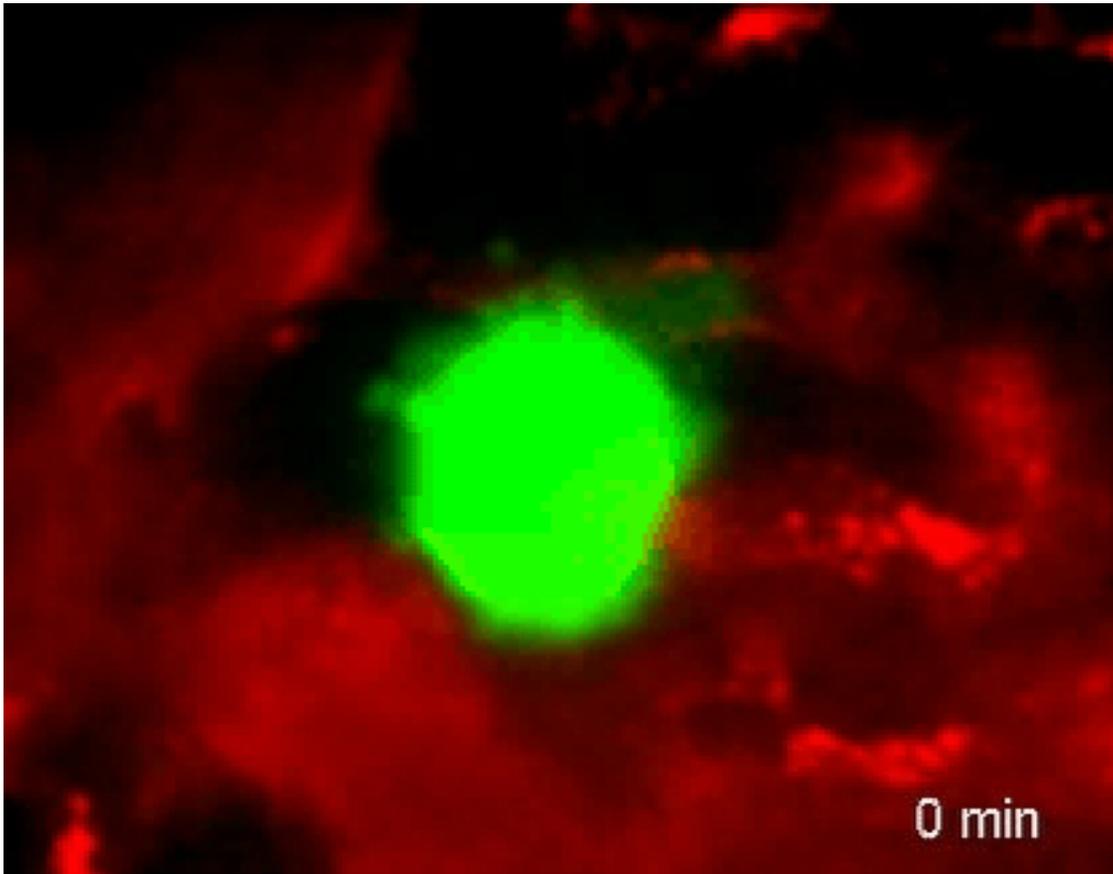


Número de merozoítas por esquizonte tecidual

<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
10.000	2.000	40.000	15.000

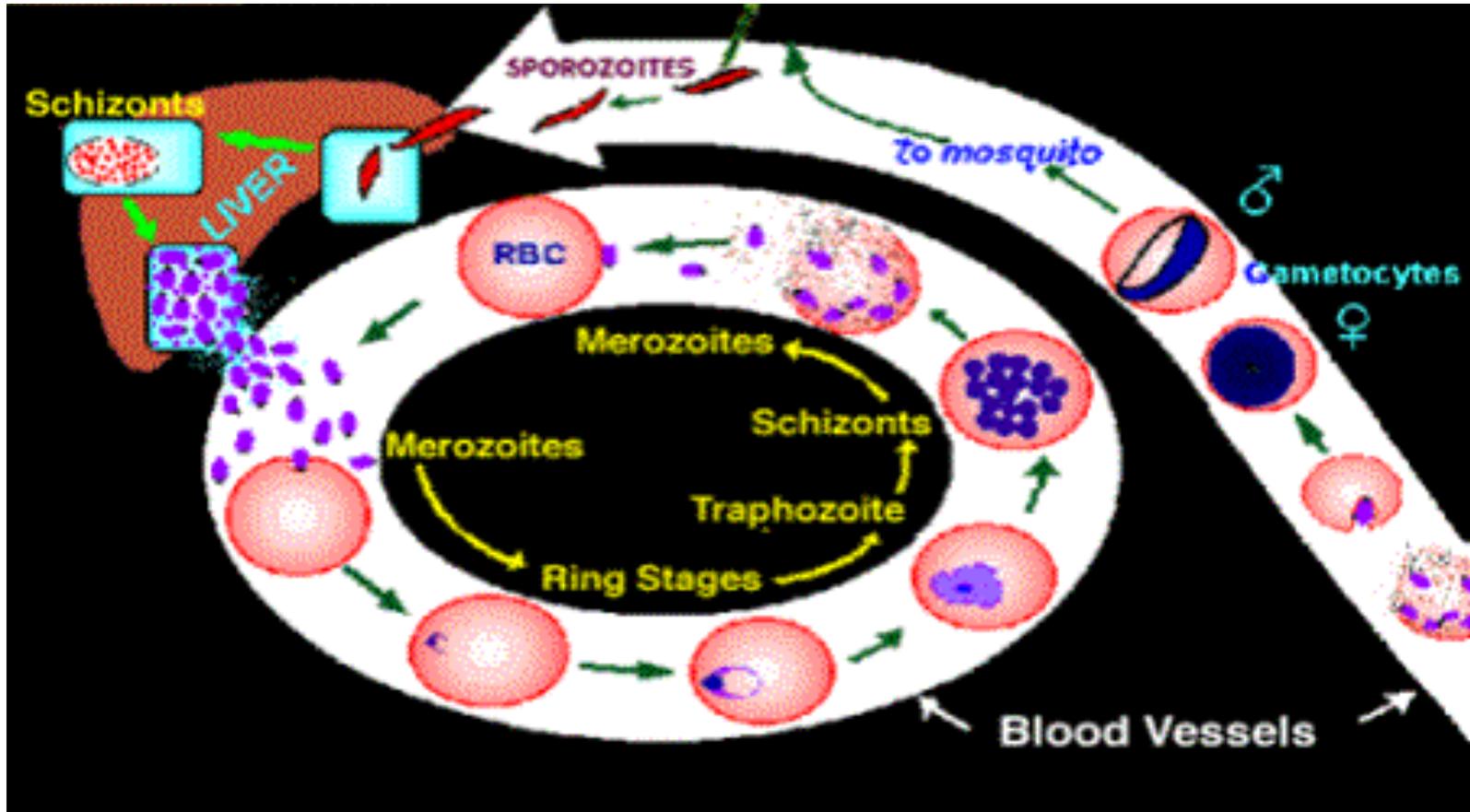
A etapa final envolve a liberação dos merozoítas na corrente sanguínea. Os merozoítas de *Plasmodium* são liberados na corrente sanguínea pela formação de vesículas cheias de merozoítas (merossomos), que "brotam" do hepatócito para o lúmen do sinusóide.

Liberação dos merossomos
na corrente sanguínea



Strum *et al.* 2006

Ciclo eritrocítico



O merozoíta



- ✓ invadem as hemácias
- ✓ tem forma oval
- ✓ $1 \times 1,5 \mu\text{m}$
- ✓ 2 membranas (externa e interna)
- ✓ roptrias e micronemas: proteínas necessárias à penetração

Tipos de eritrócitos que infecta

P. vivax *P. malariae* *P. falciparum* *P. ovale*

Reticulócitos	Eritrócitos maduros	Todas as idades	Reticulócitos
---------------	---------------------	-----------------	---------------

O merozoíta

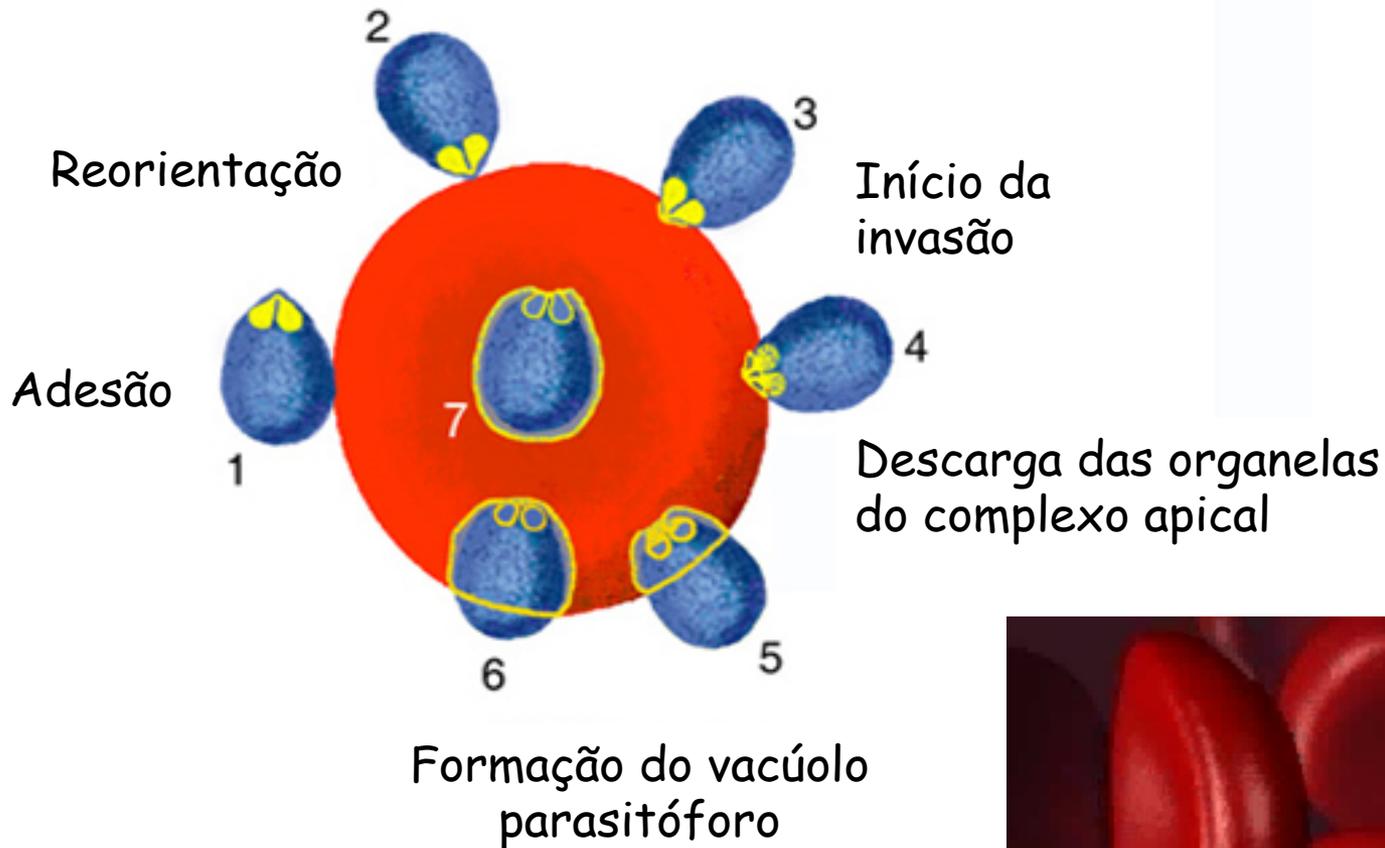


Moléculas da superfície da hemácia servem de receptores para ligantes presentes no merozoíta:

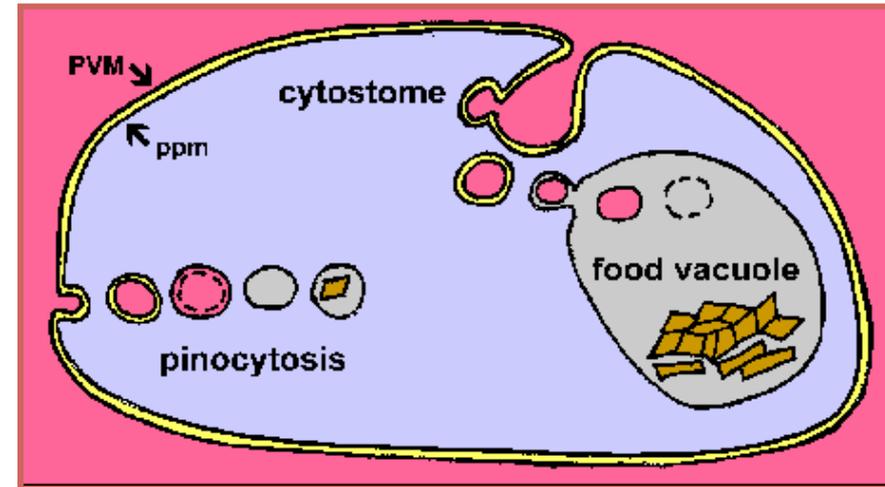
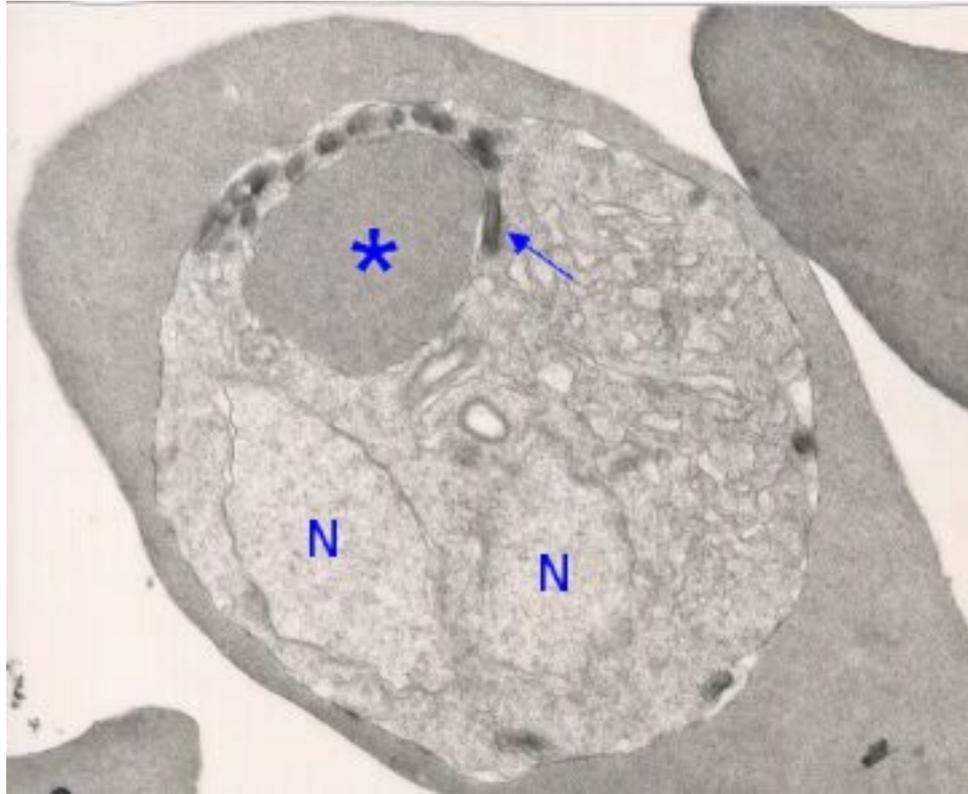
- *P. vivax*: o antígeno Duffy liga-se à proteína ligante do antígeno Duffy
- *P. falciparum*: EBA-175 liga-se a glicoforina A e EBA-140 liga-se a glicoforina B

Aikawa M. "Malaria", *Topics in International Health*, (1998) The Wellcome Trust, CABI Publishing, CAB International)

Invasão da hemácia pelo merozoíta



O trofozoíta



- ✓ É a forma encontrada dentro do eritrócito após 10-18 horas de infecção.
- ✓ Digere a hemoglobina da hemácia dentro do vacúolo alimentar.
- ✓ Trofozoíta maduro: inicia a expressão de proteínas capazes de localizar-se na superfície da hemácia.

O esquizonte



- **Esquizogonia:** forma de reprodução assexuada em que ocorrem múltiplas mitoses, dando origem a uma célula multinucleada. Uma vez que o núcleo e as organelas se replicaram, ocorre citocinese, dando origem aos merozoítas.
- Expressam proteínas que vão parar na superfície da hemácia infectada.

EM mostrando um esquizonte de *P. yoelii*.

Ellis DS, Malaria", Topics in International Health,(1998) The WellcomeTrust, CABI Publishing, CAB International)

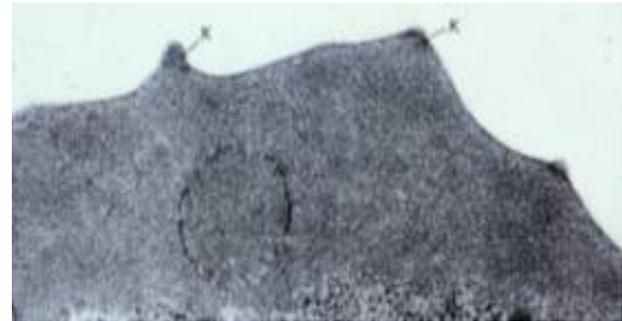
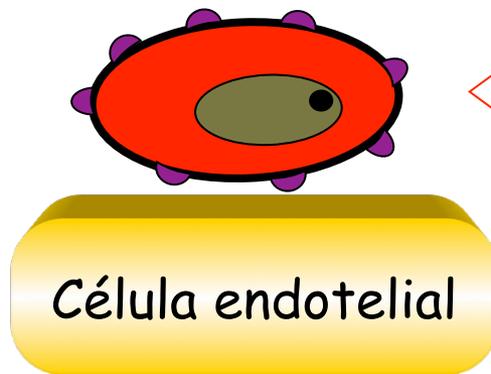
Números de merozoítas/hemácia			
<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
12-24	6-12	8-24 (ou +)	4-16

A fase eritrocítica

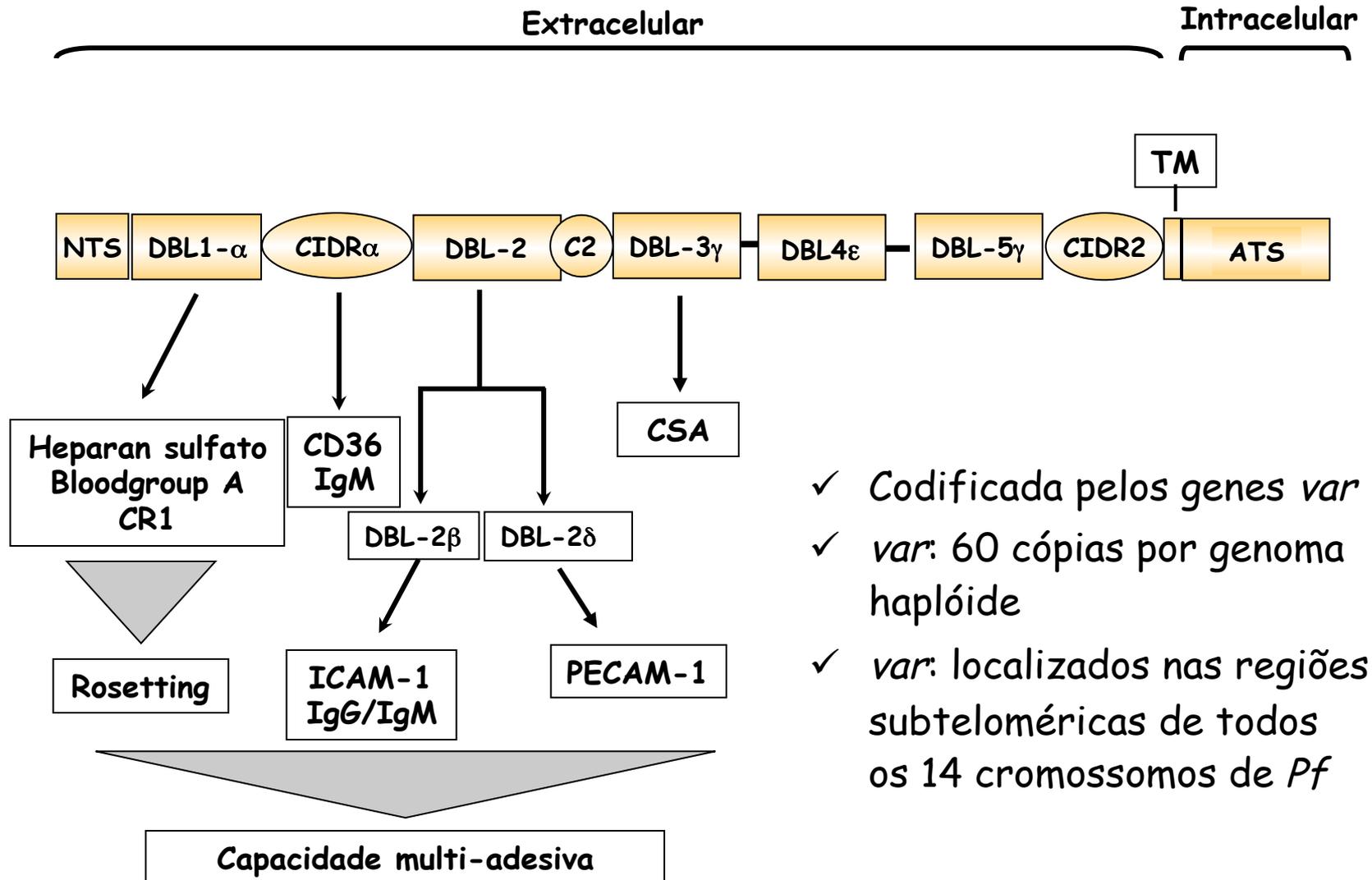


Formação dos "knobs".

- Eritrócitos infectados pelo *P. falciparum* (PfEI) são capazes de aderir a superfície endotelial de microcapilares de órgãos específicos.



Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1 (PfEMP-1)



- ✓ Codificada pelos genes *var*
- ✓ *var*: 60 cópias por genoma haplóide
- ✓ *var*: localizados nas regiões subteloméricas de todos os 14 cromossomos de *Pf*

- Ruptura da hemácia e liberação dos merozoítas.



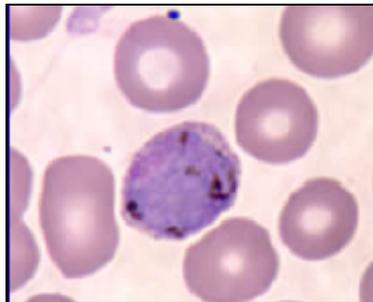
Gametogênese

- ✓ Formação dos gametas (gametócito masculino e feminino).
- ✓ Estímulo ou mecanismo que desencadeia a diferenciação é desconhecido.
- ✓ *P. falciparum*: 12-15 dias para desenvolvimento.
- ✓ *P. vivax*: 36 horas

P. falciparum



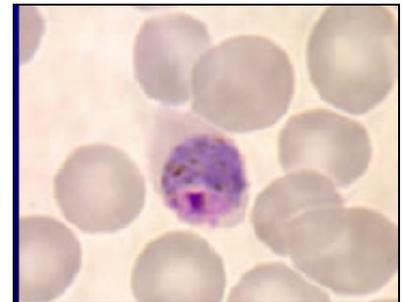
P. vivax



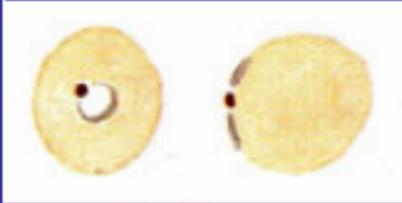
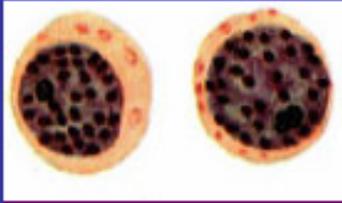
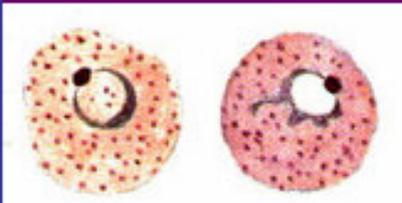
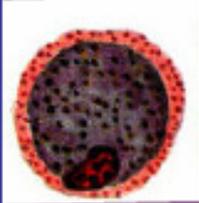
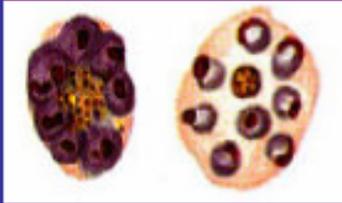
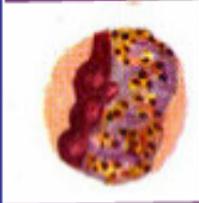
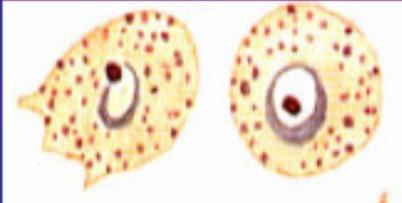
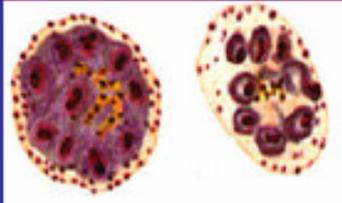
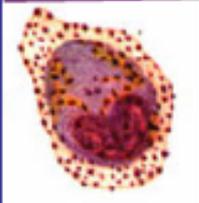
P. malariae



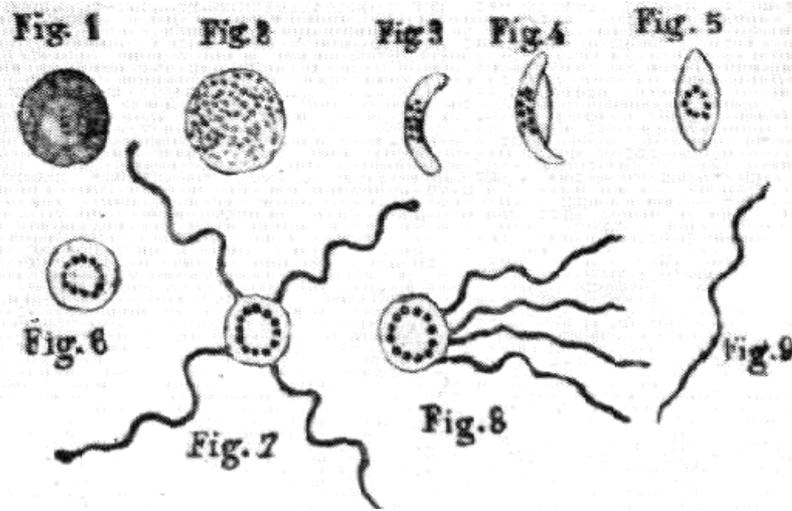
P. ovale



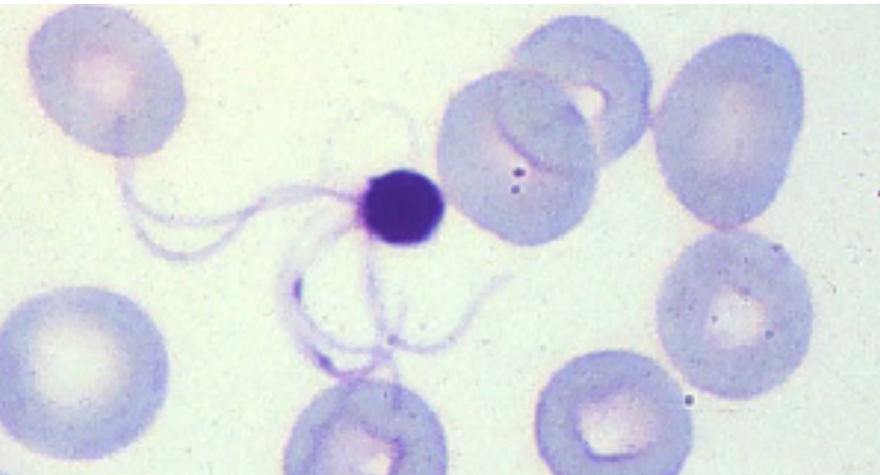
Fase eritrocítica

	Trofozoítas	Esquizontes	Gametócito
<i>P.falciparum</i>			
<i>P.vivax</i>			
<i>P.malariae</i>			
<i>P.ovale</i>			

Desenvolvimento no mosquito

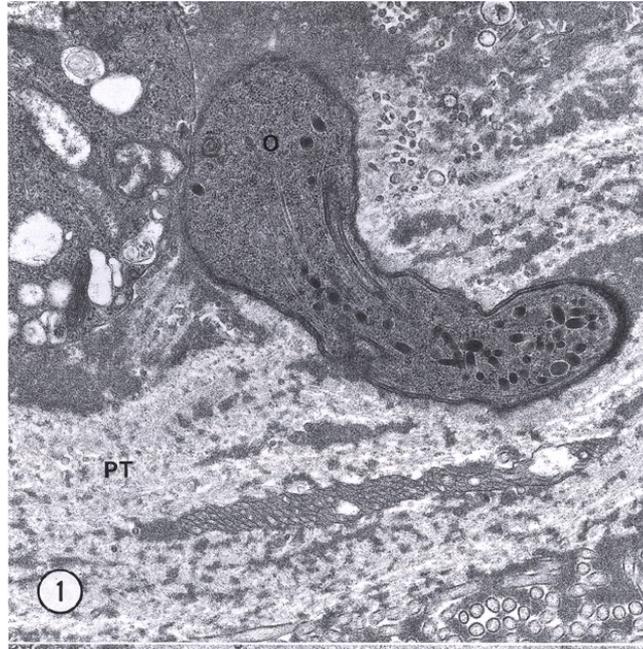


- ✓ Depois da digestão do repasto sanguíneo, o micro e macro gametócitos rapidamente amadurecem.
- ✓ O microgametócito rapidamente sofre divisão nuclear múltipla para dar origem a 8 gametas.
- ✓ Exflagelação.
- ✓ Macrogameta é liberado da hemácia .



Zigoto e oocineto

- Fertilização forma um zigoto diplóide.
- Madura por 18-24 horas.
- Alonga-se, adquire mobilidade (oocineto) e se desloca para atravessar a parede do estômago do mosquito.
- Tamanho varia de 10-20 μm (dependendo da espécie).



ME de um oocineto de *P. gallinaceum*. Um oocineto (O) penetrando a membrana peritrófica (PT).

(Toril et al, *J. Protozool.* 39(4) (1992), pp.449)

Desenvolvimento no mosquito: o oocineto

Oocineto maduro

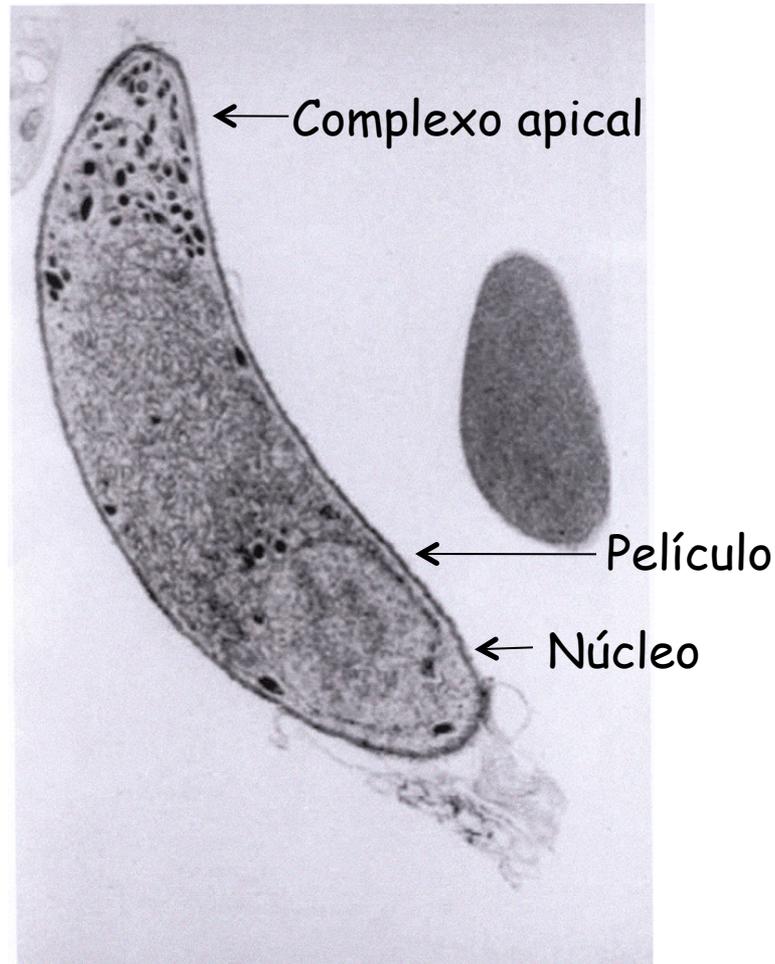
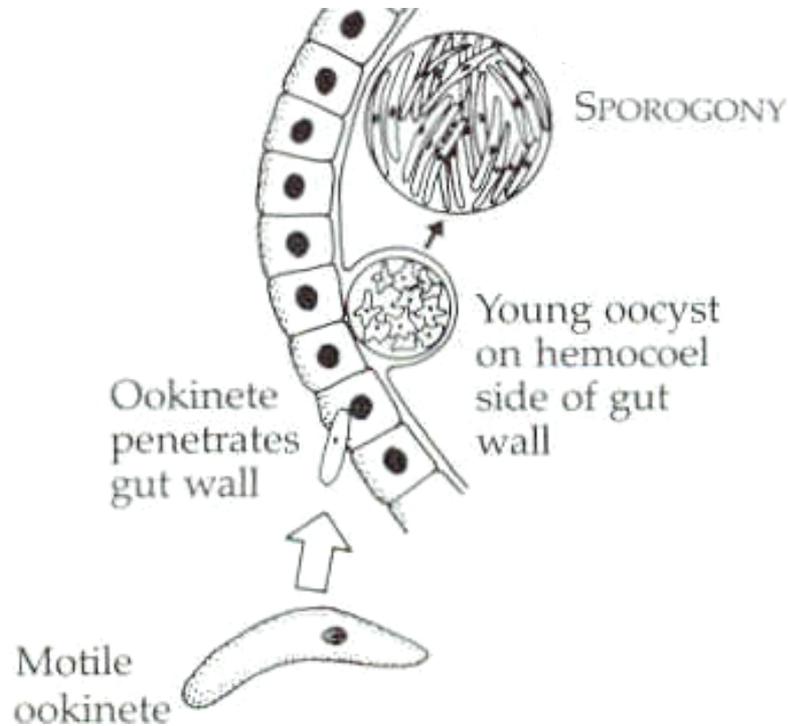


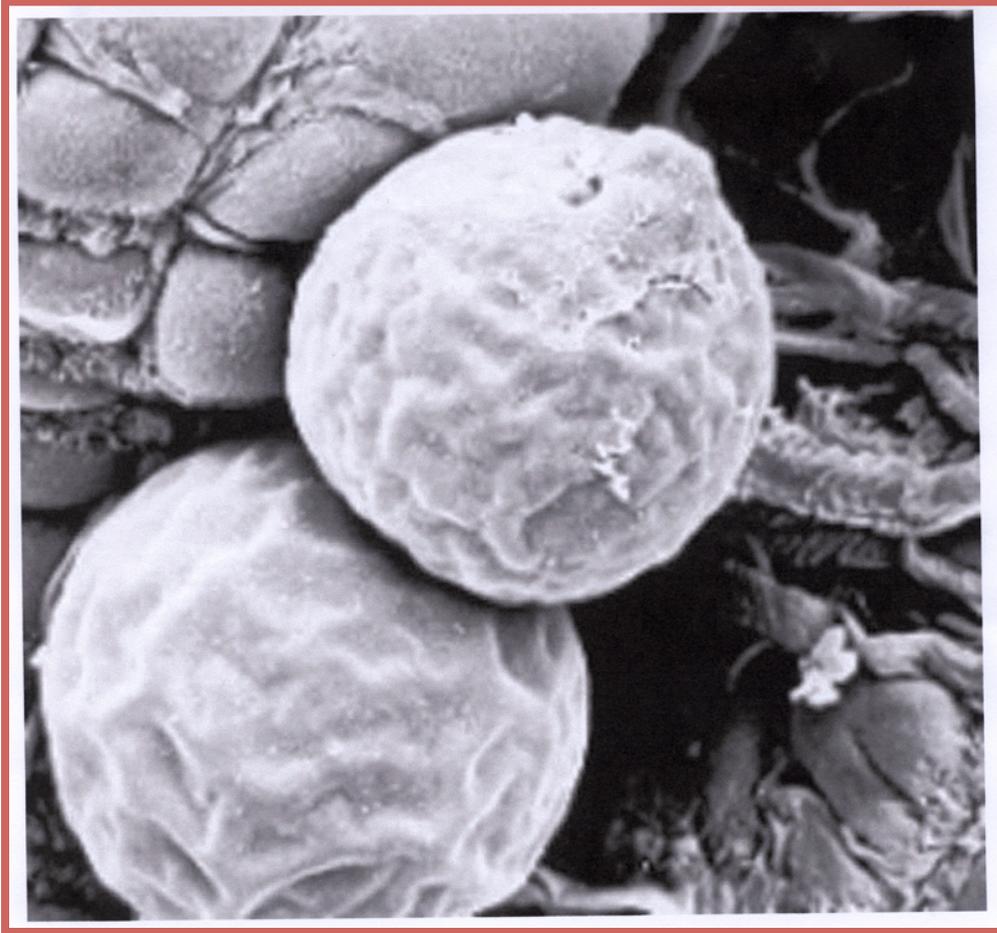
Imagem: Sinden RE. "Malaria", Topics in International Health, (1998) The Wellcome Trust, CABI Publishing, CAB International

Desenvolvimento no mosquito: do oocineto ao oocisto



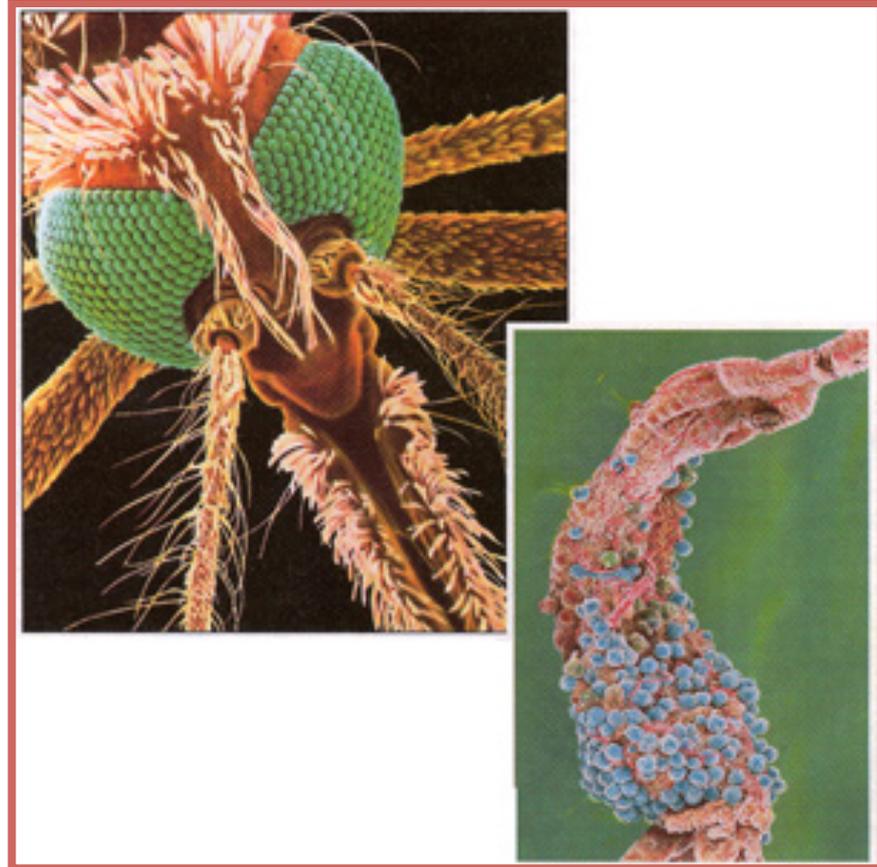
- ✓ O oocineto transforma-se em oocisto ao envolver-se por uma grossa cápsula com 0.1-0.2 μm de espessura.
- ✓ 10-12 dias de desenvolvimento para *P. falciparum* e 8-10 dias para *P. vivax*.
- ✓ Divisão nuclear reducional, haplóide novamente.
- ✓ Multiplicação para formar milhares de esporozoítas.

Desenvolvimento no mosquito: oocisto



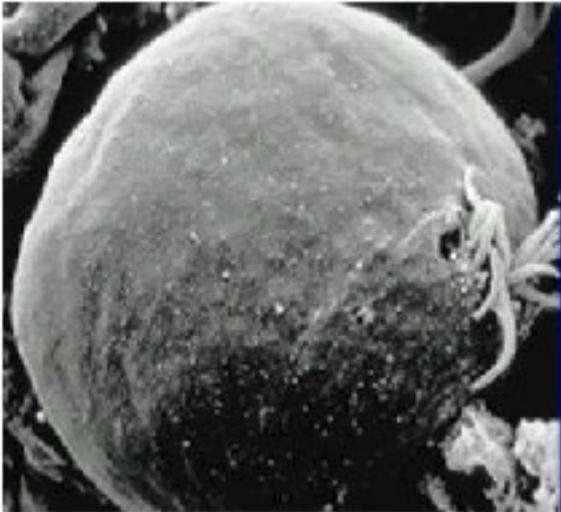
Dois oocistos na parede externa do estômago do mosquito. Estes contêm esporozoítas de *P. gallinacium*.

Imagem: Guggehheim R. "Malaria", *Topics in International Health*, (1998) The WellcomeTrust, CABI Publishing, CAB International)



Anopheles gambiae e oocistos (em azul) de *Plasmodium* na parede externa do estômago do mosquito. (MOSQUITO ENGINEERING: Building a Disease-Fighting Mosquito. Martin Enserink/Science 2000 290: 440-441. (in News Focus))

Oocisto
rompendo-se



Esporozoítas



Desenvolvimento no mosquito



Patogenia

	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Período de Incubação	8-27 dias	15-30 dias	8-25 dias	9-17 dias
Presença de Hipnozoítas	Sim	Não	Não	Sim
Número de merozoítas por esquizonte tecidual	10.000	2.000	40.000	15.000
Parasitemia Média (mm ³)	50.000	20.000	50.000-500.000	9.000
Tipo de eritrócito que infecta	Reticulócitos	Eritrócitos maduros	Todas as idades	Reticulócitos

Patogenia

✓ Sintomas mais comuns

➤ Febre

Causada pela hemozoína (pigmento malárico) que é uma substância pirogênica.

➤ Anemia

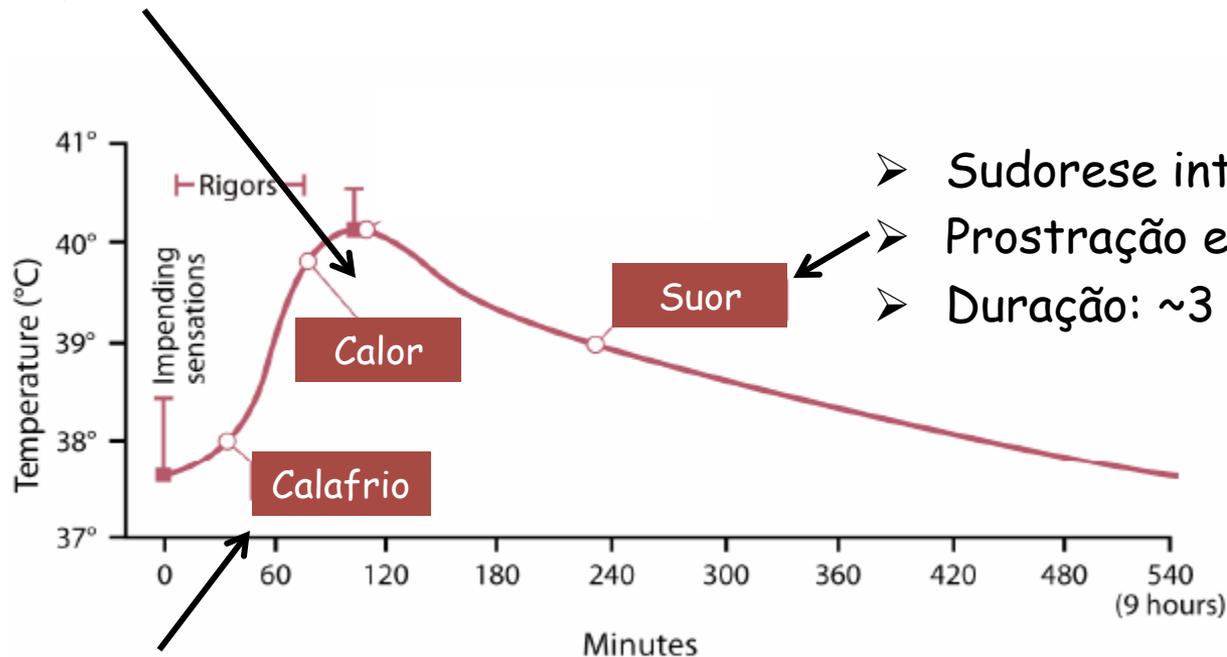
Causada pela destruição das hemácias parasitadas ou das hemácias saudáveis por hemólise mediada por anticorpos.

➤ Esplenomegalia (baço aumentado)

Causada pela resposta imunológica do paciente à infecção.

Acesso Malárico

- Calor intenso
- Dor de cabeça
- Náusea e vômito
- Temperatura Alta (39-41°C)
- Duração: ~2-8 horas



- Sudorese intensa
- Prostração e sono
- Duração: ~3 horas

- Forte sensação de frio
- Tremores incontroláveis
- Náusea e vômito
- Duração: ~1-2 horas

	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Duração	48 horas	72 horas	36-48 horas	48 horas
Característica	Terça benigna	Quartã	Terça maligna	Terça leve

Complicações Clínicas da Malária

✓ *P. falciparum*

- Malária cerebral
- Anemia grave
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiência renal
- Icterícia acentuada
- Hipertermia
- Vômitos

✓ Gravidez

- Morte materna
- Morte do feto
- Baixo peso ao nascer
- Anemia

✓ *P. vivax*

- Ruptura de baço
- Anemia
- Alterações renais e pulmonares

✓ *P. malariae*

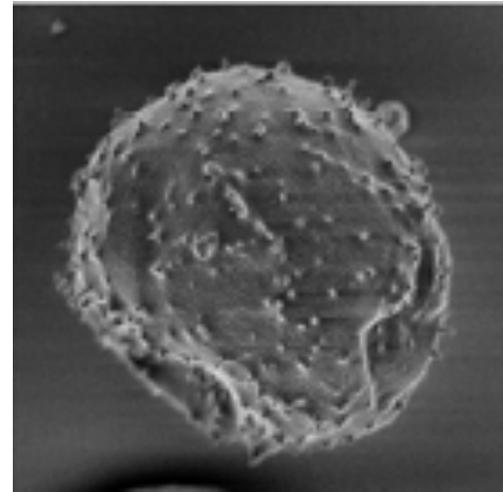
- Imunocomplexos
- Glomerulonefrite

Malária Cerebral

- ✓ Ocorre na infecção causada pelo *P. falciparum*.
- ✓ Se não tratada, leva à morte.

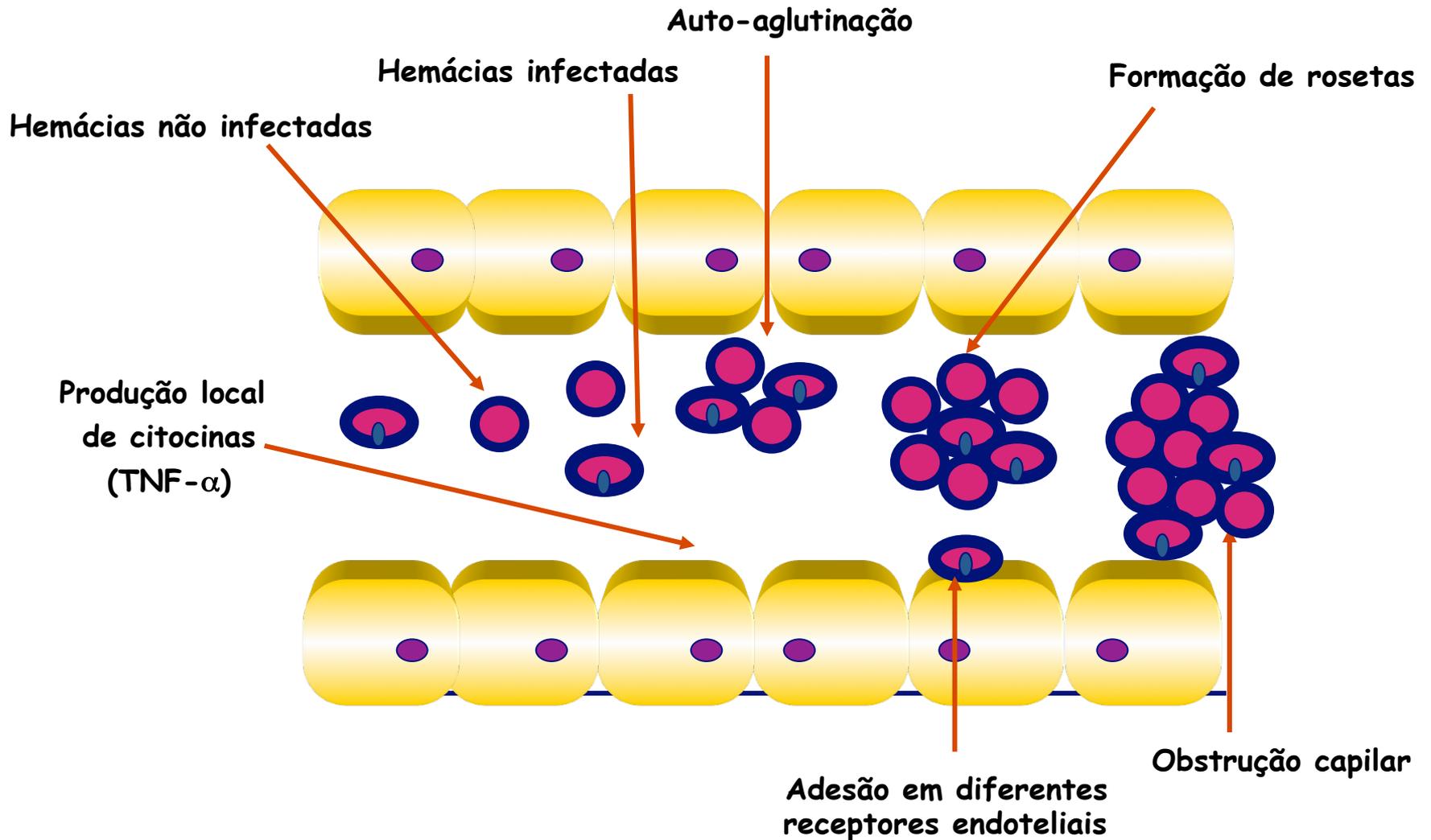


Hemácia
sadia



Hemácia
parasitada

Patologia: citoaderência



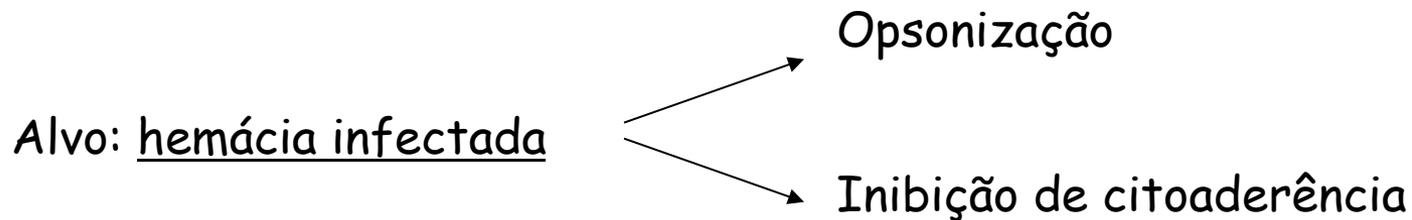
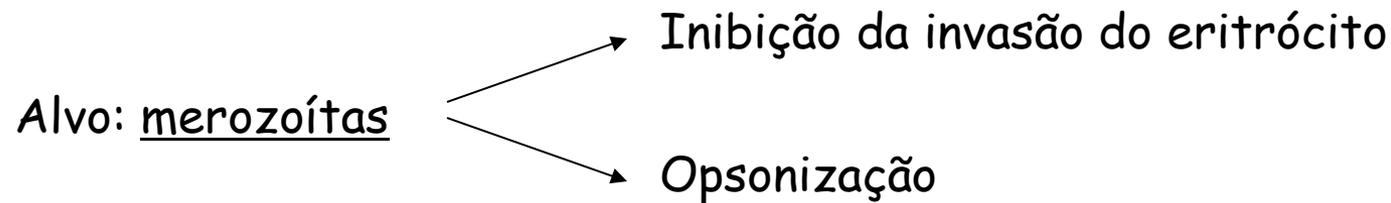
Resposta Imune

✓ Mecanismos de eliminação do parasita.

- Estágios extracelulares Anticorpos
- Esquizontes hepáticos Linfócitos T CD4 e CD8
- Estágios Sanguíneos Anticorpos e
Linfócitos T CD4

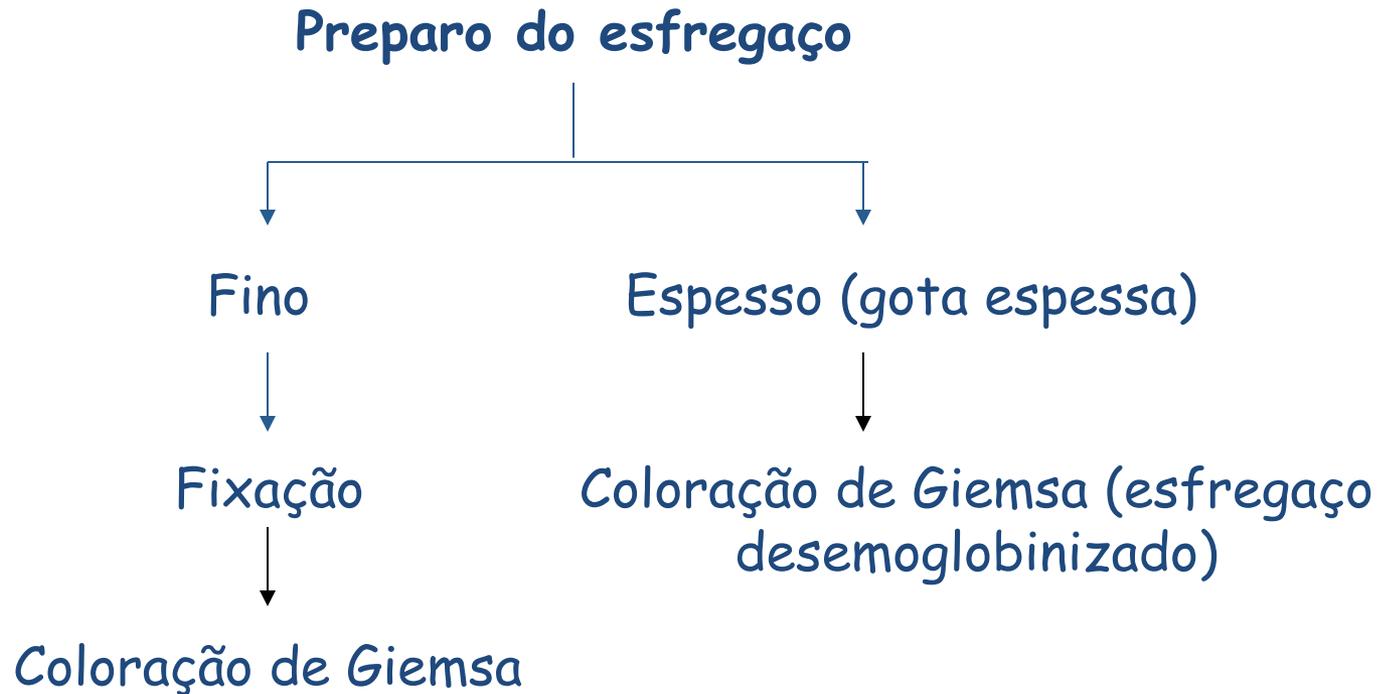
Imunidade mediada por anticorpos

Mecanismos efetores:



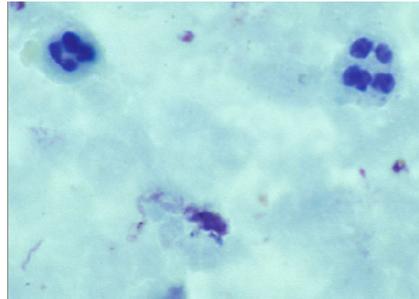
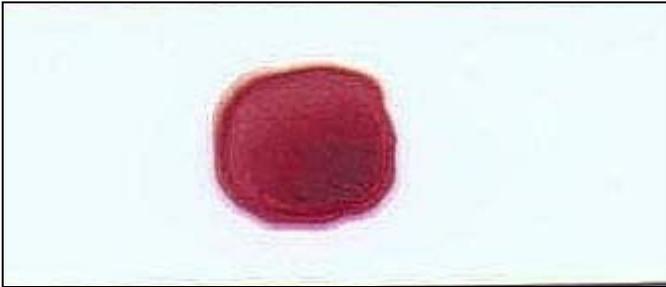
Diagnóstico

Diagnóstico microscópico:



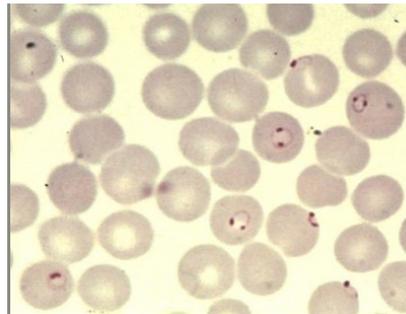
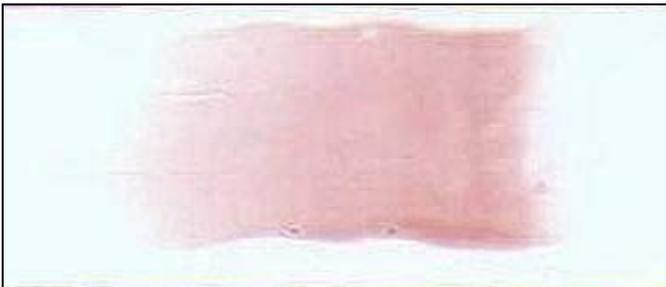
Diagnóstico

Gota espessa



✓ Alta sensibilidade

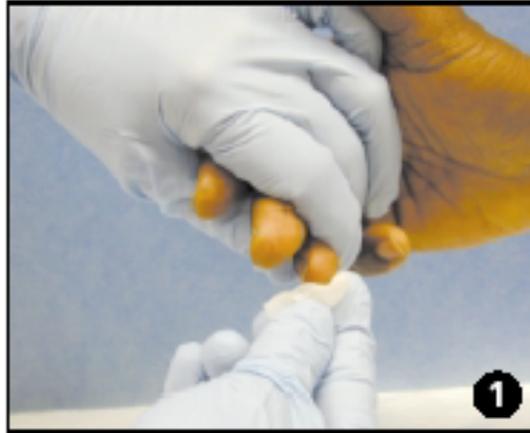
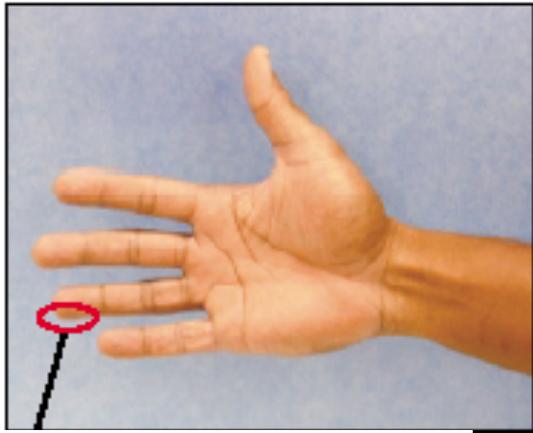
Esfregaço Fino



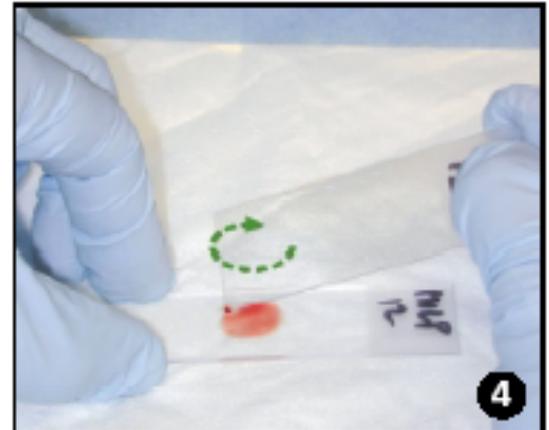
✓ Alta especificidade

Diagnóstico

Coleta do material



Punção digital



Diagnóstico

- **Diagnóstico microscópico:** Gota espessa ("Padrão Ouro")

Exame de 100 campos microscópicos

Método semi-quantitativo → "cruzes"

$\frac{1}{2}$ +	= 40 a 60 parasitas por 100 campos (200-300 p/ mm ³)
+	= 1 parasita/campo (301-500 p/ mm ³)
++	= 2-20 parasitas/campo (501-10.000 p/ mm ³)
+++	= 21-200 parasitas/campo (10.001-100.000 p/ mm ³)
++++	= mais de 200 parasitas/campo (>100.000 p/ mm ³)

Formas Sanguíneas (dentro das hemácias)

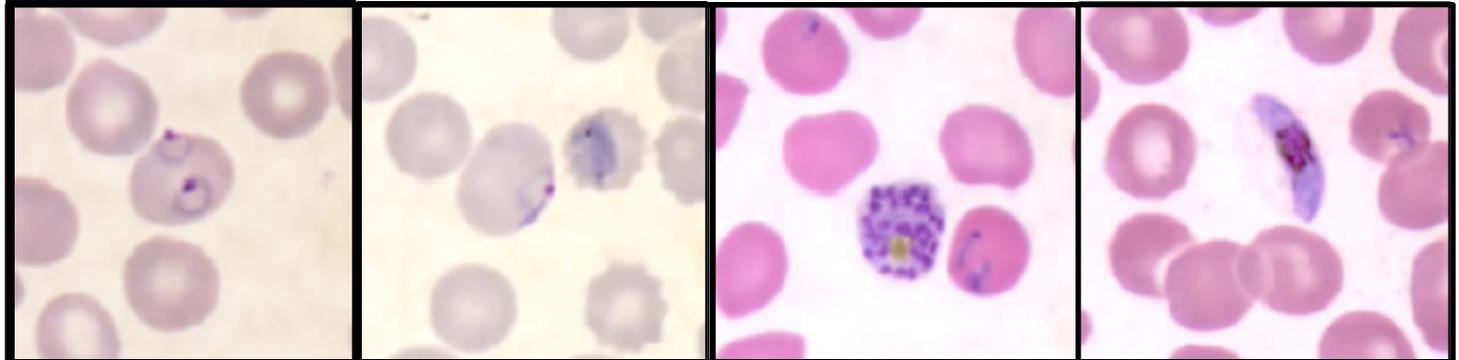
Trofozoítas
Jovens

Trofozoítas
Maduros

Esquizontes

Gametócitos

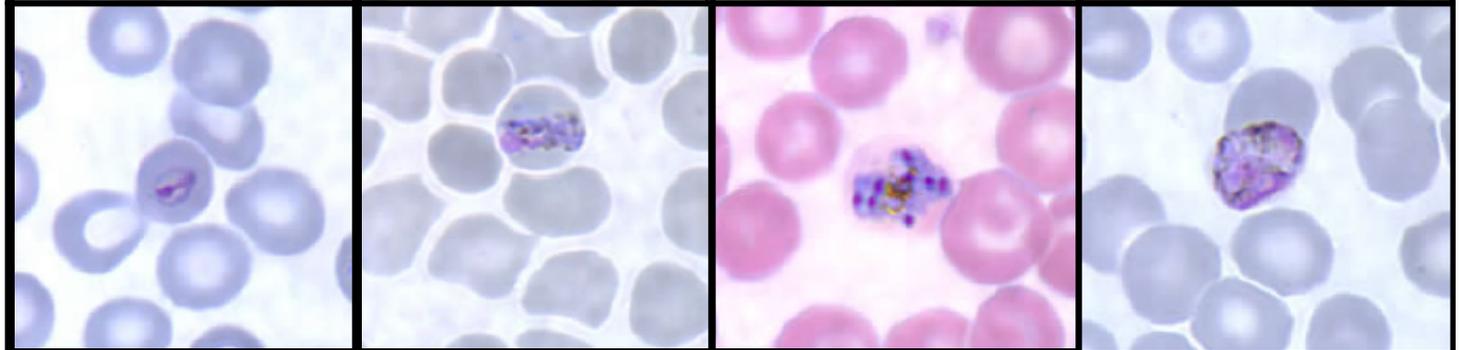
P. falciparum



P. vivax



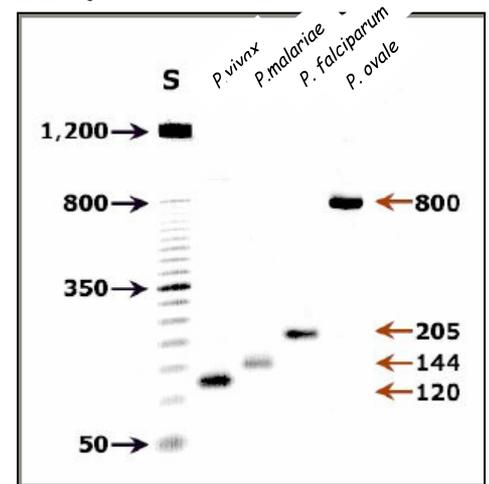
P. malariae



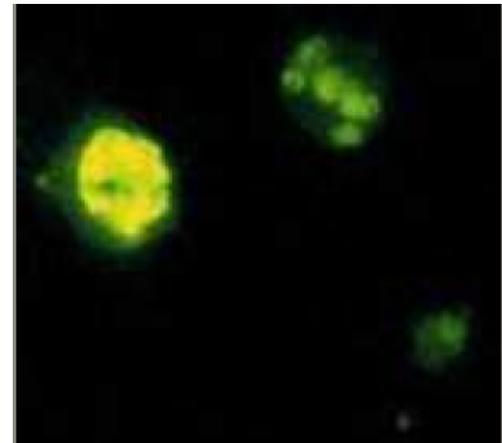
Diagnóstico

✓ Existem produtos comerciais para a detecção rápida de antígenos parasitários (**HRP2 e LDH**) em fitas impregnadas com anticorpos, de alto custo e sensibilidade variável.

✓ Métodos de diagnóstico molecular (PCR) são utilizados em pesquisa, mas não têm papel na rotina diagnóstica.



✓ A detecção de anticorpos por sorologia não diferencia infecção aguda de passada.



Tratamento

Fármacos

T=Terapêutica,
P=Profilaxia

Quinino

T

Cloroquina

T, P

Halofantrina

T

Mefloquina

T, P

Primaquina

T, (P)

Doxiciclina

P

Artemisininas (em associação)

T

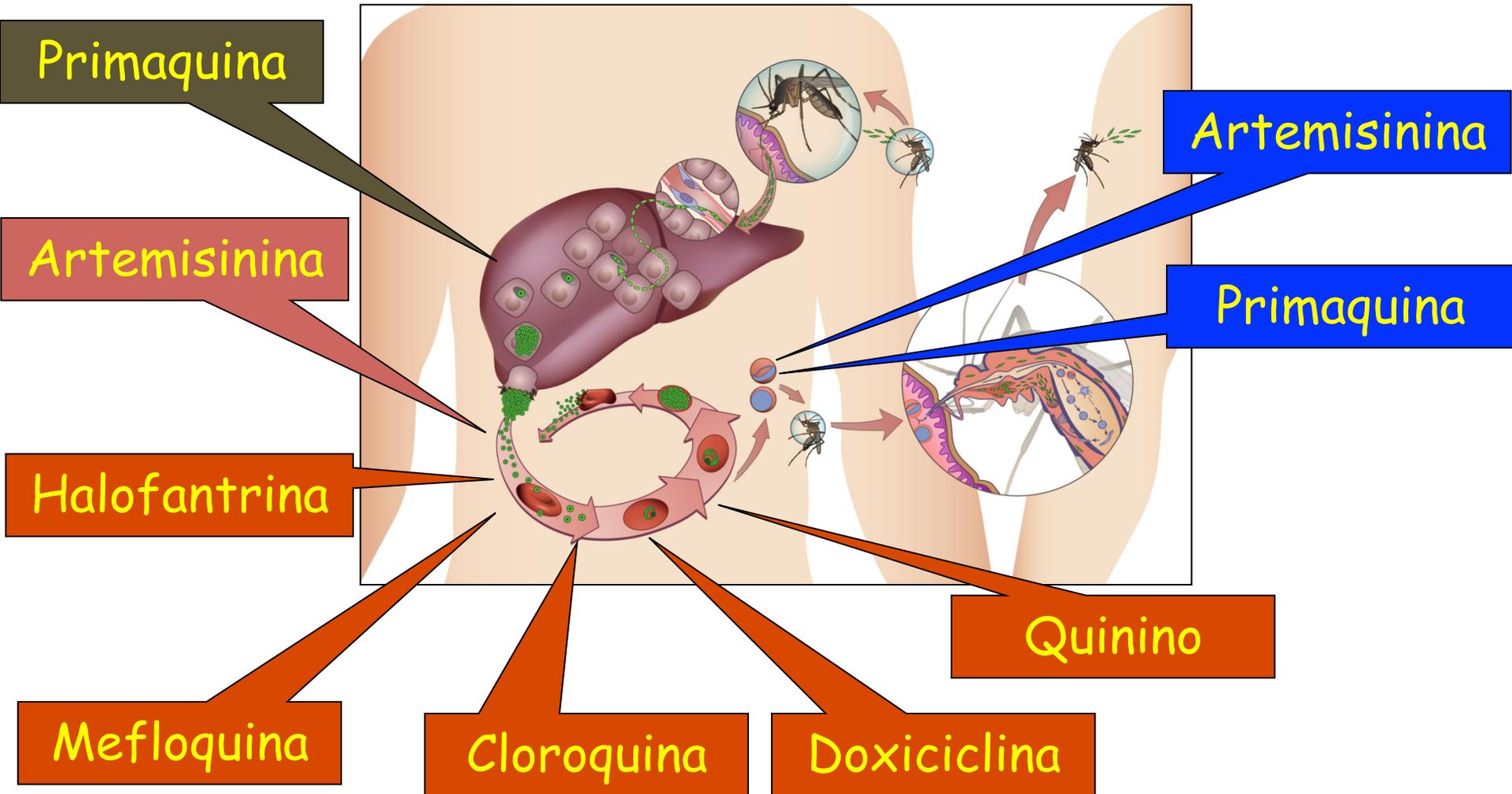
Clindamicina

T

Tetraciclina

T

Tratamiento



Tratamento

Esquema recomendado no Brasil

	Cloroquina	Primaquina	Mefloquina	Quinina	Doxiciclina
<i>P. vivax</i>	+	+			
<i>P. falciparum</i>		+		+	+
Infecção mista (Pv +Pf)		+	+		
<i>P. malariae</i>	+				

Recaída X Recrudescência

✓Recaídas

Ocorrem nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*.
Reativação das formas hipnozoítas no fígado.

✓Recrudescências

Podem ocorrer em todas as infecções.
São devidas a sobrevivência das formas eritrocíticas no sangue.

Profilaxia

Profilaxia

✓ INDIVIDUAL

➤ Evitar a aproximação às áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer do dia.

➤ Uso de repelentes, dormir com mosquiteiros, telar janelas e portas.

➤ Uso de quimioprolifáticos.



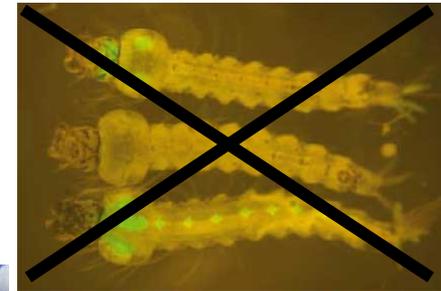
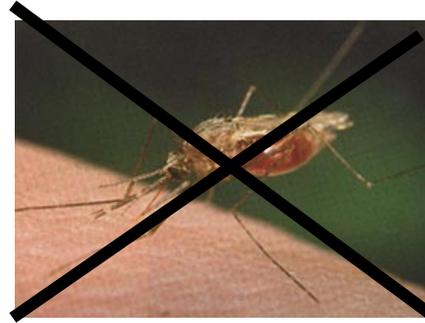
Profilaxia

✓ COLETIVA

➤ CONTROLE

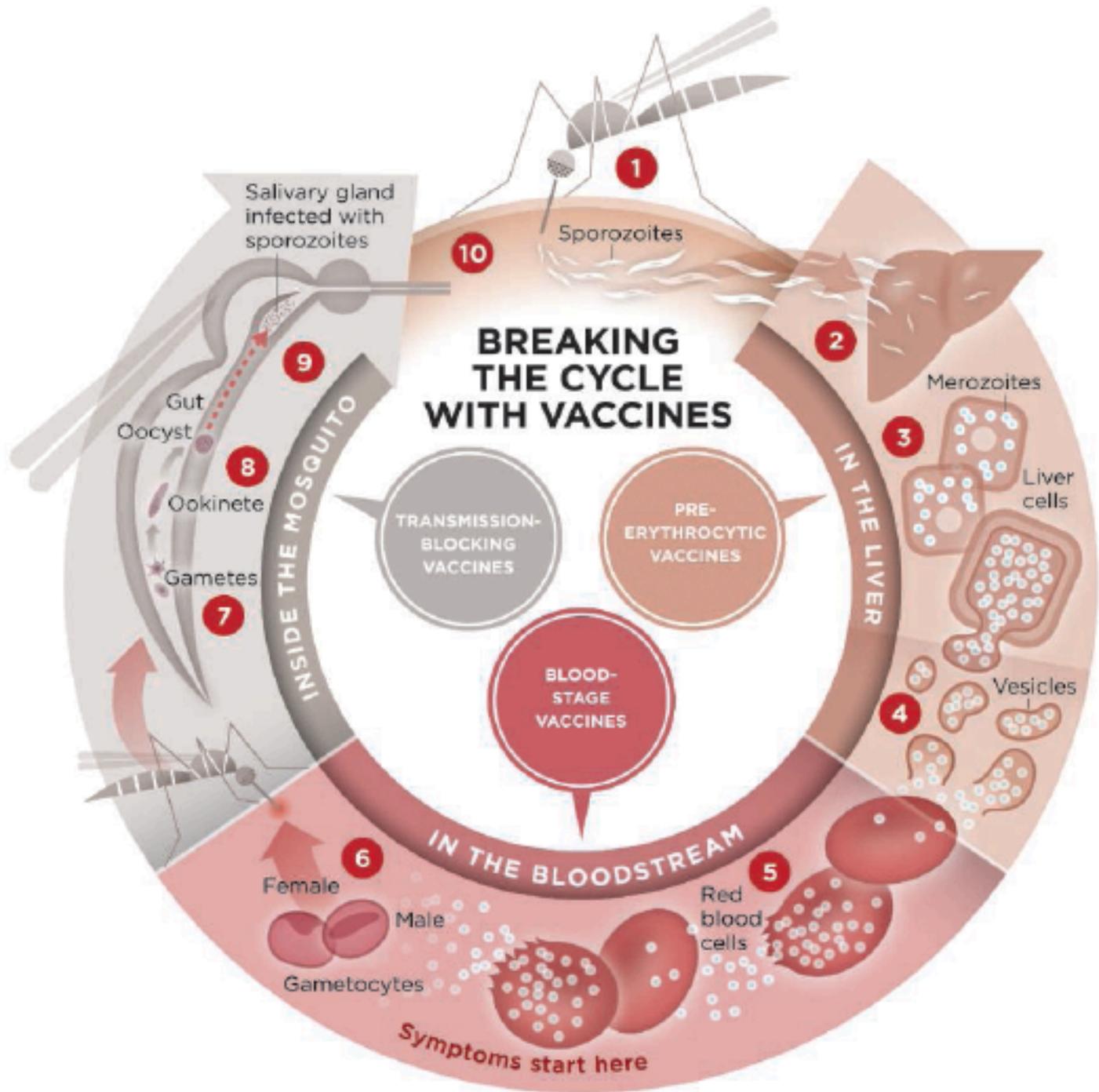
Reduzir a incidência da doença em determinadas áreas.

- Medidas de combate ao vetor.
- Medidas de combate às larvas.
- Medidas de saneamento básico.
- Tratamento dos doentes.

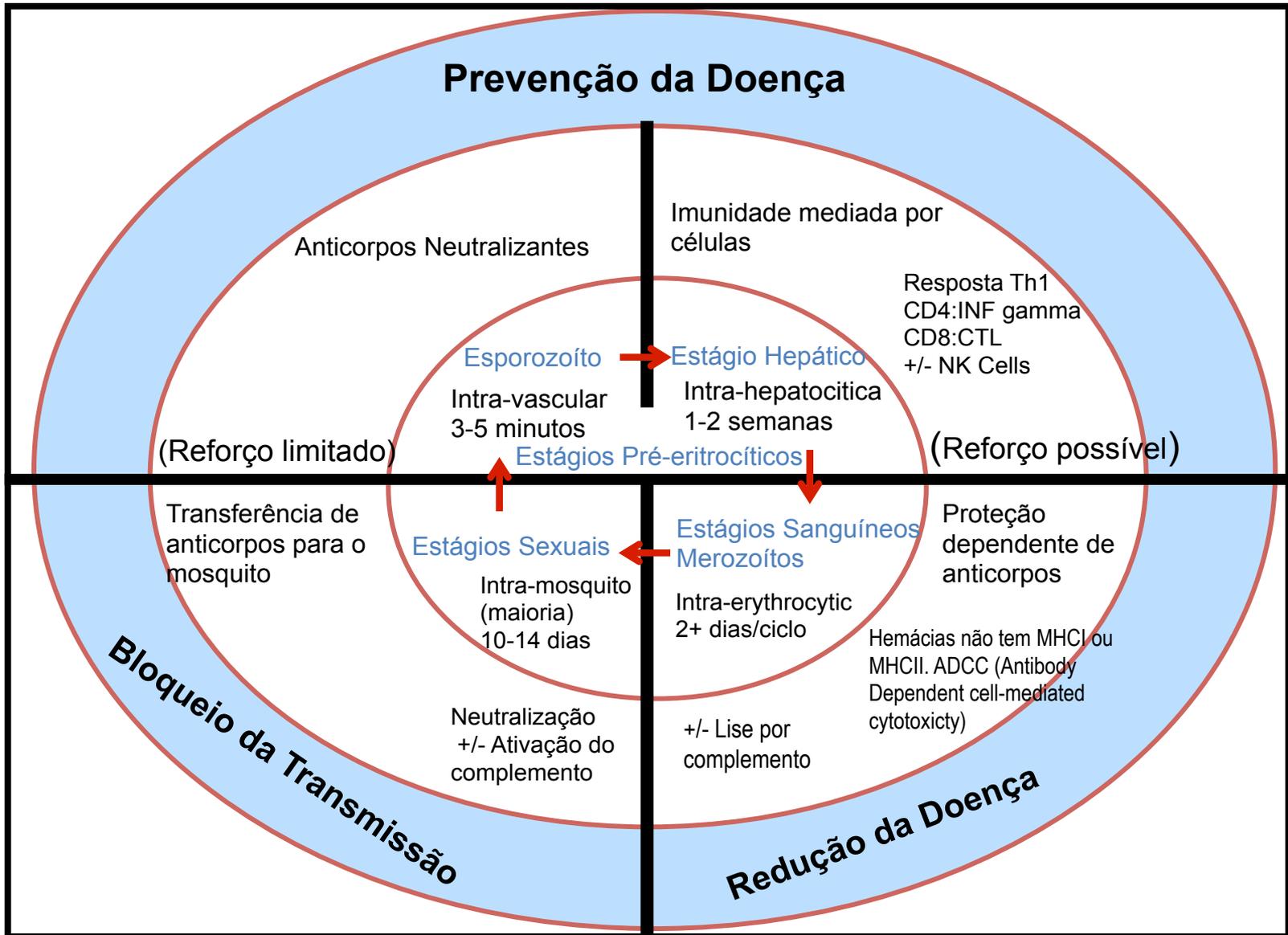


Seria possível uma vacina contra malária?

- ✓ Indivíduos continuamente expostos à infecção pelo parasita desenvolvem imunidade contra a doença. Em áreas endêmicas com o aumento da idade...
 - ✓ *Diminui a mortalidade*
 - ✓ *Diminui a doença severa*
 - ✓ *Diminui o nível de parasitemia*
 - ✓ *Diminui a prevalência de parasitemia*
- ✓ Soro de adultos imunes transfere resistência para crianças.
- ✓ Inoculação de parasitas vivos atenuados pode proteger voluntários contra a infecção.



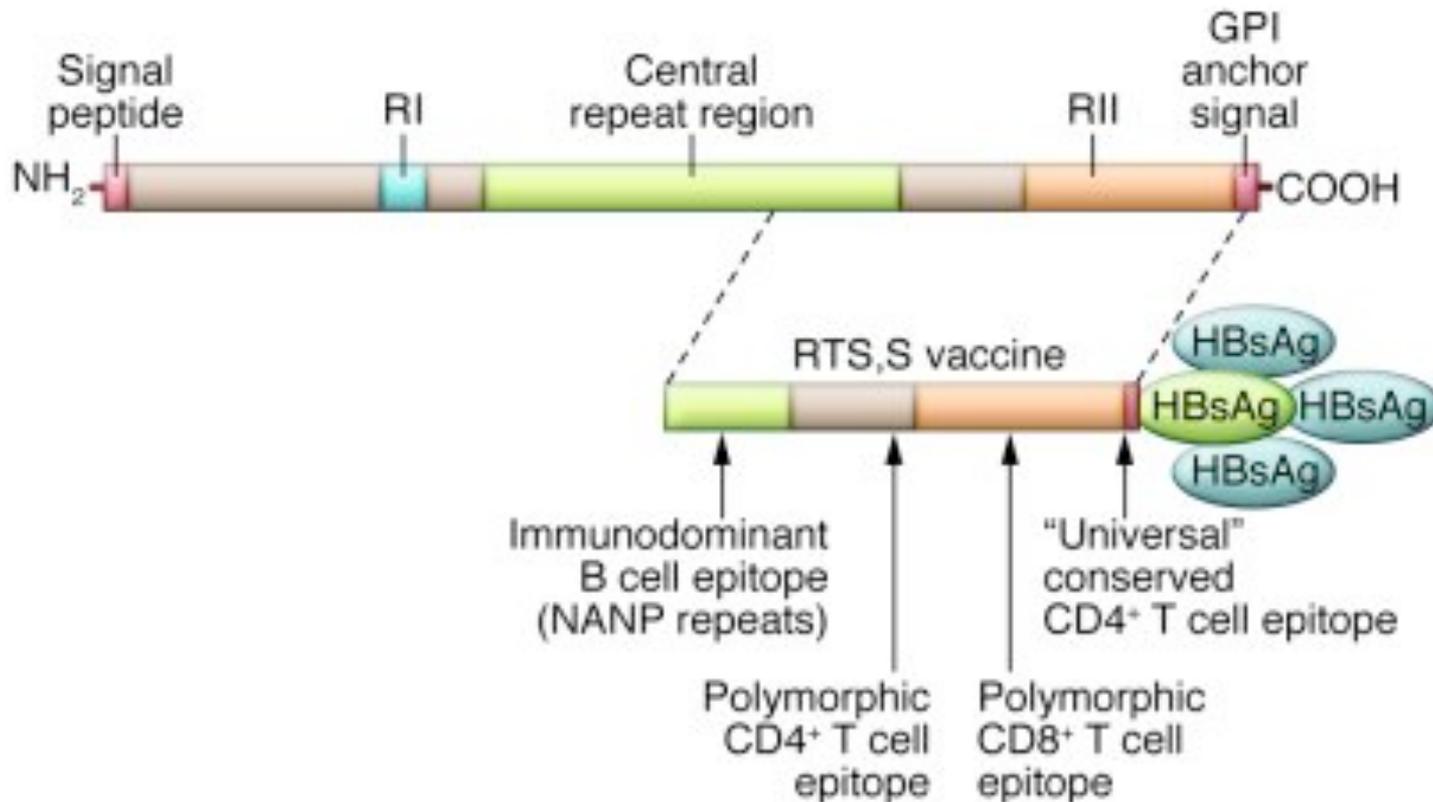
O efeito da vacina



RTS,S – uma vacina contra as formas pré-eritrocíticas



- ✓ Híbrido contendo a região central repetitiva e a maior parte da porção C-terminal da proteína CS fundida com o antígeno de superfície do vírus da hepatite.



RTS,S efficacy trials against first clinical malaria episode



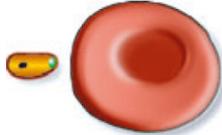
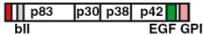
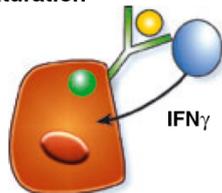
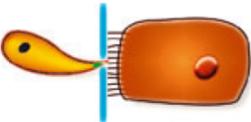
Sample Size	20	7	250	2022	214	809	340	6000	6000	6500	9000
Study Population		18-45 years	18-45 years	1-4 years	10weeks	5-17 months	8weeks	5-17months	6-12 weeks	6-12 weeks	5-17 months
Follow up		6m	15w	6m	6m	8m	6m	14m	14m	38m	48m
Reference	Gordon ⁶⁸	Stoute ¹⁷	Bojang ⁶⁹	Alonso ³²	Aponte ³⁵	Bejon ⁷⁰	Abdulla ³⁶	RTS,S Study Group ³⁷	RTS,S Study Group	RTS,S Study Group	RTS,S Study Group

Vacinas em testes clínicos

- ✓ *Fase pré-eritrocítica*: 11 estudos envolvendo proteínas expressas pelos esporozoítos e/ou hepatócitos infectados ou esporozoítos irradiados;
- ✓ *Fase sanguínea*: 18 estudos envolvendo proteínas expressas na fase sanguínea;
- ✓ *Estágios sexuais*: 1 estudo envolvendo uma proteína expressa pelos estágios sexuais.

Todos estes estudos são voltados para o desenvolvimento de uma vacina para malária causada pelo *P. falciparum*

Vacinação

Plasmodium life cycle stage	Targets	Vaccine	Clinical Phase
Sporozoite invasion 	CSP  RI RIII TSR GPI	RTS/S  HbS HbS	Phase III
	TRAP  A-domain TSR CTD		Phase II
	AMA-1 		Phase I
Anti-parasite: Inhibitory antibodies reduce inoculation dose			
Merozoite invasion 	MSP1  p83 p30 p38 p42 EGF GPI bil	FMPI  p42	Phase IIb
	MSP3  SPAM		Phase I
	AMA-1 		Phase I
Anti-parasite: Inhibitory antibodies prevent high parasitemia			
Cytoadhesion 	var2CSA  1x 2x 3x 4e 5e 6e DBL		Research
	PfEMP1s  α β γ δ 2 e DBL CIDR ATS		Preclinical
Anti-disease: Inhibitory antibodies block sequestration			
Liver stage maturation 		GAP 	Research
	Anti-parasite: IFN γ -secreting T-cells destroy infected hepatocytes		
Ookinete penetration 	Pfs25  EGF		Research
	Pfs28  EGF		
Altruistic vaccine: Inhibitory antibodies reduce transmission rate			