



Fundação Oswaldo Cruz

Laboratório de Pesquisas em Malária

Vacina contra malária

Joseli de Oliveira Ferreira

lila@ioc.fiocruz.br

MALÁRIA

ESPÉCIES QUE INFECTAM O HOMEM

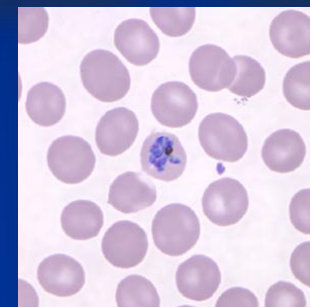
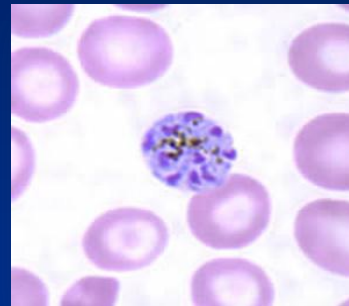
Filo: Apicomplexa

Classe: Haemosporidae

Ordem: Haemosporidia

Gênero: Plasmodium

- ❖ *Plasmodium falciparum*
- ❖ *Plasmodium vivax*
- ❖ *Plasmodium malariae*
- ❖ *Plasmodium ovale*
- ❖ *Plasmodium knowlesi*



Plasmodium knowlesi: The Fifth Human Malaria Parasite

N. J. White

Department of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand; and Centre for Clinical Vaccinology and Tropical Medicine, Churchill Hospital, Oxford, United Kingdom

Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, *Plasmodium knowlesi*

Anu Kantele^{1,2,3} and T. Sakari Jokiranta³

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, ²Department of Medicine, University of Helsinki, and

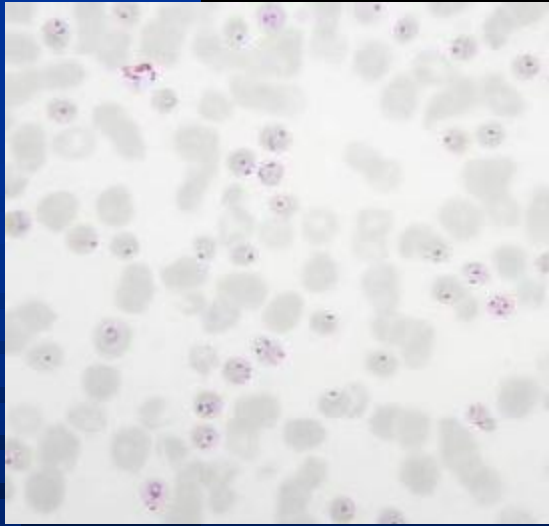
³Department of Bacteriology and Immunology, Haartman Institute, University of Helsinki, Helsinki, Finland

CASE REPORT

Open Access

Severe malaria - a case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with *post-mortem* findings: a case report

Janet Cox-Singh^{1,2*†}, Jessie Hiu^{3†}, Sebastian B Lucas⁴, Paul C Divis², Mohammad Zulkarnaen², Patricia Chandran⁵, Kum T Wong⁵, Patricia Adem⁶, Sherif R Zaki⁶, Balbir Singh², Sanjeev Krishna^{1,2}



Plasmodium knowlesi

- Descrito em 1931 em macacos importados de Singapura para a Índia
- Em 1932, Knowles & Das Gupta mostraram que *P. knowlesi* era capaz de infectar humanos
- Em 1930s, *P. knowlesi* era usado como pirético para tratar neurosífilis
- A primeira infecção natural em humanos foi relatada em 1965 em um soldado americano da aeronáutica que havia visitado a Malásia peninsular
- Em 1971, acreditava-se na ocorrência de infecção natural na Malásia mas nenhum caso havia sido relatado até 2004

P. ovale malaria infections is 2 distinct species;

Plasmodium ovale curtisi (classic type)

Plasmodium ovale wallikeri (variant type)

*in honor of [malaria researchers] Christopher F. Curtis (1939-2008) and David Walliker (1940-2007)".



Anualmente a Malária é responsável por:

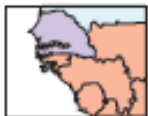
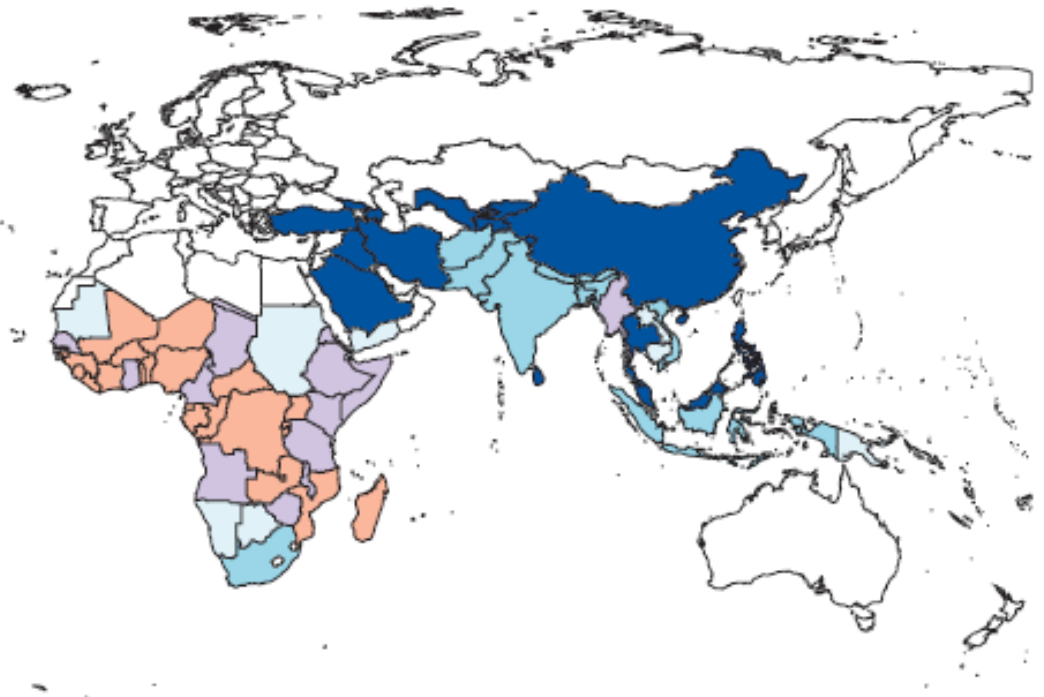
- **>1 milhão de mortes**
- **500 milhões de casos de infecções agudas**
- **50 mil casos com danos neurológicos**
- **400 mil episódios de anemia severa em grávidas**
- **300 mil recém-nascidos com baixo peso**

“The malaria epidemic is like loading up seven boeing 747 airliners with people everyday, then deliberately crash them in Mt. Kilimanjaro”

Dr Wen Kilama - African malaria Network



Uma morte a cada 30 segundos (crianças < 5 anos)



West Africa



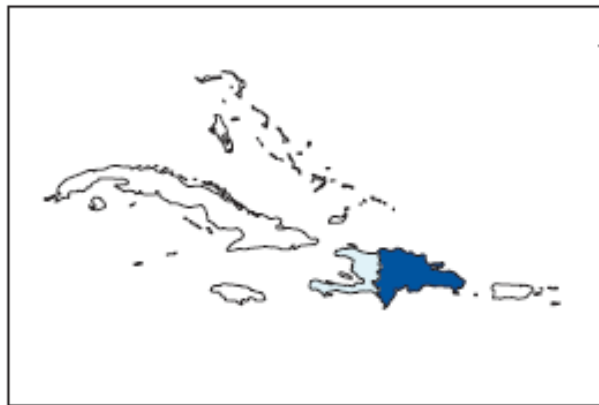
Eastern
Mediterranean



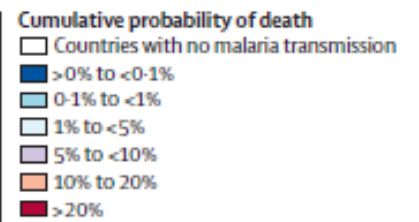
Persian Gulf



Balkan Peninsula



Caribbean



Epidemiologia malária



- Espécie de *Plasmodium*.
- Virulência do parasito.
- Resistência ao tratamento.



- Capacidade de dispersão.
- Densidade.
- Disponibilidade e características dos criadouros.
- Antropofilia
- Endofagia/endofilia.
- Longevidade.
- Resistência aos insecticidas.
- Susceptibilidade *Plasmodium*.



- Clima: temperatura, pluviosidade e umidade relativa.
- Cobertura vegetal/altitude.
- Tipo de moradias.
- Limitações para o controle.



- Idade (+crianças).
- Imunidade inata ou adquirida.
- Susceptibilidade

Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis



Christopher J L Murray, Lisa C Rosenfeld, Stephen S Lim, Kathryn G Andrews, Kyle J Foreman, Diana Haring, Nancy Fullman, Mohsen Naghavi, Rafael Lozano, Alan D Lopez

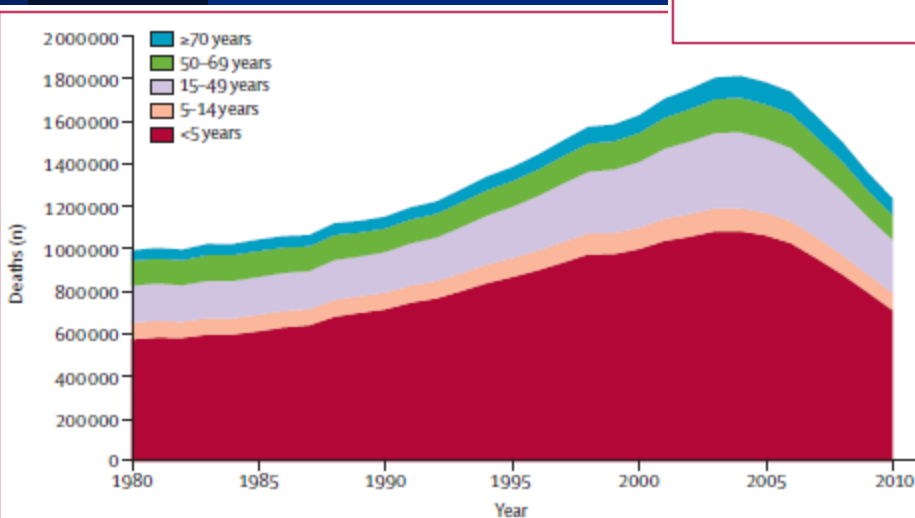
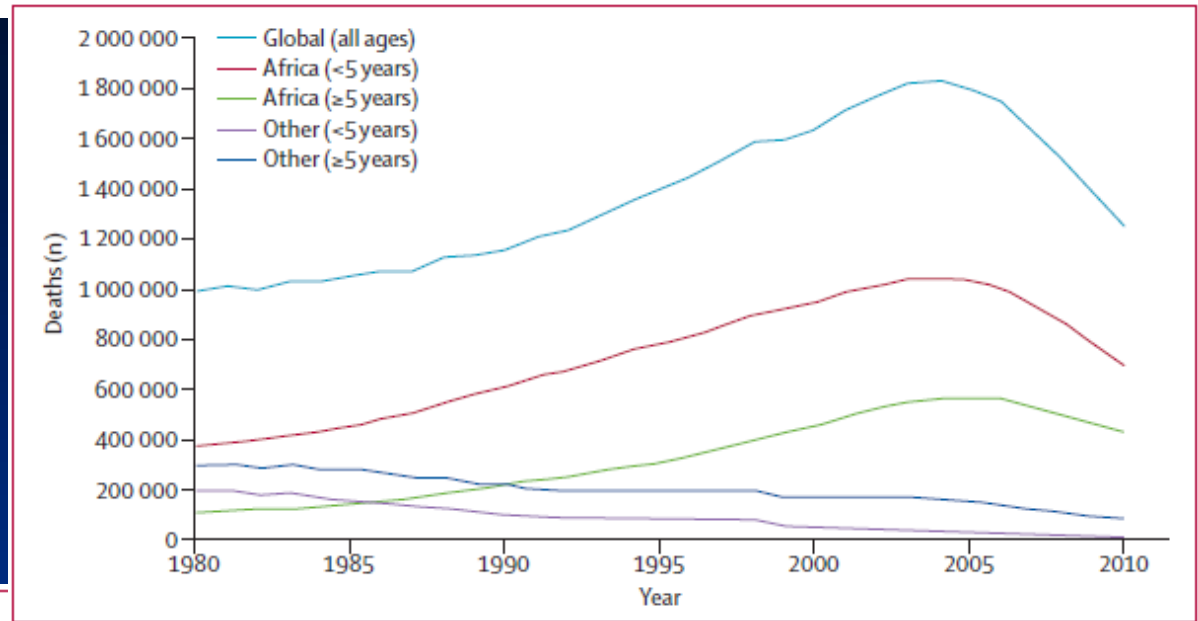


Figure 6: Malaria deaths by age, 1980 to 2010

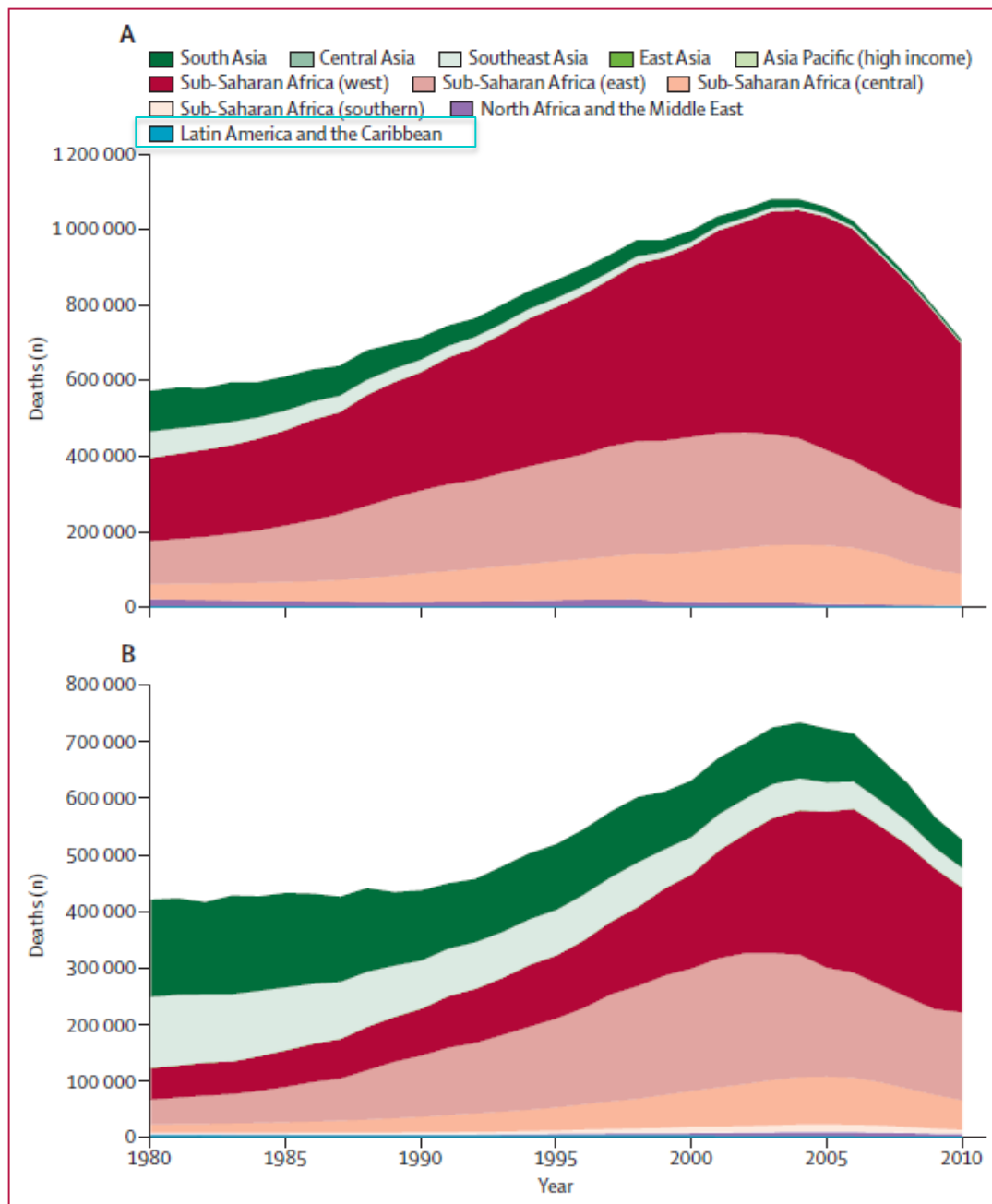


Figure 3: Malaria deaths by Global Burden of Disease Study region for children younger than 5 years (A) and individuals aged 5 years of age or older (B), 1980 to 2010

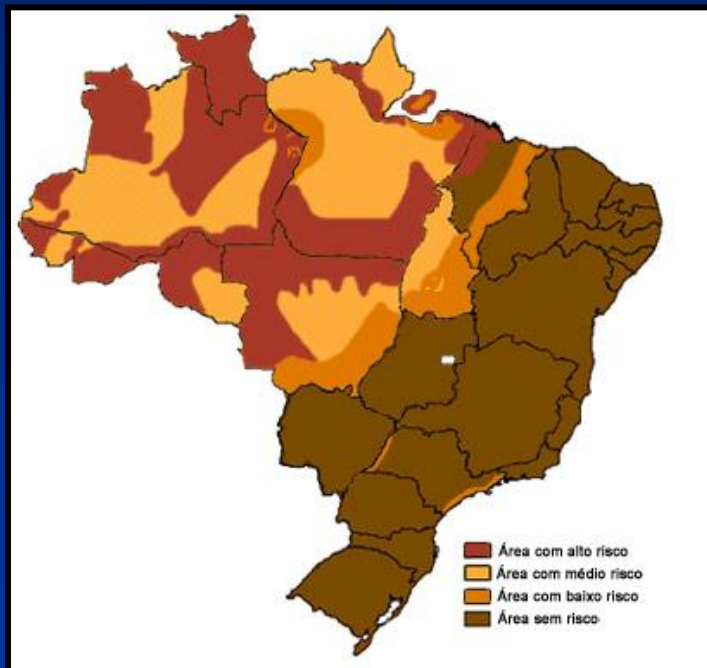
A Situação da Malária nas Américas

- Dos 35 países e territórios membros da PAHO, 21 apresentam áreas com risco de transmissão ativa de malária



A Situação da Malária no Brasil

- ❶ O Brasil é o país da América do Sul que apresenta o maior número de casos de malária ;
- ❷ Quase 50% da totalidade de casos nas Américas, concentram-se na região da Amazônia Legal ;



- ✓ Acre
- ✓ Amapá
- ✓ Amazonas
- ✓ Mato Grosso
- ✓ Pará
- ✓ Rondônia
- ✓ Roraima
- ✓ Tocantins
- ✓ Maranhão (Parte)

A Situação da Malária no Brasil

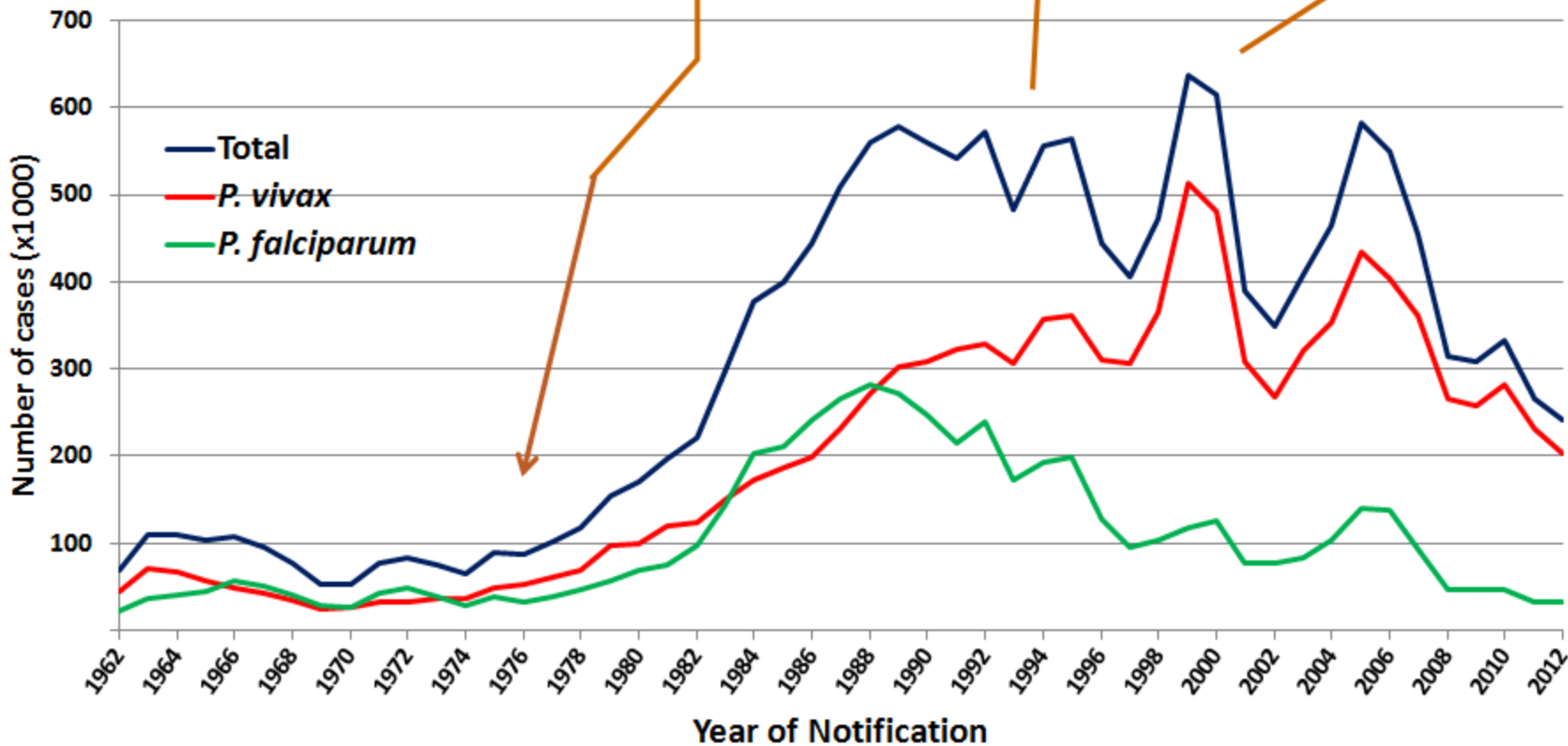
- Amazônia Legal responde por mais de 99% dos casos registrados do país ;



Development Projects in the Amazon

Individualized Control Program

Program Intensification



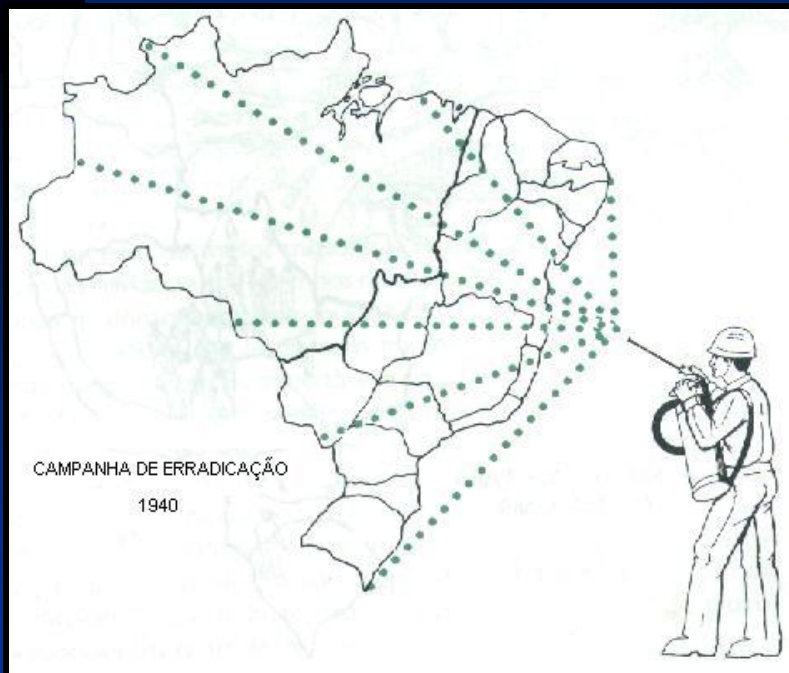
Histórico: Década de 40

- Na década de 40 a malária se alastrava por todo o território brasileiro ;
- Estimava-se a existência de 6 milhões de pessoas sofrendo da doença, 1/7 de toda a população do país ;



Histórico: Década de 60

- Em 1965 com a criação da Campanha de Erradicação da Malária (CEM) passou-se a empregar o DDT em borrifações domiciliares como arma fundamental do combate à malária ;



- Estados do Nordeste, Sudeste e Sul tiveram a transmissão interrompida;

Histórico: Década de 70

- 1970 → o governo inicia o Programa de Integração Nacional que visava, através de projetos de desenvolvimento, integrar a Amazônia ao restante do país ;



Histórico: Década de 70

- Foram iniciadas na região a abertura de grandes rodovias como a Transamazônica e a BR 364 ;



Histórico: Década de 70

- A construção de hidrelétricas (Tucuruí, Balbina e Samuel) ;



Histórico: Década de 70

- ❖ A implantação de projetos de colonização e agropecuários;

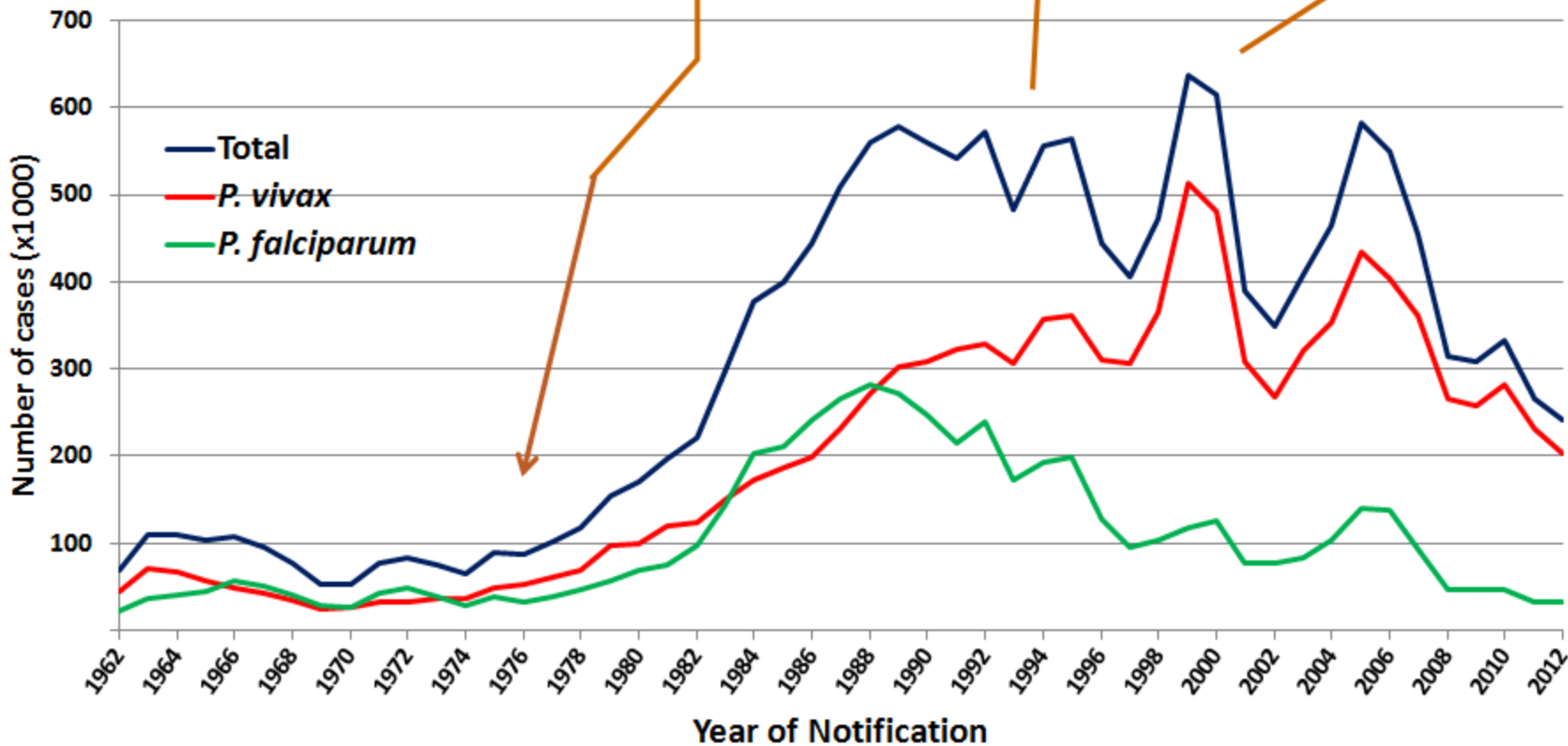




Development Projects in the Amazon

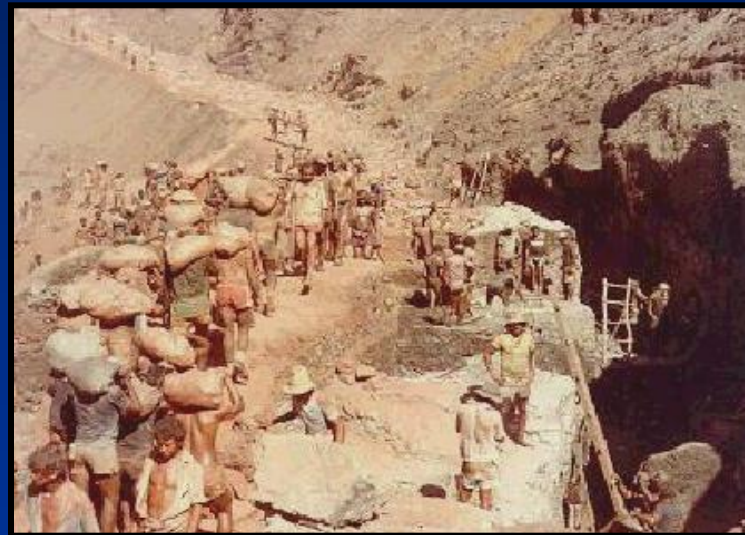
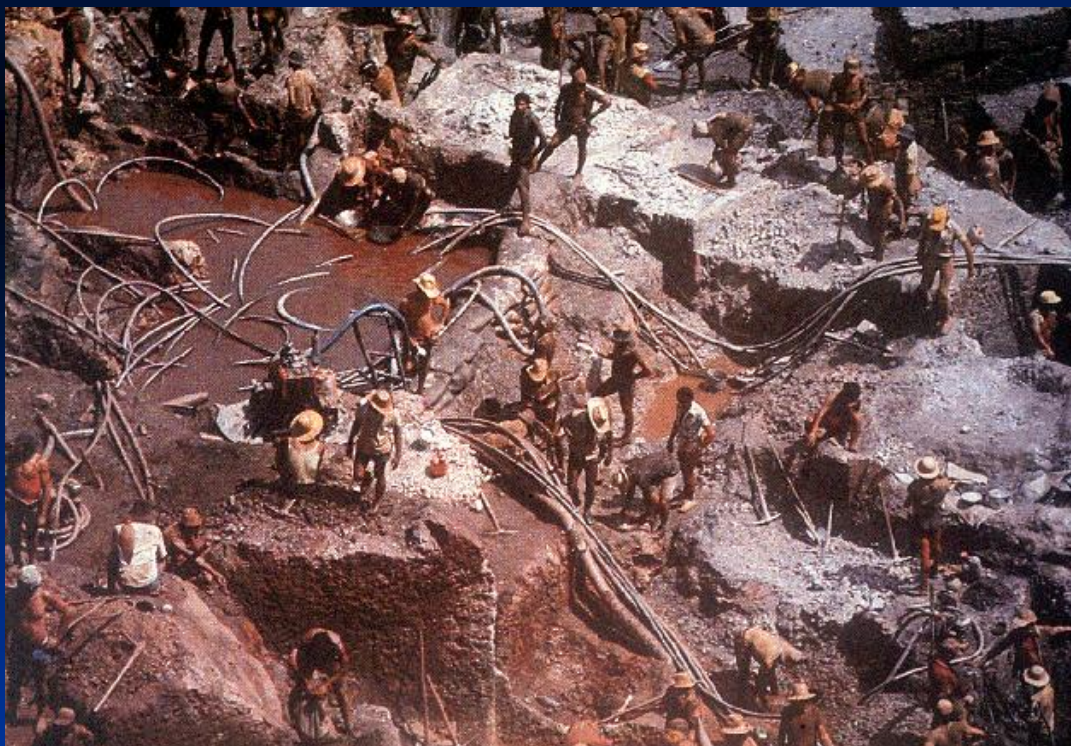
Individualized Control Program

Program Intensification



Histórico: Década de 80

- Intensificação da exploração mineral ;



Histórico: Década de 90

- Programas de controle de malária;



Principais diretrizes: Diagnóstico e tratamento rápido

Malaria no Brasil em 2012



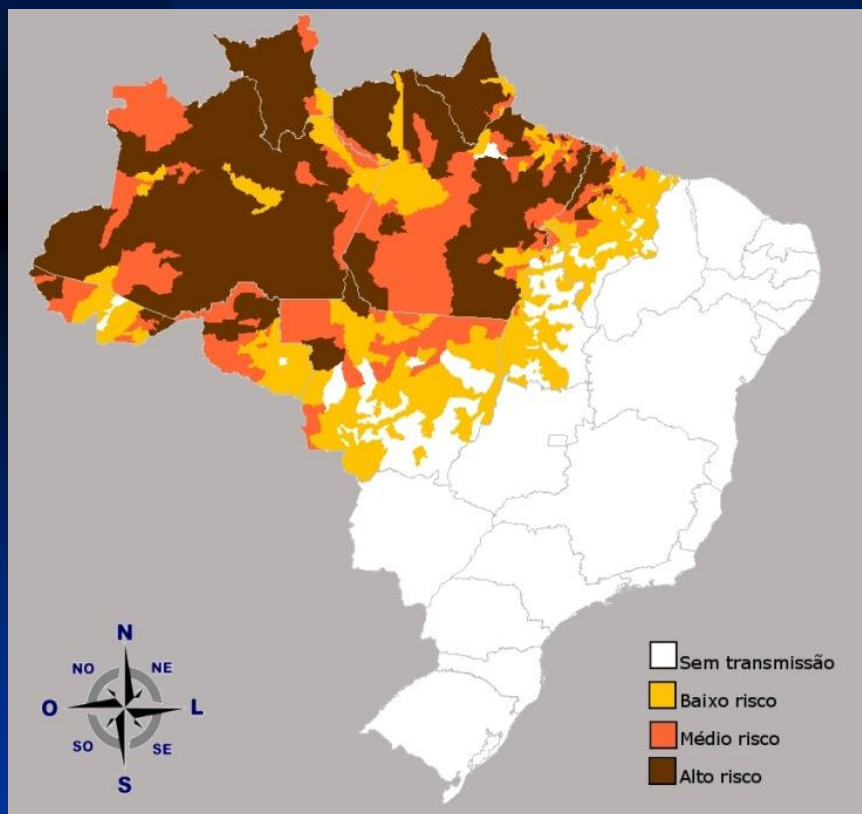
- 49 milhões de pessoas em risco
- 9 estados endêmicos
- 2.350.010 lâminas examinadas
- 241.716 casos confirmados
- > 80% causados por *P. vivax*
- ??? Óbitos (67 óbitos em 2011)

Boletim Epidemiológico

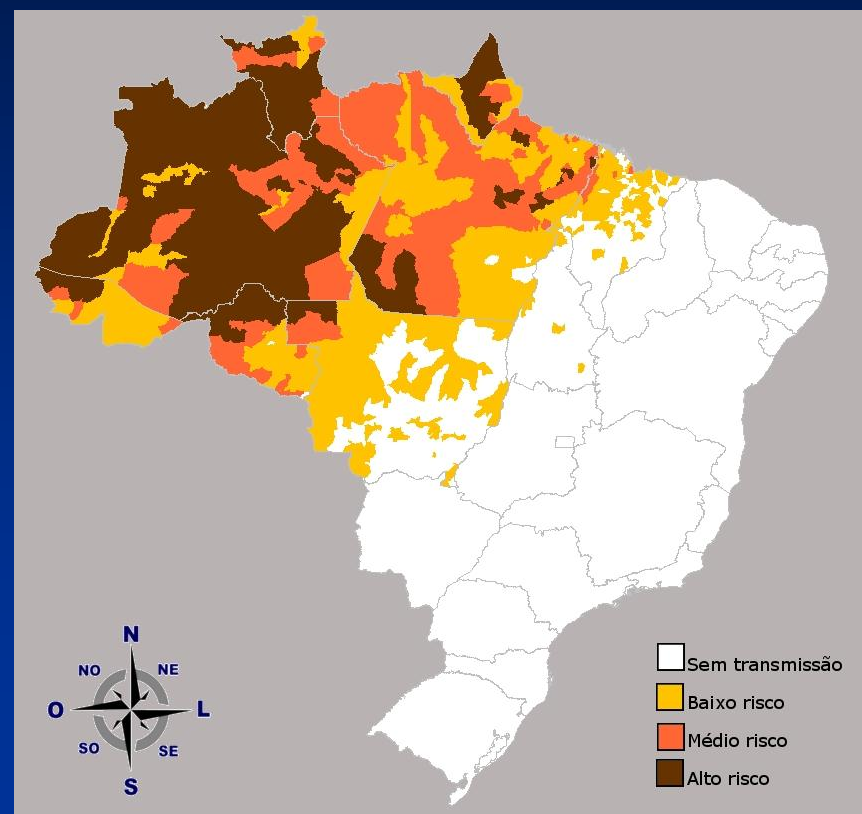
Volume 44
Nº 1 - 2013

Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde

2002



2012





Resumo Epidemiológico

Malária

Origem dos dados: Nacional Mensal

18/06/2013

16:23

PAÍS: Brasil Período: 01/01/2012 a 31/12/2012

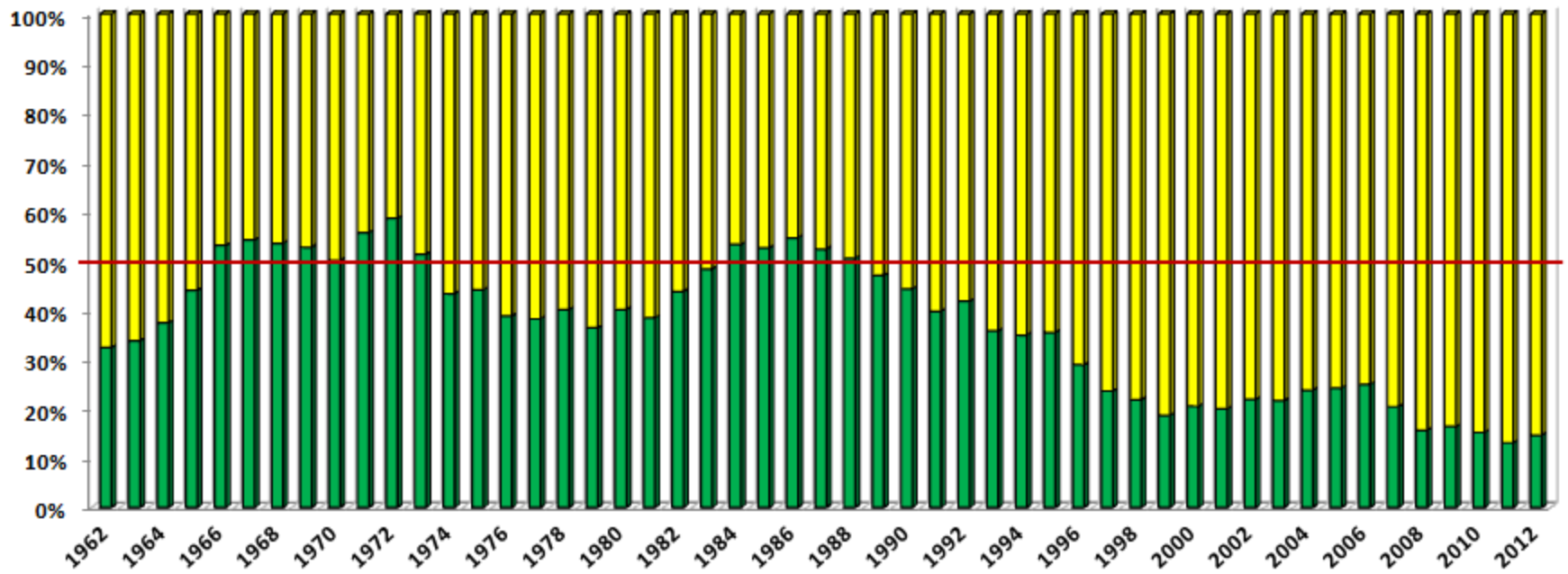
População: 190.755.799

Mês	Exame		Positivo		Total		Autóctone	Importado outro País	LVC		PLP	%F	F	V	F+V	M	O	Não F
	Deteção Passiva	Deteção Ativa	Deteção Passiva	Deteção Ativa	Exame	Positivo			Exame	Positivo								
JAN	95219	117655	16566	5146	212874	21712	21107	609	15946	4180	10,2	16,9	3347	17932	332	10	0	95
FEV	99548	102546	17609	4523	202094	22132	21657	475	15056	3697	11,0	13,7	2745	18999	278	9	0	101
MAR	109545	129725	15869	5223	239270	21092	20578	516	15197	3529	8,8	14,3	2690	17951	330	9	0	114
ABR	88566	113660	14550	5053	202226	19603	19036	567	13352	3263	9,7	13,7	2340	16738	338	7	0	180
MAI	91204	134098	16206	6364	225302	22570	21913	657	14178	3495	10,0	12,4	2444	19374	350	5	0	397
JUN	88226	128856	18166	6448	217082	24614	23986	628	14617	3504	11,3	12,7	2810	20987	326	6	0	485
JUL	88210	127980	18413	6313	216190	24726	24018	708	14930	3247	11,4	12,3	2702	21210	327	7	0	480
AGO	86770	118633	15866	5063	205403	20929	20344	586	14352	3223	10,2	12,5	2351	17838	265	9	0	467
SET	67206	95879	12665	3807	163085	16472	16051	421	11631	2900	10,1	13,2	1952	13742	223	9	0	546
OUT	70859	104937	12796	3879	175796	16675	16107	568	11831	2874	9,5	16,9	2543	13496	270	5	0	361
NOV	68404	90817	12510	4284	159221	16794	16159	635	10388	2762	10,5	18,8	2820	13379	344	9	0	242
DEZ	60665	70802	10976	3421	131467	14397	13507	890	7826	2501	11,0	22,6	2959	11047	289	4	1	97
TOTAL	1014422	1335588	182192	59524	2350010	241716	234463	7260	159304	39175	10,3	14,6	31703	202693	3672	89	1	3565

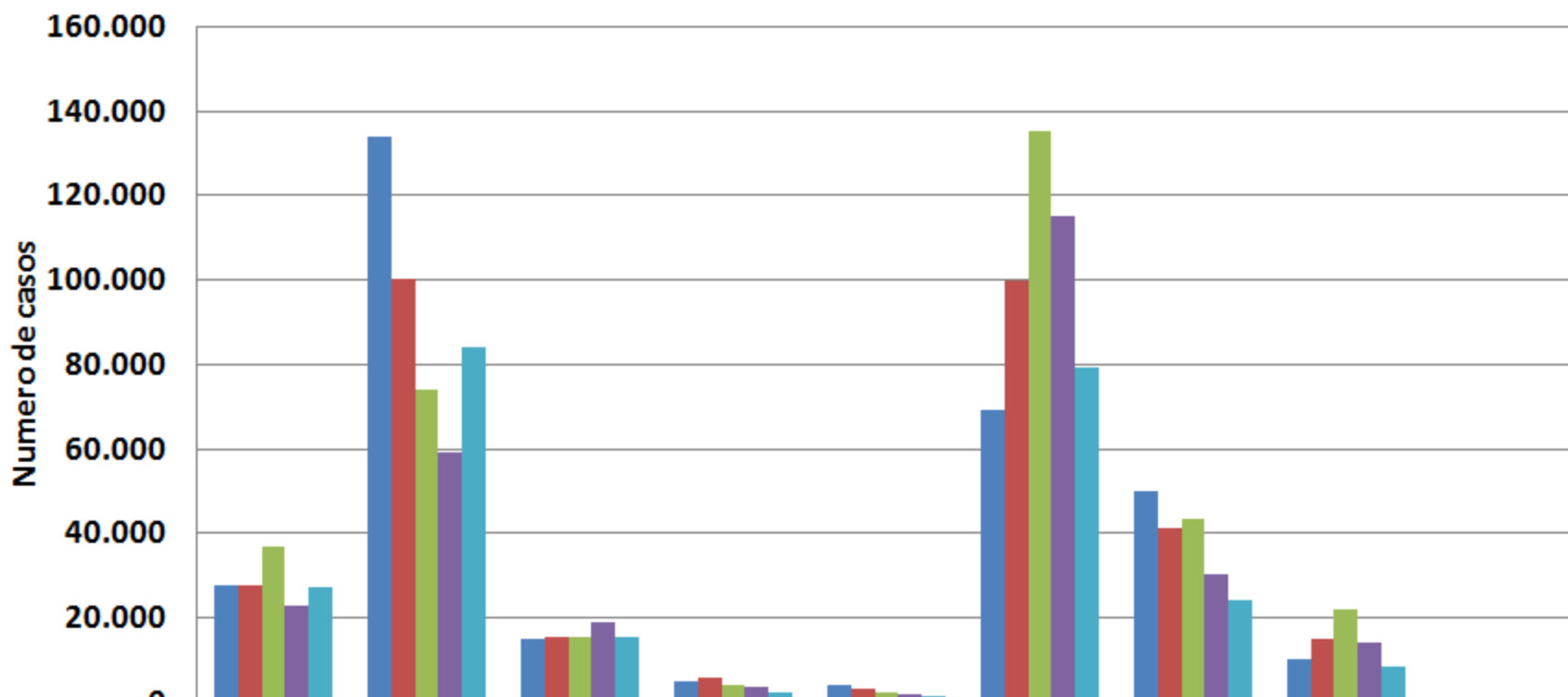
Fonte: SIVEP - Malária

[Orientações para a impressão.](#)

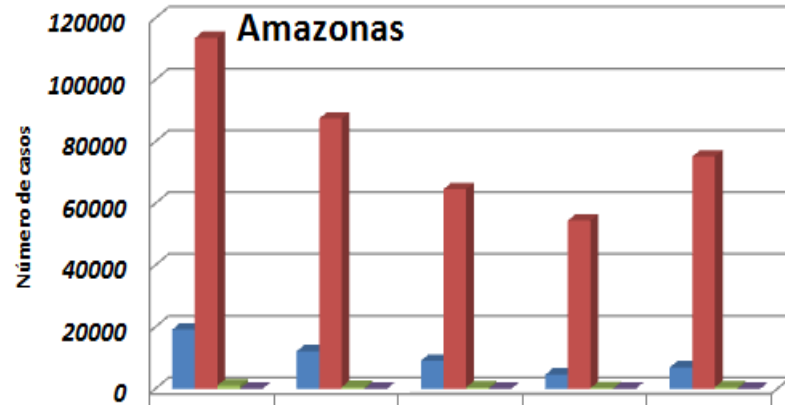
■ *P. vivax* ■ *P. falciparum*



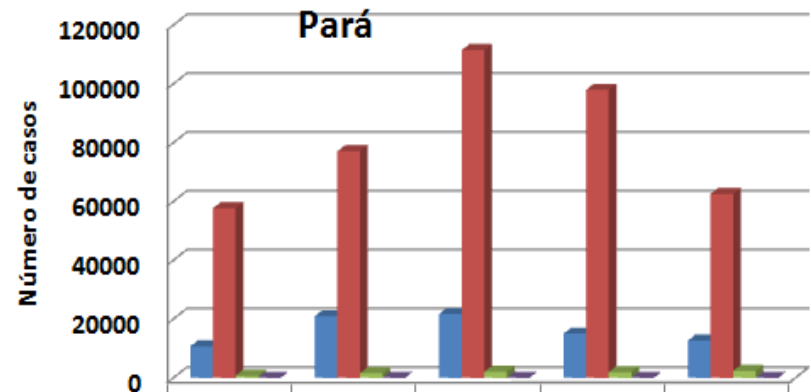
Nº de casos por Estado



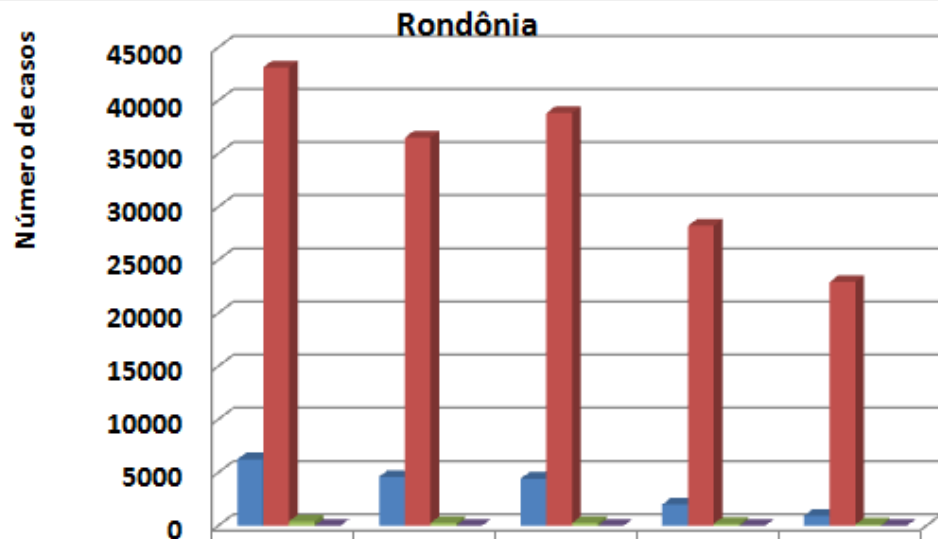
	AC	AM	AP	MA	MT	PA	RO	RR	TO
2008	27706	133816	15131	4757	4081	69212	49806	10232	165
2009	27571	100207	15504	5707	3276	99609	41366	15032	129
2010	36927	74158	15436	3904	2365	135246	43514	21806	104
2011	22670	59194	19002	3519	1632	115219	30410	14102	76
2012	27419	83852	15281	2248	1277	79226	23968	8388	56



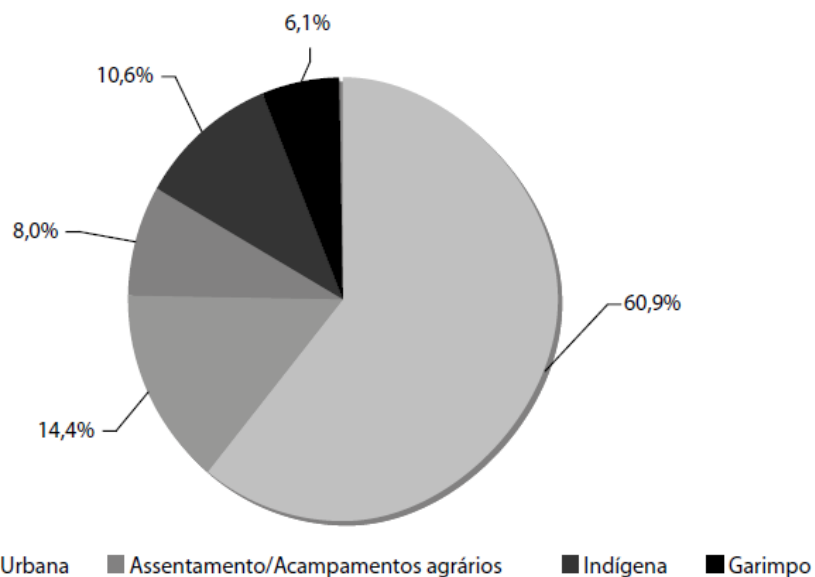
	2008	2009	2010	2011	2012
■ P. falciparum	19163	12142	9072	4600	6927
■ P. vivax	113572	87490	64629	54483	75191
■ P. falciparum + P. vivax	1082	575	457	218	524
■ P. malariae	0	0	0	1	0



	2008	2009	2010	2011	2012
■ P. falciparum	10746	20956	21700	15016	12668
■ P. vivax	57685	77056	111473	97971	62540
■ P. falciparum + P. vivax	753	1575	2045	1960	2332
■ P. malariae	27	19	27	27	29



	2008	2009	2010	2011	2012
P. falciparum	6258	4600	4431	2001	922
P. vivax	43137	36517	38829	28230	22931
P. falciparum + P. vivax	409	249	254	181	109
P. malariae	2	0	0	0	0



Fonte: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica-Malária/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (Sivep-Malária/SVS/MS).

Figura 10 – Proporção de casos de malária, por área especial, na Região Amazônica. Brasil, 2011

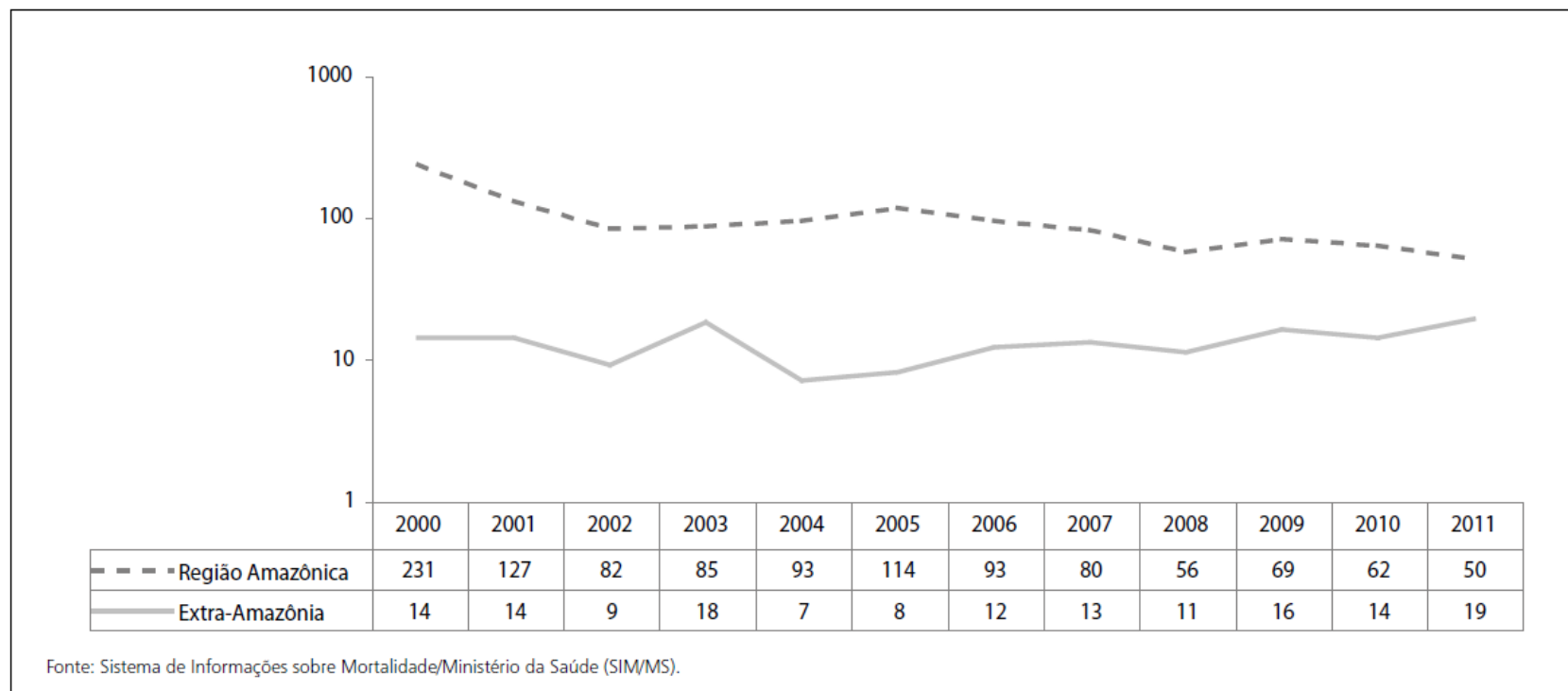
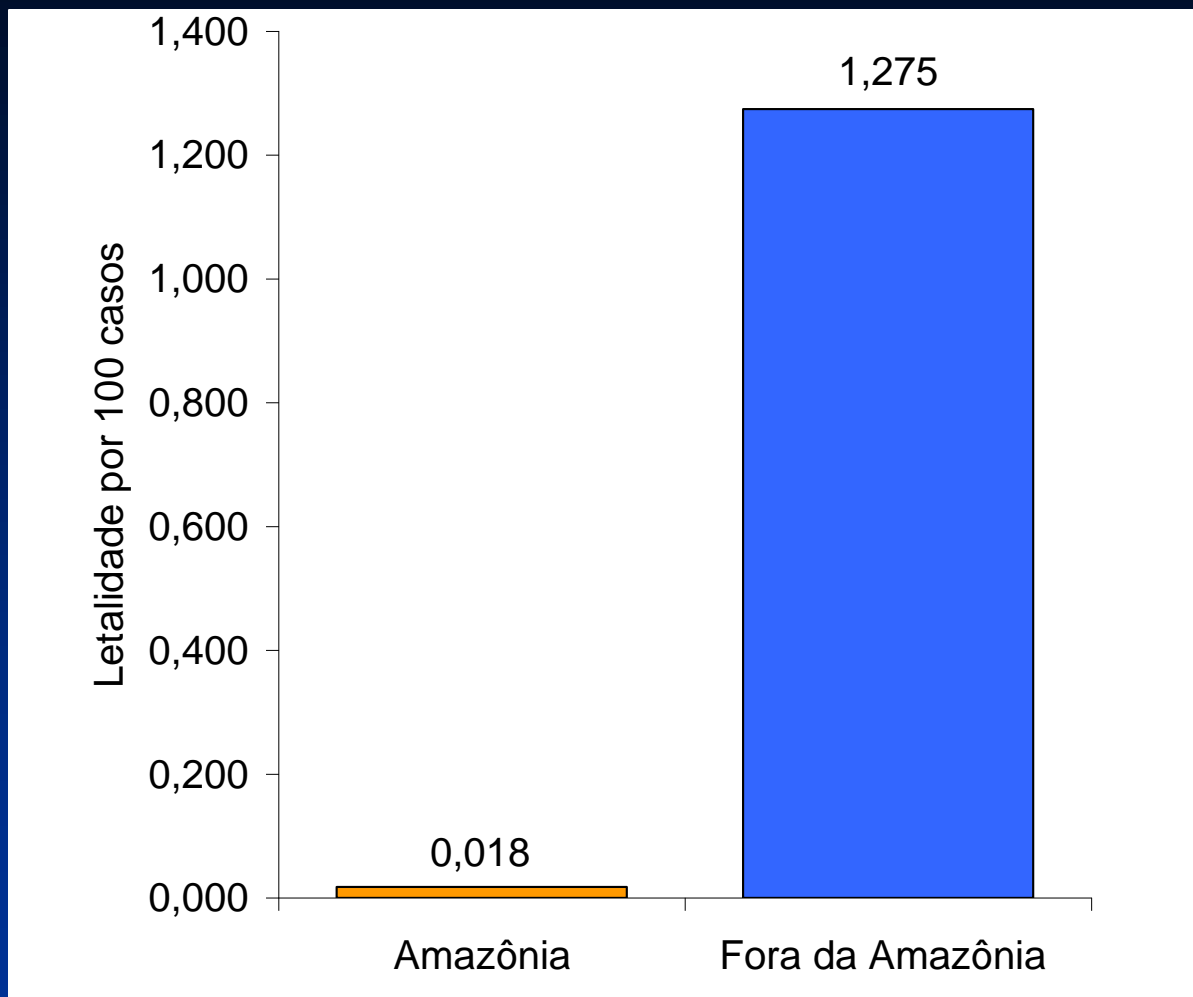


Figura 18 – Óbitos ocorridos por malária na regiões Amazônica e Extra-Amazonia. Brasil, 2000 a 2011

Letalidade por Malária.

Estados da Amazônia e de fora da Amazônia, 2008



Fonte: SIVEP/SVS/MS – atualizado em 23.10.2009

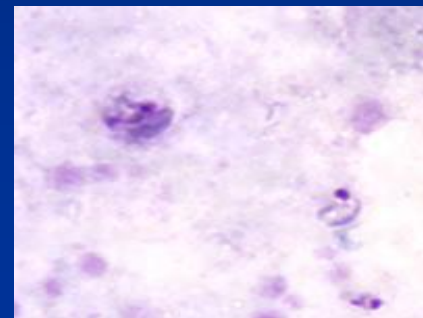
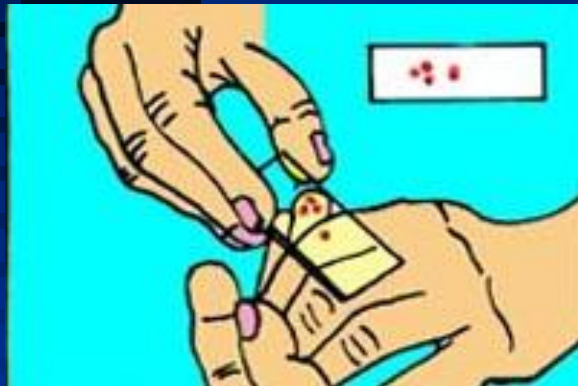
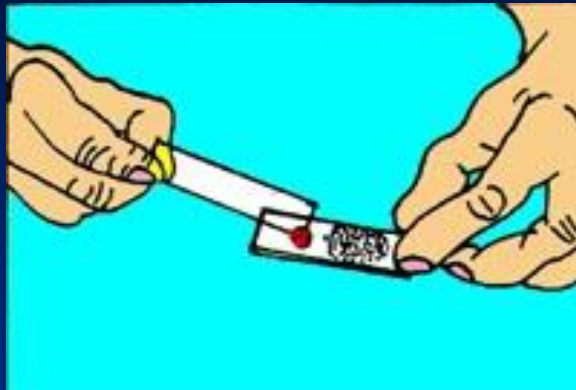
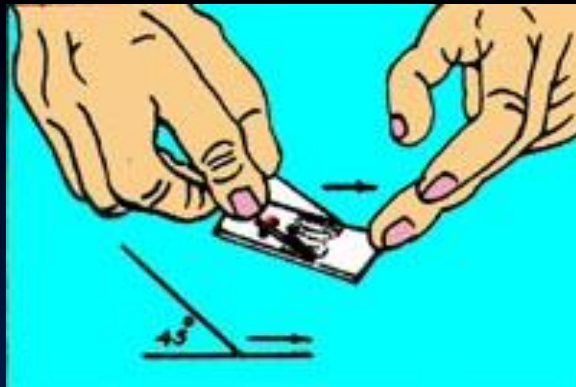
Diagnóstico e Tratamento da Malária no Brasil.

Caso de Malária no Brasil somente com
confirmação pelo diagnóstico laboratorial

Diagnóstico Laboratorial:
- Exame da gota espessa
- Teste rápido (área de difícil acesso)

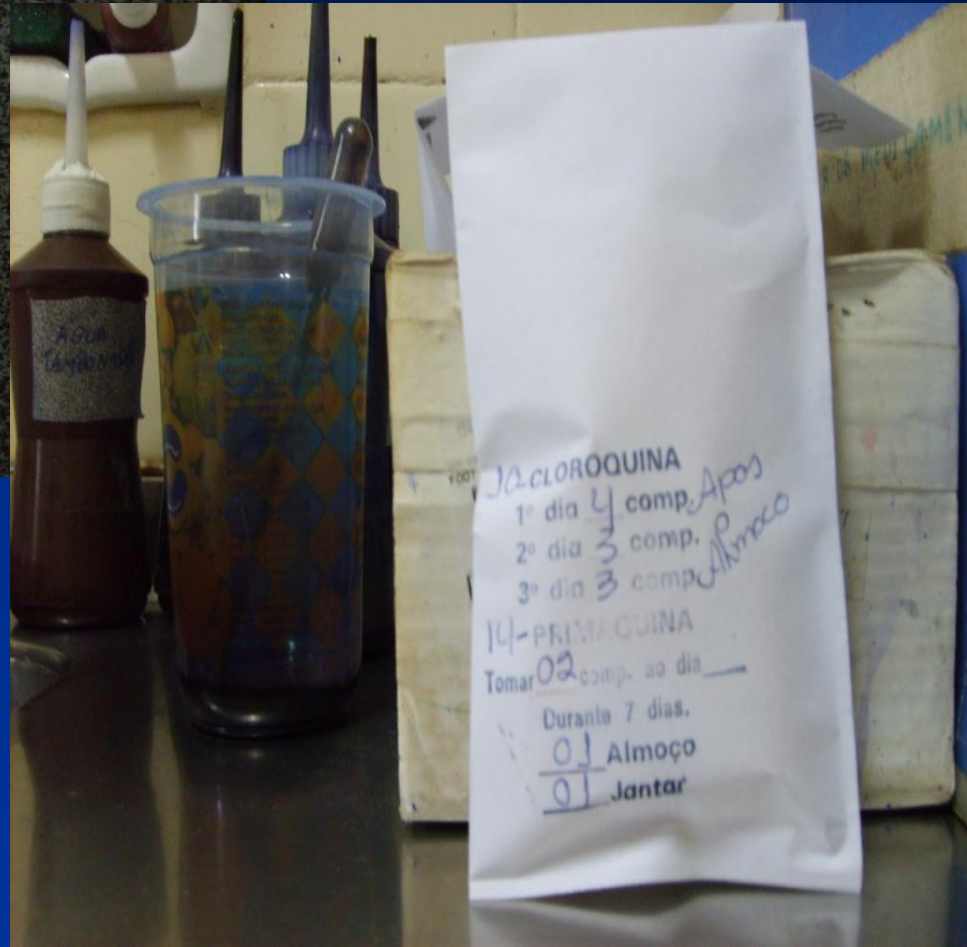
Tratamento grátis
Não há medicamentos antimaláricos
para vendas em farmácias





12 Nome do paciente: [Redacted] *dos*
 14 Idade: *13 A* 15 Sexo: *M*
 1 Masculino
 2 Feminino
 1 N° da notificação: *13852* 35 Data do exame: *300807* 36 Resultado do exame: *HY* 39 Matrícula e nome do examinador: *125*
 Comprovante de resultado do exame para ser entregue ao paciente

farmanginhos
 L. 0009226
 Proibida a Venda no Comércio
 USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 farmanginhos Cloroquina 150 mg
 (Bastão de cloroquina)
 Uso Pediátrico ou Adulto
 CONTÉM 10 comprimidos
 farmanginhos
 Proibida a
 USO SOB PRESC



SMS-UF
MUNICÍPIO

12 Nome do Paciente: Edson da Silva 14 Idade: 39 15 Sexo: 1
1-Masculino
2-Feminino

1 Nº da notificação: 13847 35 Data do exame: 30/08/07 36 Resultado do exame: HF 38 Matrícula e nome do examinador: 125
Comprovante de resultado do exame para ser entregue ao paciente

Retorno = 18/09/07

0 HRS	DAY 1	8 HRS	MORNING	DAY 2	NIGHT	MORNING	DAY 3	NIGHT
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



SMS-UF
MUNICÍPIO

1 Nº da notificação: 13847 35 Data do exame: 30/08/07 36 Resultado do exame: HF 38 Matrícula e nome do examinador: 125
Comprovante de resultado do exame para ser entregue ao paciente

Retorno = 18/09/07



12 comp
 02 COMP. DE QUININA
 DE 12/12 HS - DURANTE 3 DIAS

10 comp
 01 COMP. DE DOXICILINA
 DE 12/12 HS - DURANTE 5 DIAS

6 DIA 03 COMP. PRIMAQUINA
 APÓS O JANTAR (DOSE ÚNICA).

Dificuldades no Controle da Malária

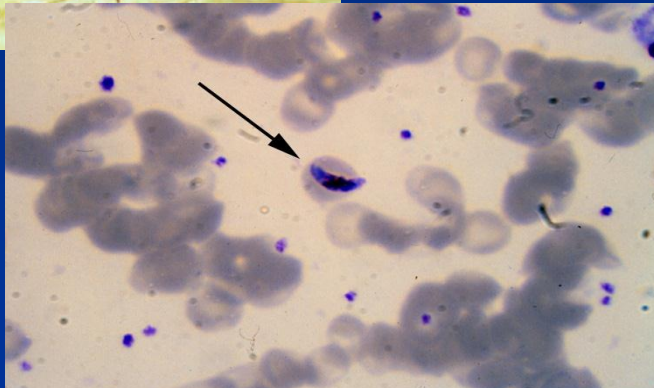
- 
- Atraso no diagnóstico e tratamento específicos ;
 - Resistência dos parasitos às drogas ;
 - Limitações no uso de inseticidas ;
 - Dificuldades operacionais, administrativas e financeiras ;
 - Falta de suspeita clínica ;
 - Complexo ciclo vital dos parasitas ;

Modo de Transmissão

Natural



As fêmeas dos anofelinos infectam-se quando picam indivíduos portadores da forma de gametócitos do parasita



Anopheles darlingi



Principal vetor da malária no Brasil

Anopheles aquasalis



Vetor da malária no em regiões litorâneas

Anopheles cruzii



Vetor da malária no em regiões de mata Atlântica



Secretaria
de Vigilância em Saúde

ANO 06, Nº 09
31/12/2006

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
Agenor Alves

Secretário de Vigilância em Saúde
Fabiano Geraldo Pimenta Júnior

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício Sede - Bloco G - 1ª andar
Brasília-DF
CEP: 70.058-900
Fone: (0xx61) 315.3777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLÓGICO

Malária

SURTO DE MALÁRIA AUTÓCTONE POR *PLASMODIUM VIVAX* NO DISTRITO FEDERAL - MAIO DE 2005

Figura 1. Localidades de moradia dos casos de malária autóctone.
Distrito Federal, julho de 2005



Fonte Imagem: Google Earth®

Fonte informação: Questionário Padronizado

Legenda: Caso 01: Sobradinho dos Melos – Paranoá/DF
Caso 02: Itapoá – Planaltina -DF

Figura 2. Identificação do local considerado como provável fonte de infecção dos casos de malária autóctone. Sobradinho dos Melos, Paranoá. Distrito Federal. Junho de 2005



foco

Região de Bertioga tem 11 casos de malária

◆ Casos ocorreram na vila da usina de Itatinga, que fornece energia elétrica ao porto
◆ Codesp, Sucen e prefeitura tomam medidas em conjunto para acabar com o problema

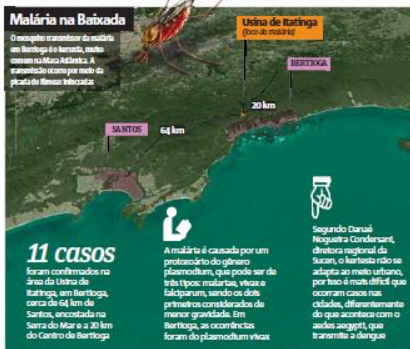
Após o momento foram registrados 11 casos de malária na vila da Usina de Itatinga, em Bertioga, a cerca de 64 km de Santos. O primeiro caso foi registrado em um trabalhador da usina, que fornece energia elétrica para o porto de Santos. Há em 120 casas no local, que possui uma população flutuante de 20 trabalhadores da Codesp - metade com suas famílias - e um número de cerca de 100 terceirizados, segundo a Codesp.

De acordo com Danaé Nogueira Condorsani, diretora regional da Sucen (Superintendência do Controle de Endemias), da secretaria de Estado da Saúde, o risco de o mosquito chegar em áreas urbanas é pequeno, já que ele tem como habitat a Mata Atlântica. "O mosquito transmissor da malária é diferente do aedes aegypti, que gosta de gente", afirma.

A Sucen monitora o local, para verificar em quais áreas há a probabilidade de ter o mosquito, além de aplicar inseticida nos casos.

A enfermeira sanitária Lúcia Peres Guimarães, chefe de seção de Saúde Pública de Bertioga, afirma que a ação impede que os mosquitos entrem nas casas, como uma medida de barreira, mas não elimina os mosquitos, podendo ainda surgir outros casos. Anualmente, a prefeitura ainda aguarda o resultado de outros exames.

Em nota, a Codesp afirmou que pressa o apoio logístico aos técnicos da secretaria de Saúde de Bertioga e da Sucen. "A empresa também está fornecendo o repelente de insetos e bilhas com mangas compridas aos seus trabalhadores."



Malária na Baixada

Do mosquito transmissor da malária em Bertioga, em Itatinga, estão a cerca de 64 km de Santos. A usina de Itatinga é o foco da malária.

11 casos

foram confirmados na área da Usina de Itatinga, em Bertioga, cerca de 64 km de Santos, encostada na Serra do Mar e a 20 km do Centro de Bertioga.

A malária é causada por um protozoário do gênero plasmodium, que pode ser de três tipos: malária, vivax e falciparum, sendo os dois primeiros considerados de menor gravidade. Em Bertioga, as ocorrências foram do plasmodium vivax.

Segundo Danaé Nogueira Condorsani, diretora regional da Sucen em Bertioga, o mosquito não se adapta ao meio urbano, por isso é mais difícil que ocorram casos nas cidades, diferentemente do que acontece com o aedes aegypti, que transmite a dengue.

Médico explica sintomas da doença

Segundo a patologista clínica Olímpia Massae Nakazono de Oliveira, responsável técnica pelo laboratório do hospital Ana Costa, que atendeu ao primeiro paciente com a doença, os sintomas da malária são mal estar, cansaço e mialgia (dores musculares).

Posteriormente, o quadro da doença pode evoluir para febre alta, podendo atingir 41°C, acompanhada de calafrios, suor excessivo e dor de cabeça.

A doença é detectada por meio de um exame de sangue, um hemograma. E o tratamento é feito a base de medicamentos como cloroquina e primaquina.

"A malária transmitida pelo plasmodium falciparum causa infecções fatais"

OLÍMPIA MASSAE, DO ANA COSTA

Segundo a enfermeira sanitária Lúcia Peres Guimarães, chefe de seção de Saúde Pública de Bertioga, a duração do tratamento varia de acordo com o peso do paciente, que pode ser entre sete e nove dias.

O vetor da malária em Bertioga, o plasmodium vivax, é o que transmite a doença na sua forma mais amena. ■ METRO SANTOS

PORTO Tripulante morreu em maio

Em algumas situações, é comum casos de malária em tripulantes de cargueiros que chegam ao porto de Santos.

Em maio deste ano um tripulante indiano, de 42 anos, do navio Redaniel Mangrove, morreu devido a complicações clínicas após ter contraído malária.

Ele chegou a ficar internado uma semana no hospital Beneditina Portuguesa.

■ METRO SANTOS

Malária na Baixada

O mosquito transmissor da malária em Bertioga é o kerteszia, muito comum na Mata Atlântica. A transmissão ocorre por meio da picada de fêmeas infectadas



11 casos

foram confirmados na área da Usina de Itatinga, em Bertioga, cerca de 64 km de Santos, encostada na Serra do Mar e a 20 km do Centro de Bertioga



A malária é causada por um protozoário do gênero plasmodium, que pode ser de três tipos: malária, vivax e falciparum, sendo os dois primeiros considerados de menor gravidade. Em Bertioga, as ocorrências foram do plasmodium vivax



Segundo Danaé Nogueira Condorsani, diretora regional da Sucen, o kerteszia não se adapta ao meio urbano, por isso é mais difícil que ocorram casos nas cidades, diferentemente do que acontece com o aedes aegypti, que transmite a dengue

Tempo

Frio chega à região

A partir de amanhã, aproximado do tempo mostra que uma frente friacionada no Sul do país se aproxima do Sudeste. Nas praias do Vale do Ribeira pode chegar hoje. Amarela, a previsão é tempo frio e chuvoso na Baixada Santista. E as temperaturas vão cair bastante. São Paulo terá de 16 a 20°C. Santos terá de 14 a 18°C. Bertioga terá de 12 a 16°C. ■ METRO SANTOS

Cotações

Dólar	Euro
-0,36% (R\$3,02)	+0,74% (R\$2,64)
Bovespa	Selic (7,5%)
0,09% (R\$ 304,94)	Salário mínimo (R\$ 5,22)



Vila tem uma população flutuante segundo a Codesp



FALE COM A REDAÇÃO
Av. Roberto Corrêa, 1000
01171-000
CONTAÇÃO: (11) 3191-9911

EXPEDIENTE

Metro Brasil, Presidente: Cláudio Costa Bianchini.
Diretor de Redação: Fábio Garcia (MTB 22.292). Diretor Comercial e Marketing: Carlos Eduardo Saggente.
Diretora Financeira: Sara Veloso. Diretor de Operações: Luis Henrique Caruso.
Editor Chefe: Luiz Roberto. Editor do Arco: Vitor Heuser. Coordenador de Redação: Ináhu Musters.
Gerente: Francisco Ricardo Alencar.

Metro Santos, Editor Executivo: Marcelo Camargo (MTB 33.334).
Diagramação: Natália Takaki. Gerente Comercial: Luciano Perosa.

É editado e distribuído por SP Notícias S.A. Endereço: Rua José Caballero, 15, Jd. América, 01119-000, Santos, SP. Tel.: (11) 3191-9900.
© 2012 Metro Santos. Impressão: na gráfica do jornal de Santos.

A impressão é feita em papel reciclado e o processo de produção não utiliza produtos químicos nocivos ao meio ambiente.

“Malaria de Bromelias”



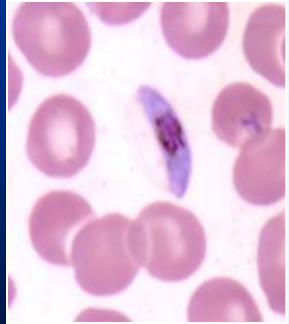
Anopheles (Kerteszia) cruzi
Anopheles (Kerteszia) bellator

Casos autoctones

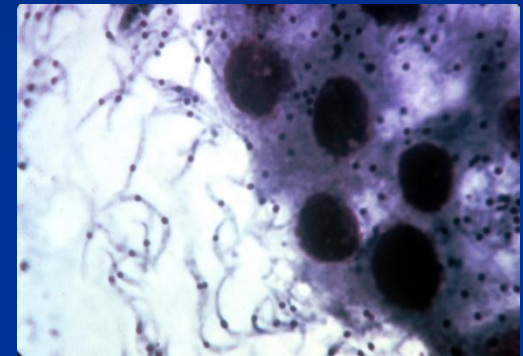
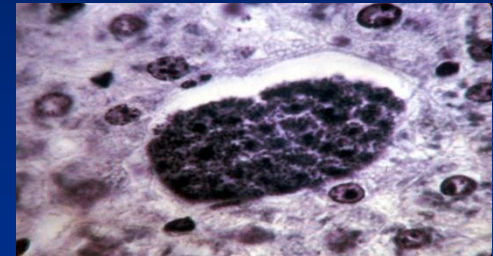
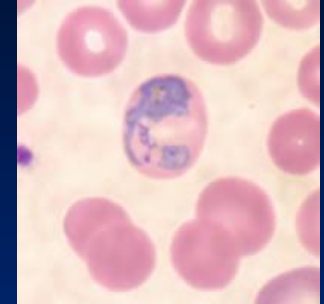
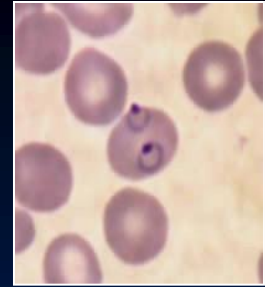
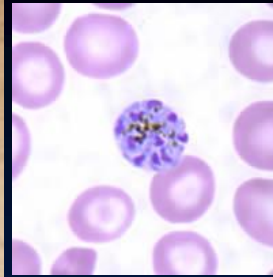
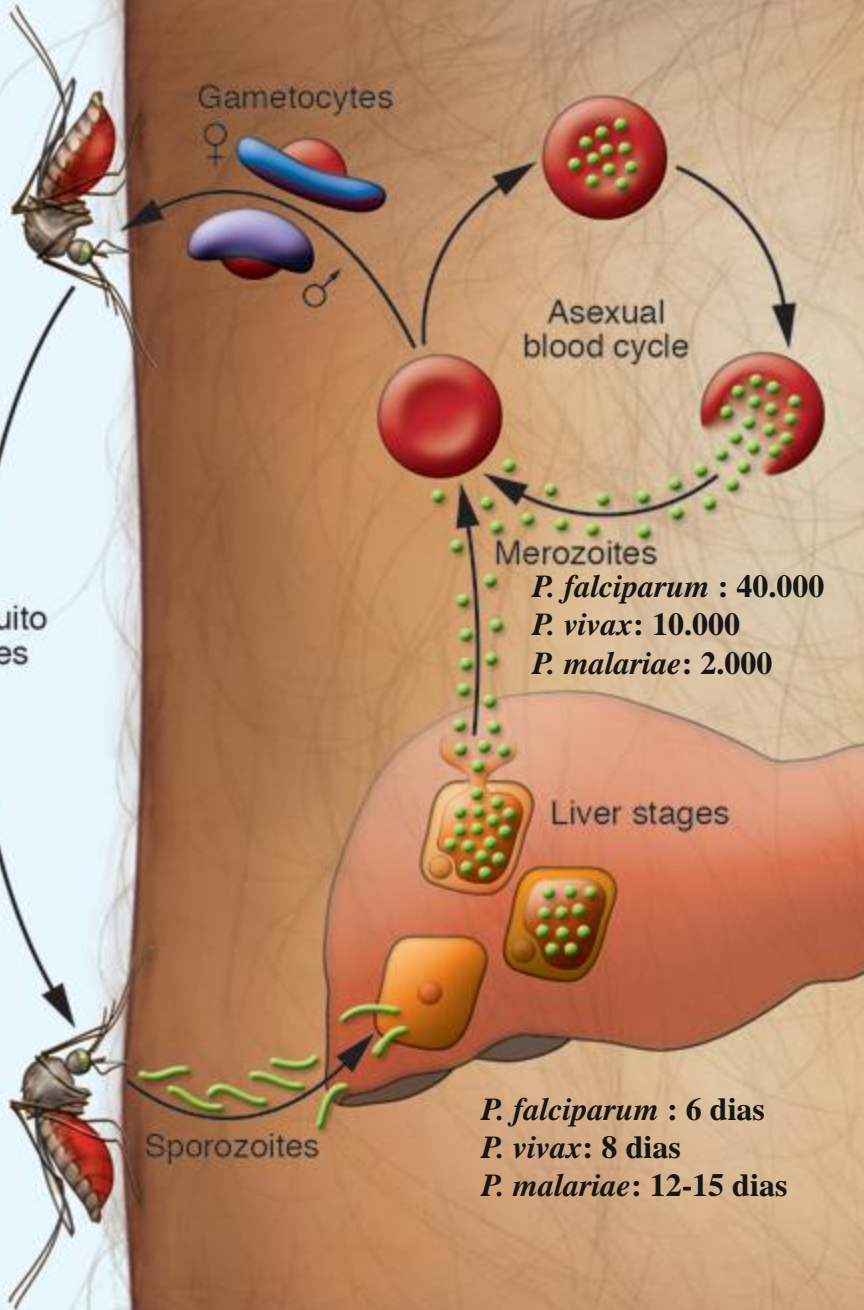
Região serrana Rio de Janeiro Azevedo,
1997; Olveira-Ferreira, unpublished

São Paulo and Espírito Santo States
(Curado et al., 1997, 2006; Cerruri et
al., 2007; data)



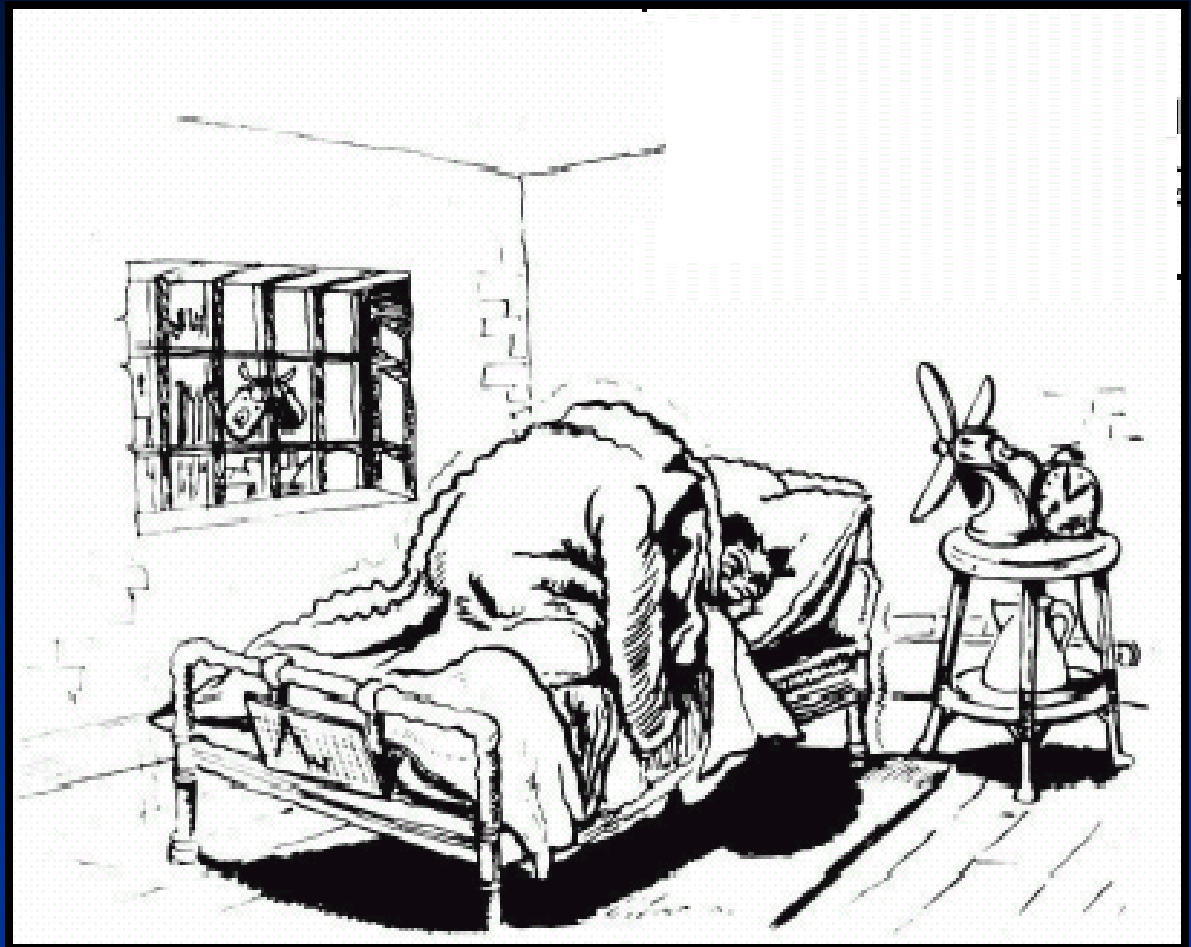


Mosquito stages



Sintomas clássicos

Febre
Cefaléia
Calafrios
Mialgia
Vômitos
Nauseas



Após a fase sintomática inicial:

- ✓ Malária cerebral
- ✓ Anemia (grave)
- ✓ Esplenomegalia
- ✓ Disfunção hepática
- ✓ Hipoglicemia
- ✓ Insuficiência renal aguda
- ✓ Edema pulmonar agudo
- ✓ Distúrbios gastro-intestinais
- ✓ Disfunção cardíaca

Porque ainda não existe uma vacina?

- *Plasmodium*: ciclo de vida complexo
- 5 espécies distintas infectam o homem
- Cada uma com ~6,000 genes.....(muitos codificando proteínas grandes)
- Primeiro gene somente identificado em 1983 (*o gene da CS*)
- Identificação e acesso a candidatos a vacina leva tempo
- O parasita é inteligente: variação antigênica e outros mecanismos de evasão....

Imunidade

- ✓ Espécie-específica
- ✓ Estágio-específica
- ✓ Desenvolvimento da imunidade é um processo lento
- ✓ Resposta imunológica incompleta
- ✓ Imunidade não é estéril e nem duradoura

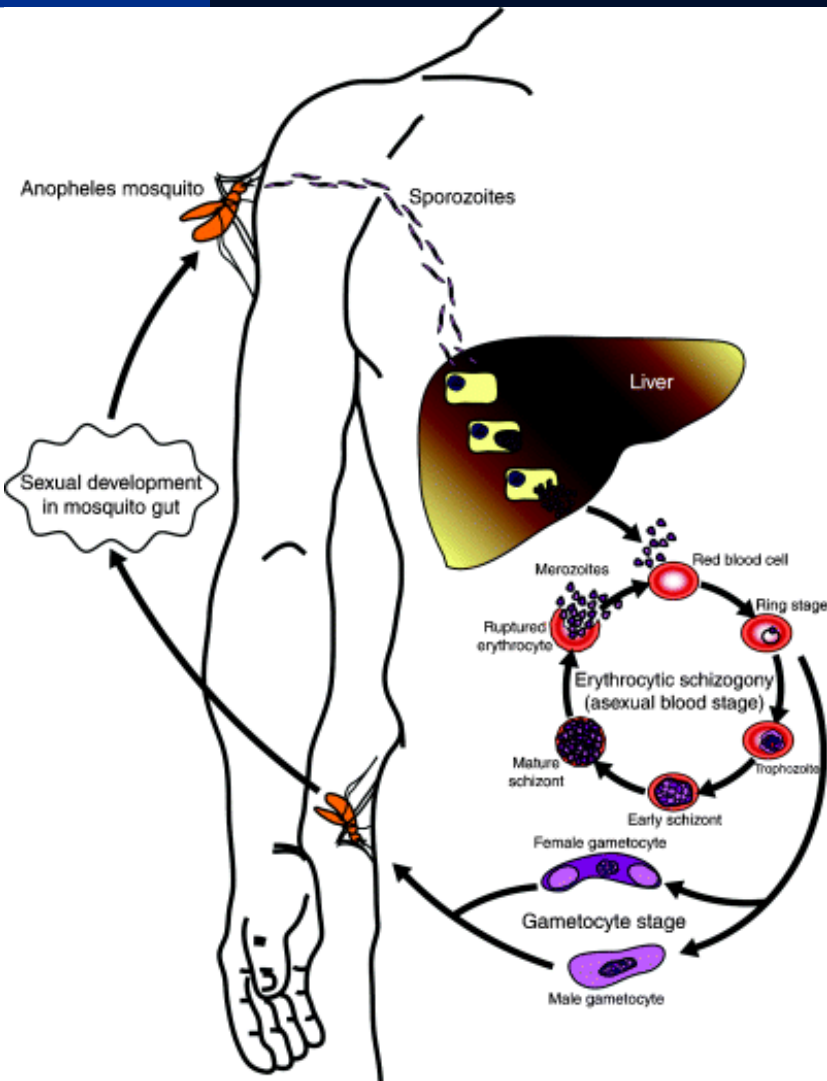
Vacina antimalária - É possível????

Table 1. Vaccine trials in man utilising artificial challenge with infected mosquitoes

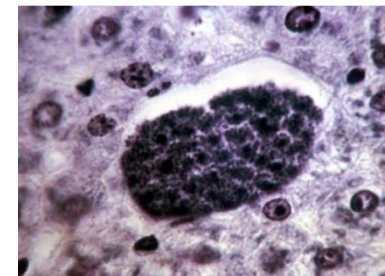
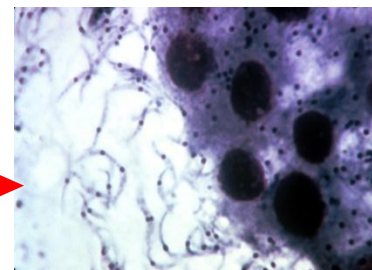
Year of report	Antigen	Subjects	Efficacy	Comments	References
<i>Irradiated sporozoites</i>					
1973	<i>Pf.</i> sporozoites	Adult volunteers	1/3 protected	Protection species – but not strain-specific; protection sustained for 7 months	1, 2
1975	<i>Pf.</i> + <i>Pv.</i> sporozoites	Adult volunteer	1 volunteer protected against <i>Pf.</i> and <i>Pv.</i>	Protection short lasting	3
1976	<i>Pf.</i> sporozoites	Gambian children	No protection against infection	Only 2 sporozoite inocula given	4
1979	<i>Pf.</i> sporozoite	Prison volunteers	3/7 protected	Protection achieved only in those receiving 400 or more bites; protection only short lasting	5, 6
1991	<i>Pf.</i> sporozoites	Volunteers	3/5 protected	Protection in 3/3 volunteers who were exposed to large numbers of irradiated mosquitoes. Protection persisted for 9 months in 1 volunteer	7–9
<i>Recombinant CSP vaccines</i>					
1987	(NANP) ₃ TT toxoid	Adult volunteers	1/3 protected	Protection seen in the volunteer with the highest antibody level. Delayed pre-patent period in infected subjects	10

**Vacina antimalária
onde estamos e para onde
vamos**

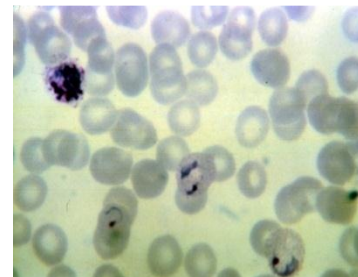
Desenvolvimento de Vacinas



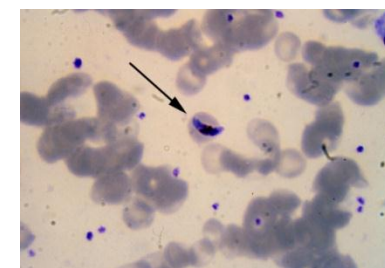
Preventiva



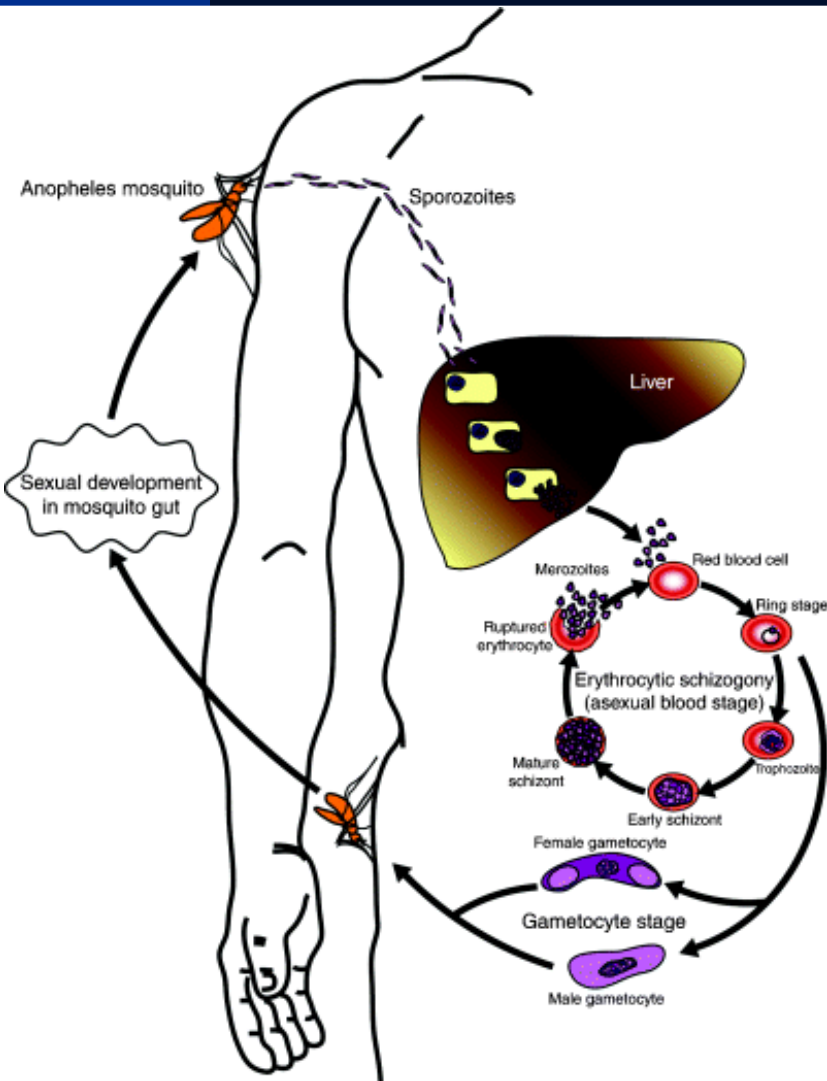
Curativa



Bloqueadora de Transmissão



Desenvolvimento de Vacinas



- | | |
|-------|----------------------|
| CSP-1 | SSP-2 |
| TRAP | LSA-3 |
| STARP | LSA-1 |
| SALSA | Esporozoita atenuado |
| EXP-1 | RTS,S e/ou AS02 |

- | | |
|--------|---------|
| SERA | EBA-175 |
| AMA-1 | RAP-2 |
| RAP-1 | GLURP |
| MSP-1 | RESA |
| MSP-2 | MSP-3 |
| MSP-4 | EMP-1 |
| MSP-5 | Pd35 |
| EBP-2/ | Pf55 |
| BAEBL | MAEBL |

- | |
|----------|
| Pf25 |
| Pf230 |
| Pfg27 |
| Pfs45/48 |
| Pfs28 |

- | |
|----------------|
| •DBP |
| •RBP |
| •AMA-1 |
| •MSP-1 |
| • <u>MSP-3</u> |
| • <u>MSP-9</u> |

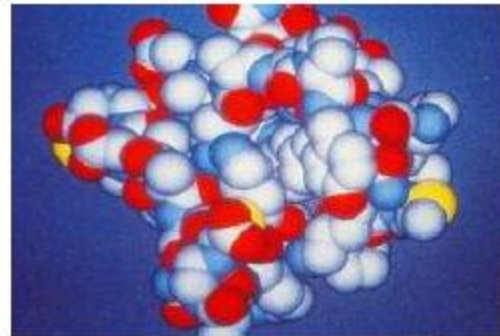
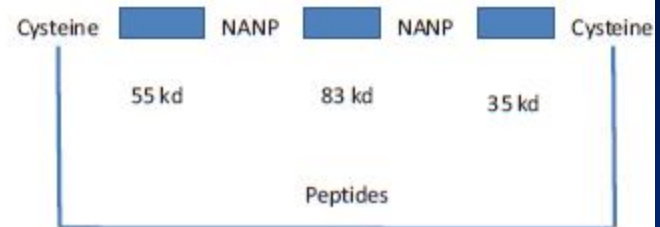
- | |
|-------|
| Pvs25 |
| Pvs28 |

THE SPf66 VACCINE



Dr Manuel Patarroyo

SP f 66 vaccine



TRIALS OF SPf66 IN SOUTH AMERICA

Country	Age group	Subjects		Number of cases		PE (%)	(95% CI)
		Spf66	Control	Spf66	Control		
Brazil	7- 60 yrs	287	285	107	107	-2	(-32 to 22)
Colombia	Adults	185	214	2	9	83	
Colombia	> 1 year	643	623	53	81	35	(8 to 54)
Colombia	> 1 year	738	810	168	297	34	(19 to 46) *
Ecuador	> 1 year	230	238	4	12	67	(3 to 89)
Venezuela	7- 60 yrs	287	285	102	184	55	(21 to 75)

Ensaio clinico na Africa e Asia

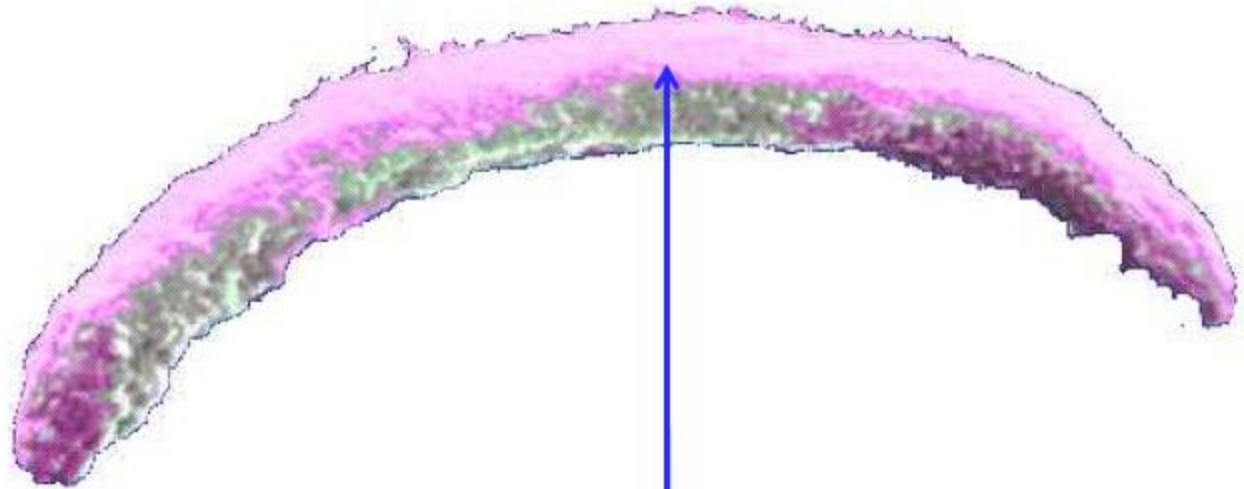
SPF66

Country	Age group	Subjects		Number of cases		PE (95% CI) %
		Spf66	Control	Spf66	Control	
Tanzania	1 - 5 yrs	274	312	73	102	32 (0 to 52)
Tanzania	< 1 yr (EPI)	550	541	541	547	2 (-16 to 16)
Gambia	6 - 11 months	316	231	160	121	8 (-18 to 29)
Thailand	2 - 15 yrs	680	668	195	184	-9 (-33 to 14)

O que se aprendeu com a SPF66?

- **A vacina contra malária requer ensaios clínicos bem desenhados com muito rigor.**
- **A eficácia de uma vacina pode ser influenciada pela epidemiologia local.**
- **Sem o conhecimento do modo de ação da vacina, os dados conflitantes serão difíceis de serem explicados.**
- **O desenvolvimento de vacinas fora dos sistemas convencionais serão duvidosos.**
- **O ensaio clínico com a SPF66 ajudou a desenhar ensaios clínicos futuros e a determinar quando finalizar.**
- **O ensaio com a sPF66 foi a chave principal para a primeira geração de vacinologista de campo .**

A Vacina CSP

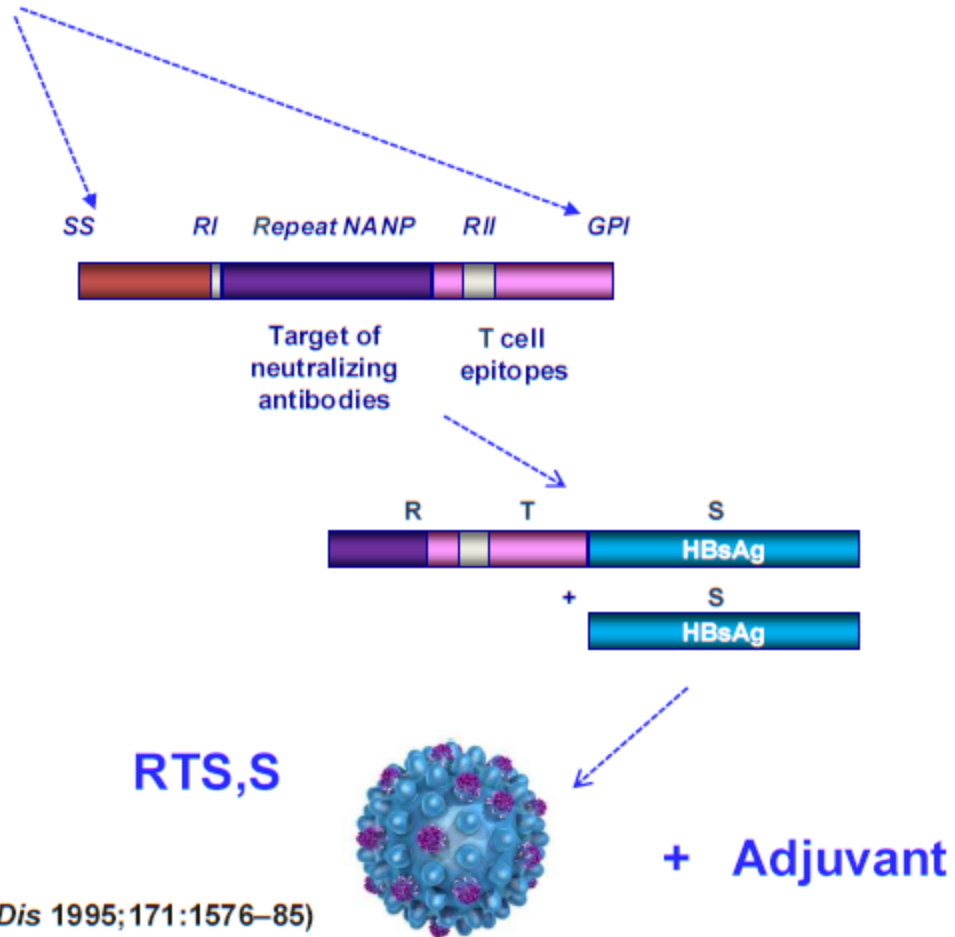


Prof. Ruth Nussensweig

The Circumsporozoite Protein (CSP)

RTS,S

The circumsporozoite protein



(Gordon et al. *J Infect Dis* 1995;171:1576–85)

Desafio em voluntários Americanos

Malaria on challenge

Control group	6/6
RTS,S + alum + monophosphoryl A	7/8
RTS,S in an oil-in-water emulsion	5/7
RTS,S in an oil-in-water emulsion + monophosphoryl A + QS21	1/7

Candidata Principal

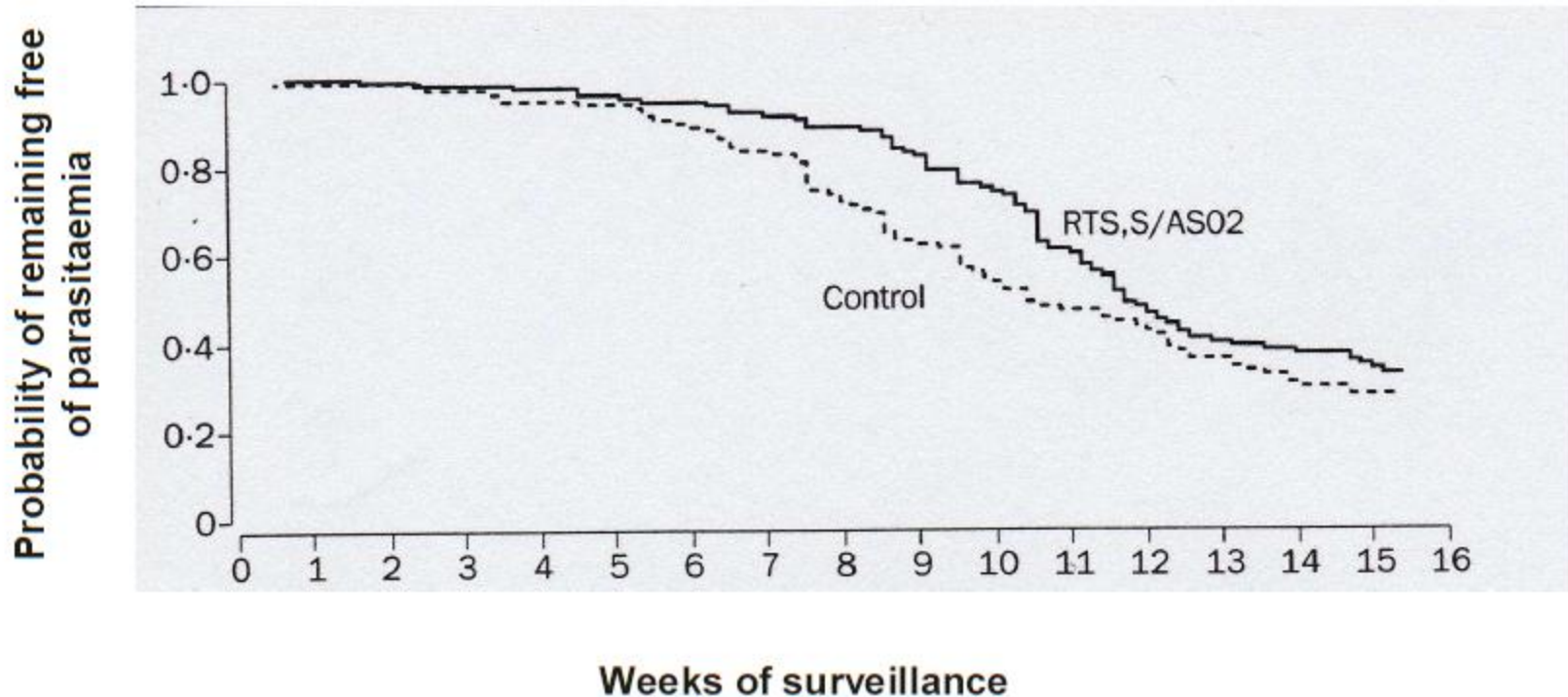
RTS,S/AS02A

Trial 1: 75% (3 semanas após desafio)

Trial 2: 40-50% (2-3 semanas após desafio)

Trial 3: 70% (semi-imune Gambia por 2 meses)

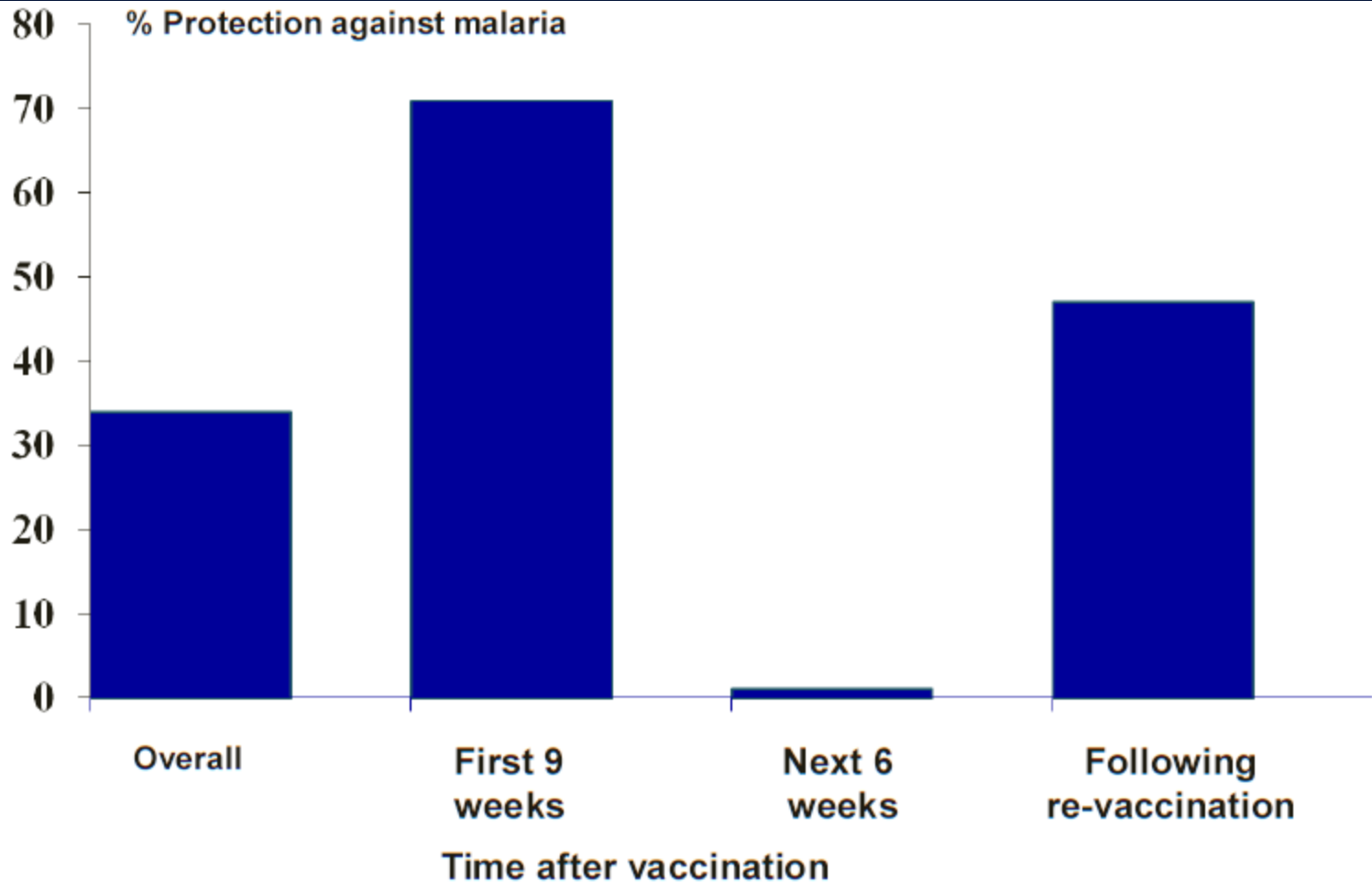
Ensaio clínico com a RTS,S/AS02 em adultos - Gambia



(Bojang et al. Lancet 2001;358:1927-34)

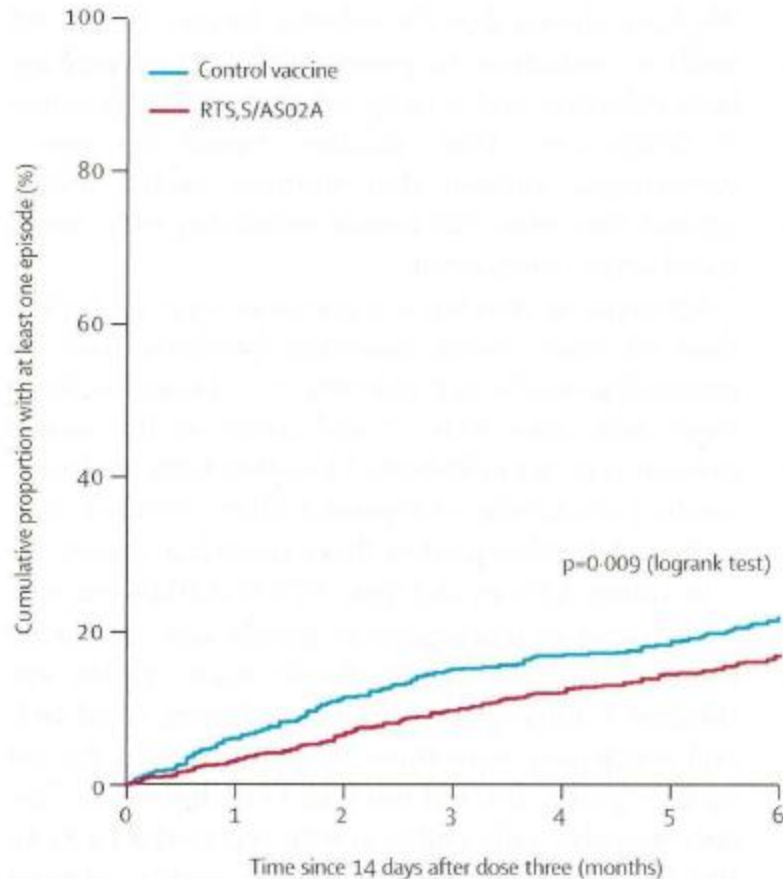
RTS,S/AS02 em adultos – Gambia

Duração e proteção



(Bojang et al., Lancet 2001; 358:1927-34)

RTS,S/AS02 em crianças Moçambique



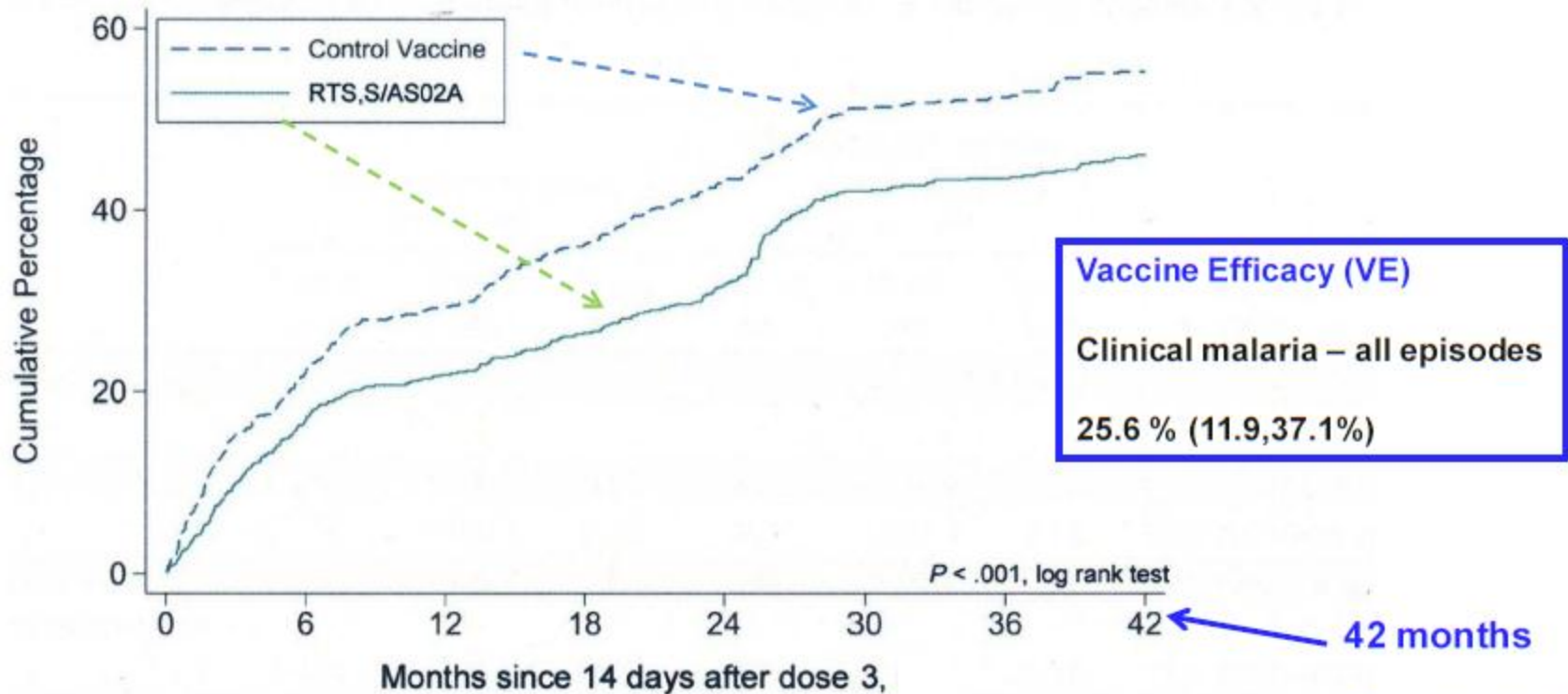
Vaccine Efficacy (VE)

Clinical malaria 29.9% (11.0-44.8%)

Severe malaria 57.7% (16.2-80,6%)

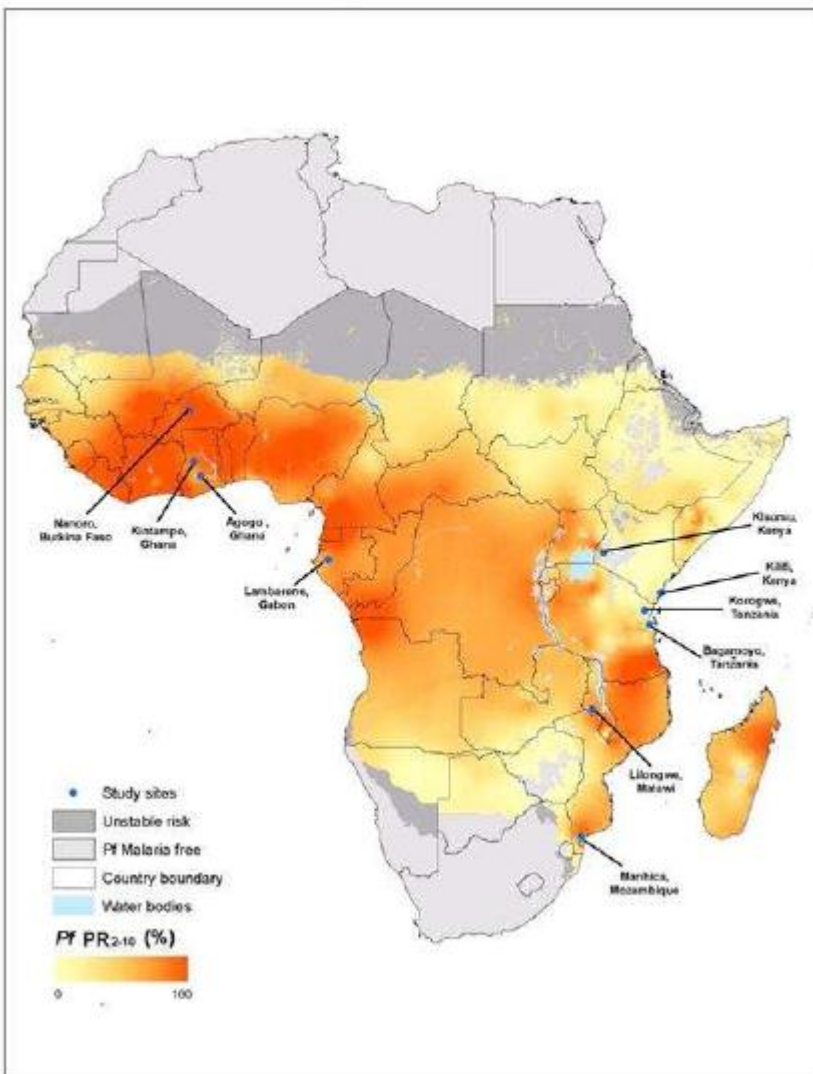
6 months

Duração e proteção em crianças Moçambique



(Sacaral et al. JID 2009;
200:329-36)

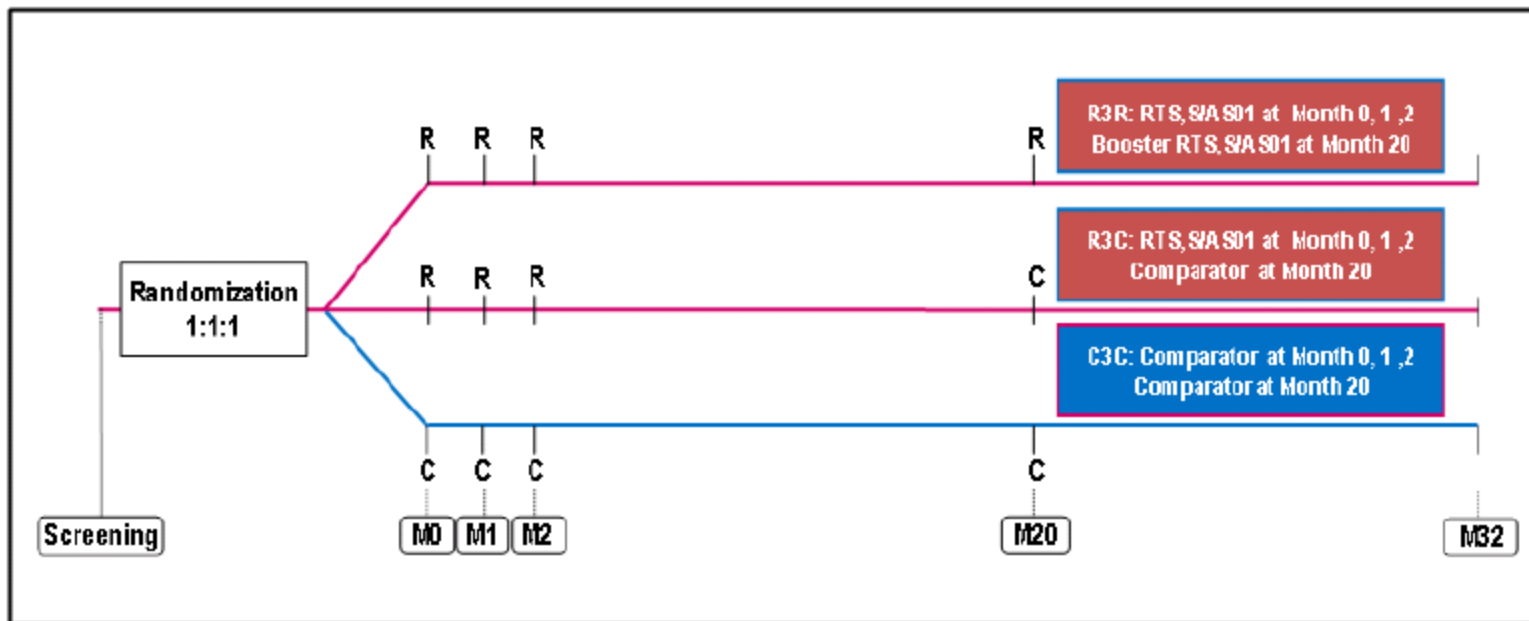
Ensaio Clínico Fase 3 RTS,S/AS01



Study centres

7 countries
11 centres

Ensaio Clínico Fase 3 RTS,S/AS01



Study groups: children 5 - 17 months (RTS,S separate from EPI vaccines)(6,000)
infants 2 - 4 months (RTS,S given with EPI vaccines)(6,000)

Avaliação do ensaio clínico

Primária

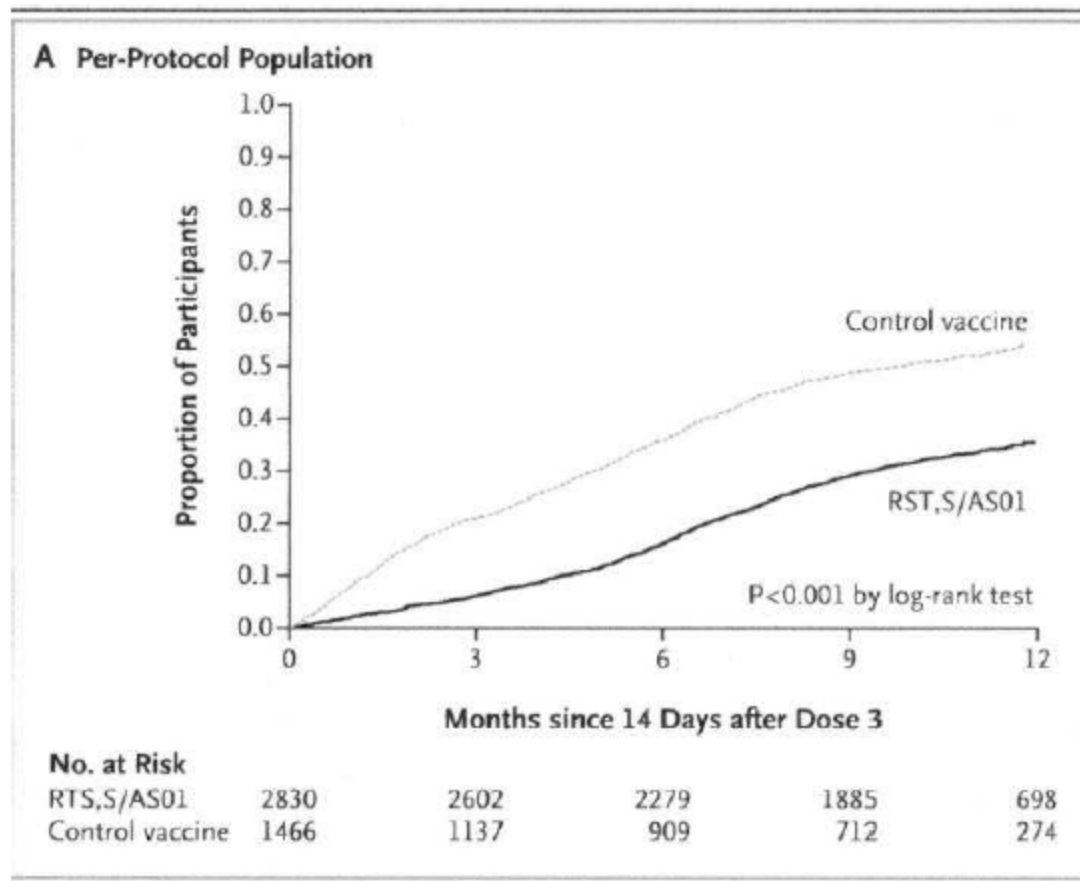
- Eficácia contra malária clínica 12 meses após a vacinação no grupo de 5 -17 meses.
- Eficácia contra malária clínica 12 meses após a vacinação no grupo de 6 -12 meses.

Secundária

- Eficácia contra malária grave, anemia e hospitalização.
- Eficácia contra malária 30 meses após a vacinação.
- Eficácia contra a infecção malárica e o impacto na população de parasitos.
- Eficácia do booster.
- O efeito nos níveis de transmissão na eficácia.
- Imunogenicidade.
- Segurança.

Fase 3 RTS,S/AS01 TRIAL

Eficácia apos 12 meses no grupo 5-17



6,000 children

Uncomplicated malaria
VE = 50.4% (48.5-54.6%)

Severe malaria
VE = 45.1% (23.8-60.5%)

(RTS,S Clinical Trials partnership
 NEJM 2011;365:1863-75.)

RTS,S/AS01 PHASE 3 TRIAL PRÓXIMOS PASSOS

2012: análise da eficácia em infantes após 12 meses

2013/14: análise da duração de proteção

- impacto nos níveis de transmissão
- impacto na adição de tempo de avaliação

2014/15: potencial para licenciamento

2015 : possibilidade de inclusão no programa de vacinação

Onde e como deve ser utilizada a RTS,S/AS01 se for licenciada?

Mosquito production mooted as fast track to malaria vaccine

Dedan Butler, Paris

A leading US researcher is probing an audacious approach to develop a malaria vaccine by cultivating billions of parasites, irradiated to stop them causing disease, in swarms of live mosquitoes.

The approach, which builds on experimental results that are 35 years old, is viewed by other top malaria researchers with a mixture of curiosity, incredulity and admiration.

But its proponent, Stephen Hoffman, founder of Sanaria, a company based in Gaithersburg, Maryland, says he has become disillusioned with the prospects for the current main approach, which uses proteins found on the surface of *Plasmodium*, the parasite that carries the disease. The best of these vaccines has shown only short-term protection in 40-70% of recipients, indicating that a viable malaria vaccine is still years away.

So Hoffman is turning to 1967



Infected mosquitoes bred in captivity could conceivably deliver an effective vaccine against malaria.

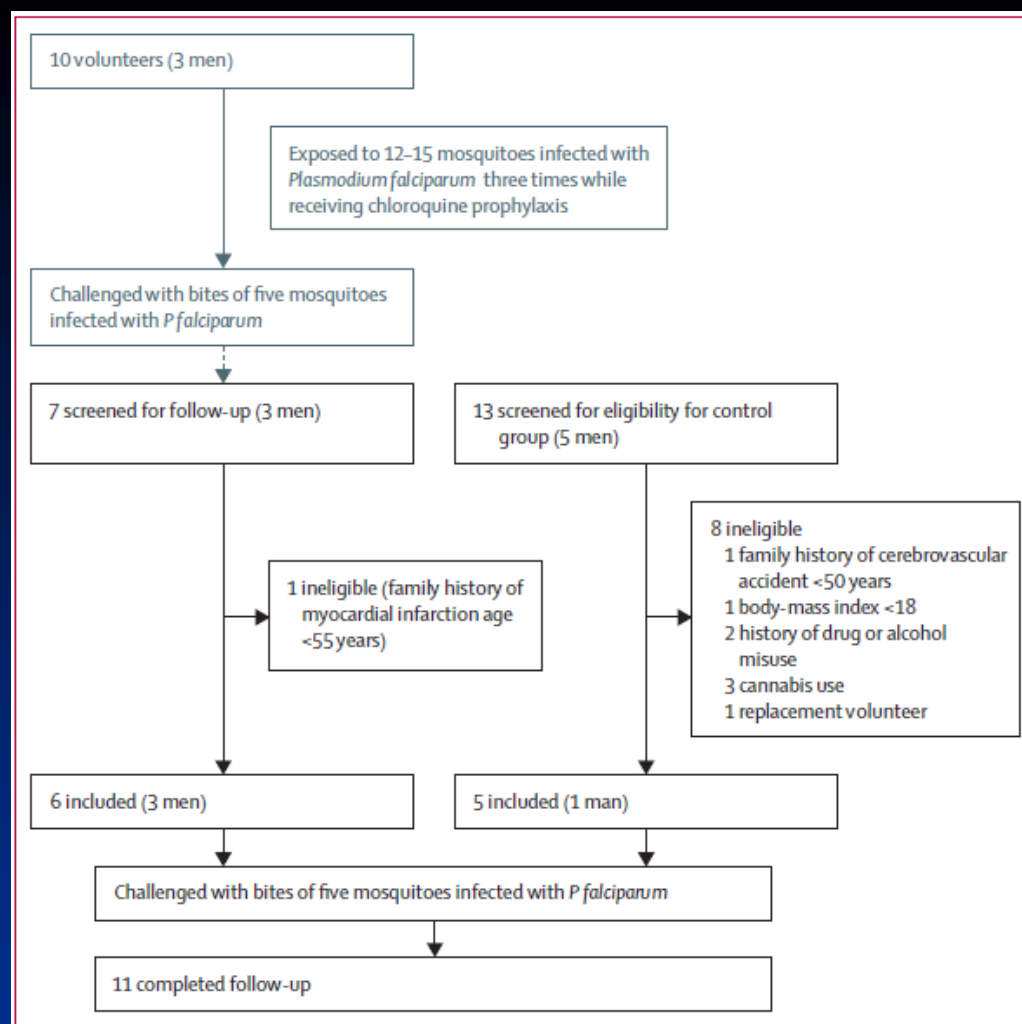


Figure 2: Trial profile
Previous study¹⁰ in grey.



Another level of prioritization

Phase 1a	Phase 2a		Phase 1b	Phase 2b	Phase 3
ChAd63/MVA ME-TRAP + Matrix M™ (Oxford U)	Ad35.CS/RTS,S-AS01 (GSK/Crucell/WRAIR)	PvCSP-AS01 (WRAIR/GSK)	Ad35.CS.01 (NIAID)	ChAd63/MVA ME-TRAP (Oxford U)	RTS,S-AS01 (GSK)
PfSPZ (Sanaria)	Ad35.CS/Ad26.CS (Crucell/Seattle BioMed)	ChAd63/MVA MSP 1 (Oxford U)	AMA1-C1-Alhydrogel+CPG 7909 (NIAID)	FMP2.1-AS02A (AMA1 3D7) (USAMRMC)	
Polyepitope DNA EP 1300 (NIAID)	ChAd63/MVA (Oxford U)	ChAd63.AMA1/MVA.AMA1 (Oxford U)	BSAM-2-Alhydrogel + CPG 7909 (NIAID)	GMZ2 (EVI)	
PfCeITOS FMP012 (USAMRMC)	ChAd63/MVA (CS; ME-TRAP) (Oxford U)	FMP2.1-AS01B (AMA1 3D7) (USAMRMC)	CSP, AMA1 (PEV 301, 302) (Swiss TPH)	MSP3 [181-276] (EVI)	
CSVAC (Oxford U)	PfSPZ (Sanaria)	NMRC.M3V Ad.PfCA (USAMRMC)	EBA 175.R2 (NIAID)		
ChAd63.AMA/MVA.AMA1 +Al/CPG7909 (Oxford U)	PfGAP p52- / p32- (Seattle BioMed)	NMRC.M3V.D/Ad.PfCA (USAMRMC)	SE36 (Osaka U)		
SR11.1 (Institut Pasteur)	PfSPZ-CVac (Oxford U)				
Pfs25-EPA (NIAID)					

Projects

Stage of development

P. falciparum vaccines:

P. vivax vaccines:

Pre-erythrocytic

Pre-erythrocytic

Blood-stage

Blood-stage

Transmission-blocking

Transmission-blocking



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

Current Opinion in
Immunology

Malaria vaccine development: persistent challenges

Ashley M Vaughan¹ and Stefan HI Kappe^{1,2}