

Malária e Vacinas: Evidências, Diretrizes da OMS e Implicações para o Brasil (com foco em *P. vivax*)

Panorama epidemiológico, vacinas licenciadas, desafios em *P. vivax* e considerações para desenho clínico.



ESTUDO DE CASO 1

Ensaaios Clínicos de Vacinas

Nota ao(à) leitor(a): Este material compõe os recursos adicionais do *Estudo de Caso 1 — Ensaaios Clínicos de Vacinas*. Seu objetivo é fornecer contexto técnico e referências de apoio para a discussão em sala. Este conteúdo não substitui normas ou guias oficiais (OMS, autoridades regulatórias) nem a bibliografia principal do curso.

Créditos:

Elaboração

Elena Caride

Revisão

Tânia Chaves

Supervisão

Lucia Helena de Oliveira

Cristiana M Toscano

Sumário

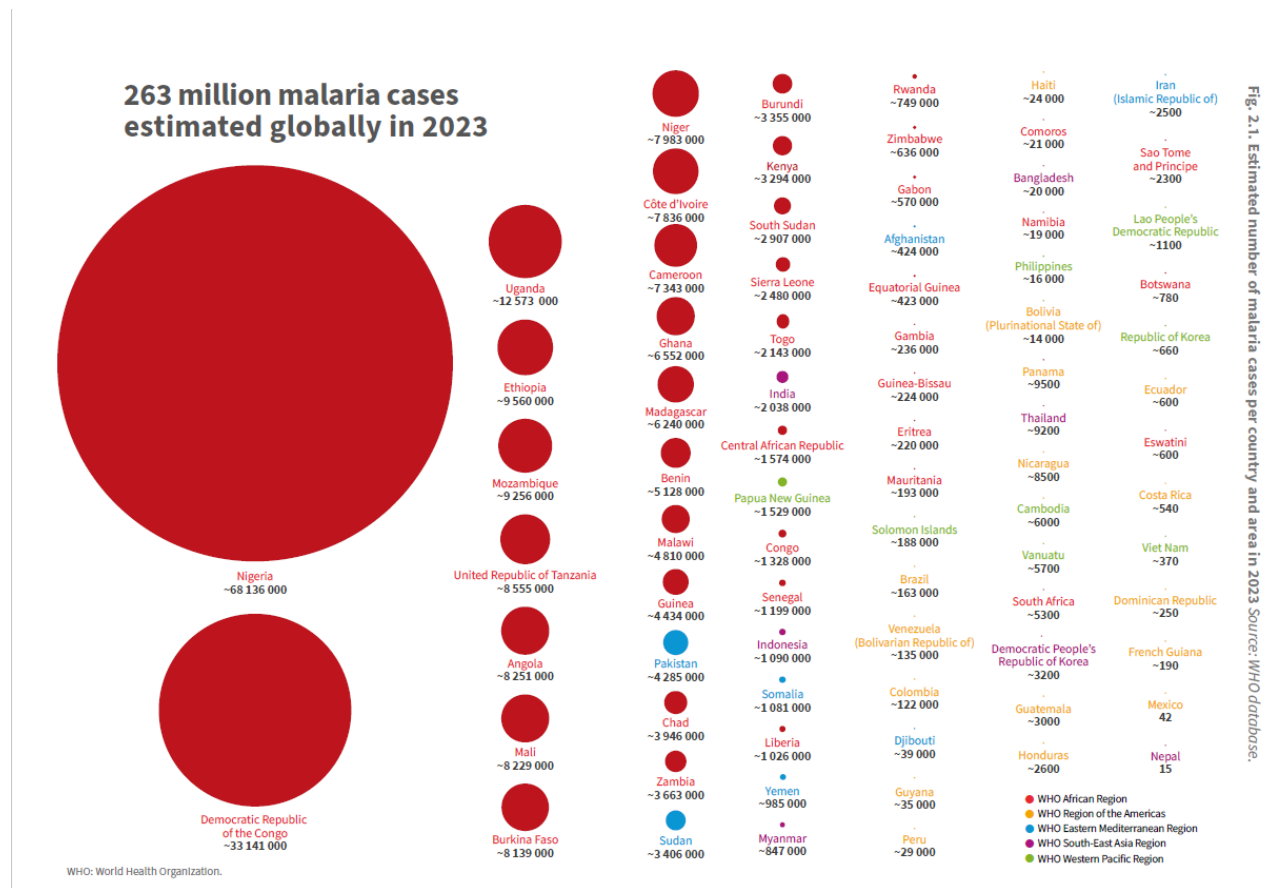
Créditos:	2
Sumário	3
Introdução	4
Tratamento e controle da malária: bases para o desenvolvimento de vacinas	9
Vacinas para Malária Licenciadas	13
Desafios Adicionais em <i>P. vivax</i> e Implicações de Desenho	17
Estratégias de mitigação (aplicáveis ao Fase 2/3)	18
Alvos e evidências em <i>P. vivax</i>	18
Desafios Específicos para Vacinas de <i>P. Vivax</i>	19
Agradecimento:	20
Referências	21
Glossário:	25

Introdução

A malária é uma doença febril causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Cinco espécies causam malária em humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. A transmissão ocorre pela picada de fêmeas do gênero *Anopheles* infectadas que, ao se alimentarem do sangue humano, inoculam o parasito. No Brasil, o principal vetor é o *Anopheles darlingi*, espécie amplamente distribuída na Amazônia, com comportamento antropofílico e endofílico, abrigando-se dentro das casas e alimentando-se de sangue humano – características que favorecem a transmissão [1]. Apesar de tratável e curável, a malária continua sendo um sério problema de saúde pública.

Globalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou 263 milhões de casos de malária em 2023, em 83 países endêmicos, e 597 mil óbitos – cerca de 11 milhões de casos a mais que em 2022 (aproximadamente 252 milhões), com mortalidade praticamente estável [2]. Os mapas oficiais (Figura 1) mostram ampla transmissão contínua na África Subsaariana e focos relevantes no Sul/Sudeste da Ásia, Oceania e Américas tropicais; a Região Africana concentrou aproximadamente 94-95% da carga da malária [2][3]. Em termos de espécies, *P. falciparum* domina na África e em partes da Oceania, enquanto *P. vivax* é mais frequente nas Américas e na Ásia [2][4]. Em 2020, *P. vivax* respondeu por 18-72% dos casos em regiões endêmicas fora da África [4]. Devido ao impacto direto na saúde das pessoas acometidas, bem como os impactos sociais e econômicos observados em diferentes países, a OMS estabeleceu a meta de eliminar a malária em pelo menos 35 países até 2030, o que demanda esforços globais coordenados e investimentos contínuos em pesquisa e inovação.

Figura 1 - Número estimado de casos de malária por país/área em 2023. Fonte: World Health Organization, World Malaria Report 2024.



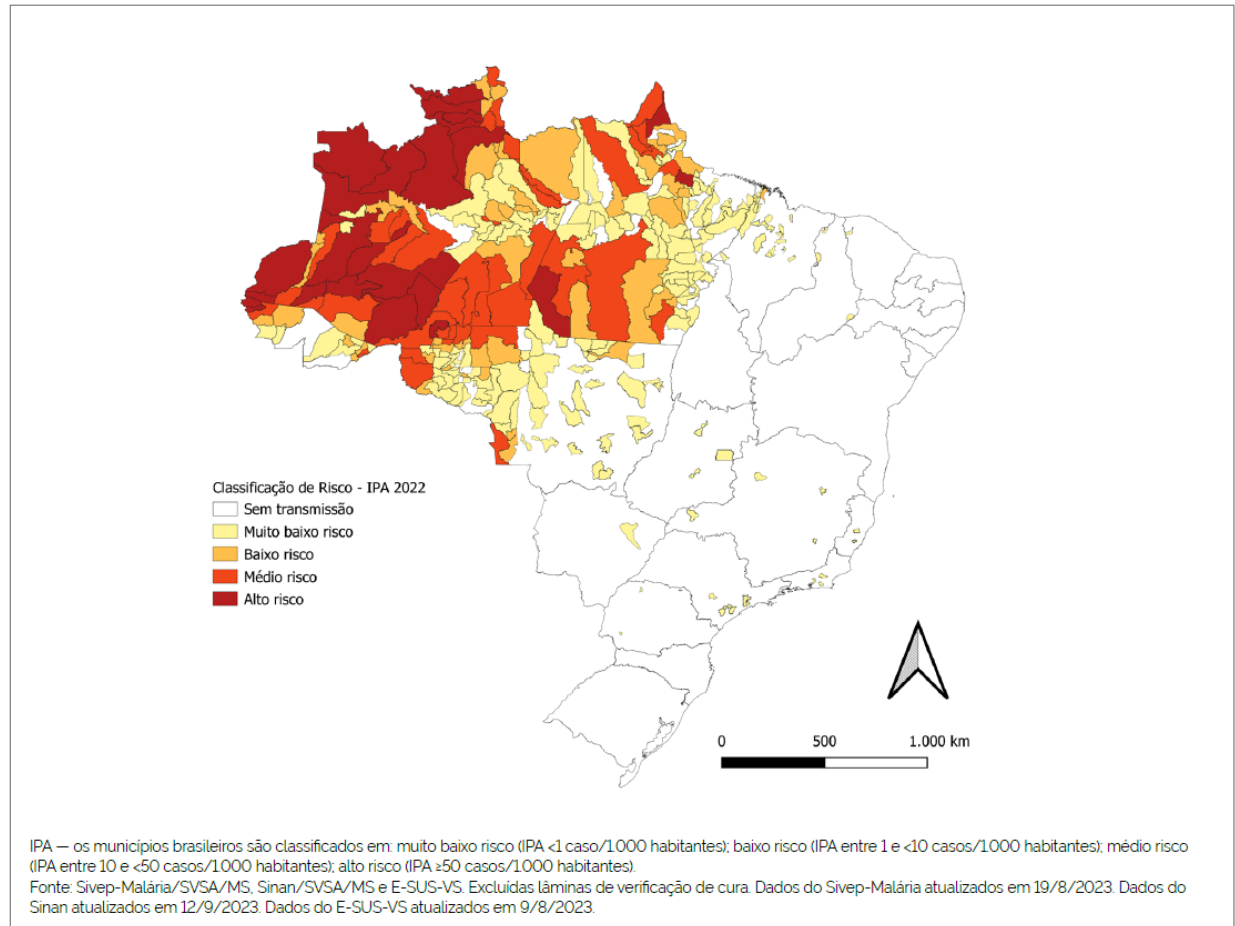
Nas Américas, Brasil, Venezuela e Bolívia concentraram cerca de 73% dos casos em 2023 [2]. A transmissão é influenciada por fatores climáticos (temperatura, umidade, altitude), antrópicos (desmatamento, mobilidade, garimpo) e de organização dos serviços de saúde [1][5]. A Região Amazônica brasileira é endêmica, concentrando cerca de 99,8% dos casos do país em 2023 (139.884 casos) [5]. A distribuição da malária dentro da própria Amazônia é heterogênea, com áreas de alta transmissão e outras livres de casos [5].

A intensidade da transmissão varia conforme a prevalência do parasito na população e depende também dos hábitos alimentares, da eficiência, densidade e sobrevivência do

vetor — fatores estes fortemente influenciados pela temperatura, umidade, composição de espécies e pelas ações de controle vetorial. Assim, a transmissão tende a ser heterogênea dentro de um mesmo país. Contribuem para a carga da doença: a eficiência do vetor, condições habitacionais precárias (maior exposição a picadas) e sistemas de saúde frágeis com acesso limitado à prevenção e ao tratamento [6].

No Brasil, a Região Amazônica responde por mais de 99% dos casos autóctones; compreende Acre (AC), Amazonas (AM), Amapá (AP), Pará (PA), Rondônia (RO), Roraima (RR), Tocantins (TO), Mato Grosso (MT) e Maranhão (MA). Fora da Amazônia, mais de 90% dos casos são importados de estados amazônicos, de países da Bacia Amazônica ou da África, embora persista transmissão residual em áreas da Mata Atlântica (Figura 2) [5]. Quase todos os casos no país decorrem de *P. vivax* e *P. falciparum*: *P. vivax* responde por aproximadamente 80% dos casos, enquanto *P. falciparum* concentra maior risco de morte [5]. O Brasil estabeleceu como meta interromper a transmissão de *P. falciparum* até 2030 e eliminar a malária até 2035 [7].

Figura 2 — Mapa de municípios prioritários para malária e distribuição de apoiadores municipais, Brasil, 2022. Fonte: Sivep-Malária/SVSA/MS, Boletim Epidemiológico Vol. 55, nº 1, 18/01/2024.



As séries históricas (Figura 3) mostram queda de casos de 2010 a 2016, aumento de 52,7% em 2017 (189.515), pequena redução em 2018, novas quedas até 2022 (com destaque para 2019: -18,4%, 153.268) e aumento em 2023 para 140.265 casos autóctones (+8,8% versus 2022). Em 2023, 17,3% dos casos autóctones foram por *P. falciparum* ou infecção mista e 82,7% por *P. vivax* e outras espécies. A letalidade é baixa na Amazônia (0,04% em 2023), mas significativamente maior fora da região (1,87%, dado preliminar), devido ao atraso no diagnóstico e tratamento da doença. [5]

Entre janeiro-março de 2025, houve queda de 26,8% nos casos (25.473 versus 34.807 em 2024) e redução de 27% nos óbitos (43 versus 63); em 2024, registraram-se 138.493

casos autóctones (redução versus 2023) e redução de 321 (2016) para 211 (2024) municípios com transmissão ativa [8].

Figura 3 - Série histórica da distribuição dos casos de malária por “área especial” (A) geral, (B) indígena, (C) rural, (D) garimpo, (E) urbana, (F) assentamento, e por espécie parasitária, Região Amazônica do Brasil, 2013–2023. Fonte: Sivep-Malária/SVSA/MS. Referência: Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, Vol. 55, nº 14, 1º/10/2024, Figura 2. Nota: dados atualizados em 16/7/2024, 2023 é preliminar e sujeito a revisões.



Tratamento e controle da malária: bases para o desenvolvimento de vacinas

Por muitas décadas, a malária por *Plasmodium vivax* foi considerada uma infecção “benigna”. No entanto, estudos recentes relataram uma incidência significativa de sintomas graves também em *P. vivax* [2],[3],[18]. O controle ineficaz do *P. vivax* pode representar importante ameaça à saúde pública para comunidades nas quais essa espécie é endêmica ou corre risco de emergir [1],[2],[5],[7].

Na maioria dos países africanos, foram implementadas ações substanciais de controle da malária, incluindo ampla distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração (MIILD), pulverização intradomiciliar de inseticidas, quimioprevenção para gestantes, quimioprevenção sazonal da malária para crianças, diagnóstico rápido de qualidade e tratamento com terapias combinadas à base de artemisinina [2],[3]. No Brasil, as medidas adotadas para prevenção, diagnóstico, tratamento e vigilância da malária incluem confirmação laboratorial universal com testes rápidos e/ou microscopia, tratamento padronizado no SUS — sendo ACT para *P. falciparum* e cloroquina + 8-aminoquinolina para *P. vivax* com cura radical por tafenoquina condicionada à testagem quantitativa de G6PD — e controle vetorial focalizado com MIILD e borrifação intradomiciliar residual conforme avaliação entomológica [1],[5],[7]. Entre janeiro e março de 2025, o Brasil registrou queda de 26,8% nos casos de malária (25.473 vs 34.807 no mesmo período de 2024) e redução de 27% nos óbitos (43 vs 63), números apresentados pelo Ministério da Saúde no Dia Internacional de Luta contra a Malária. O governo enfatizou a combinação de melhor tratamento disponível, ampliação do uso de testes rápidos e adoção da tafenoquina (condicionada à testagem quantitativa de G6PD) para *P. vivax* como pilares da resposta. O medicamento já foi implementado em 49 municípios de seis estados — Amazonas, Roraima, Pará, Rondônia, Amapá e Acre — e em nove Distritos Sanitários Indígenas; em maio, a ação seria implantada na região extra-amazônica e, em junho, em duas áreas do Mato Grosso [8].

Apesar desses avanços, nenhuma intervenção recomendada isoladamente é suficiente para controlar a malária de forma sustentada [2]–[4]. O *P. vivax* apresenta desafios

biológicos particulares: gera as formas latentes hepáticas (hipnozoítos), que podem reativar e causar sintomas clínicos semanas, meses ou até anos após o primeiro episódio de infecção. Esse estágio latente, indetectável pelos métodos de rotina, contribui fortemente para a prevalência e para as recaídas [18],[20].

Os antimaláricos utilizados para a cura radical (primaquina e tafenoquina), para eliminar os hipnozoítos, podem causar hemólise em indivíduos com diminuição da atividade de G6PD, por esta razão a testagem prévia desta enzima é obrigatória antes do início do tratamento, o que pode dificultar o tratamento de rotina em larga escala [18],[19]. Além disso, os gametócitos de *P. vivax* surgem precocemente no estágio sanguíneo, de modo que o parasito pode ser transmitido antes mesmo dos primeiros sintomas aparecerem e do início do tratamento [2],[4],[26]. Nesse contexto, o desenvolvimento e a implementação de novos antimaláricos são essenciais, entretanto os limites programáticos e biológicos são reconhecidos, e medidas preventivas de intervenções adicionais de alto impacto, como vacinas, são necessárias [2]–[4].

A malária tem um ciclo de vida em etapas: o mosquito injeta esporozoítos que vão ao fígado (fase pré-eritrocítica), depois os parasitos saem para o sangue e invadem glóbulos vermelhos (fase eritrocítica), e parte deles vira gametócitos, que voltam para o mosquito e mantêm a transmissão. O desenvolvimento de vacinas antimaláricas é particularmente complexo devido à biologia do *Plasmodium*: ciclo multiestágios (esporozoítico/hepático pré-eritrocítico, eritrocítico e gametogênico), expressão antigênica fase-específica com alto polimorfismo e mecanismos de evasão/imunomodulação. As vacinas podem mirar cada uma dessas etapas com objetivos diferentes: impedir que a infecção se estabeleça no fígado, reduzir a multiplicação no sangue (diminuindo sintomas e complicações) ou bloquear a transmissão no mosquito (benefício comunitário) [4],[26]. No caso de *P. vivax*, como existe a forma latente no fígado (hipnozoíto), a vacinação é concebida como complemento ao tratamento de cura radical (primaquina/tafenoquina), que trata o hipnozoíto, mas não evita novas infecções [18],[19],[26]. Adicionalmente, o parasito expressa milhares de antígenos em vários estágios evolutivos, induzindo diversas

respostas imunes. Isso dificulta nossa compreensão da imunidade protetora adquirida naturalmente ou após a imunização de todo o organismo [4],[26]. Os ensaios funcionais *in vitro* concentram-se na atividade de anticorpos contra funções do parasito: inibição da invasão de esporozoítos (ISI) de hepatócitos; ensaio de inibição do crescimento (GIA) contra parasitos em estágio sanguíneo; ensaio de inibição de ligação (BIA) para parasitos placentários que se ligam a CSA; e SMFA, ensaio de alimentação direta por membrana (DMFA) e ensaio DSF para parasitos em estágio no esqueleto do mosquito. À medida que as vacinas avançam, as respostas humorais e celulares são examinadas para associações com proteção, embora nenhum desfecho substituto de eficácia tenha sido clinicamente validado até o momento [4],[26].

A Tabela 1 resume as estratégias de desenvolvimento de vacinas de acordo com o estágio do ciclo do parasito. Estudos clássicos mostraram prova de princípio com esporozoítos irradiados, mas a tradução para produtos escaláveis, de alta eficácia e durabilidade em contextos endêmicos foi lenta; recentemente, duas vacinas pré-eritrocíticas foram aprovadas, enquanto candidatas de estágio sanguíneo e de bloqueio de transmissão seguem em desenvolvimento, ainda sem correlatos de proteção validados [21]–[26]. Assim, uma vacina eficaz que previna a infecção por *P. vivax*, reduza a replicação no estágio sanguíneo e/ou bloqueie a transmissão pode potencializar os esforços de controle e, eventualmente, apoiar a eliminação, quando incorporada ao conjunto de ferramentas já em uso [2]–[4].

Tabela 1 - Estratégias vacinais por estágio do ciclo do parasito

Estratégia	Onde atua	Objetivo	Exemplos de alvos/vacinas	Status regulatório / Fase atual	Como avaliar
Pré-eritrocítica	Fígado (esporozoíto/ hepático)	Prevenir que o parasito chegue ao sangue	RTS,S/AS01 [9–12] (CSP); R21/Matrix-M (CSP)	✓ Licenciadas [12],[14] (OMS)	Tempo até parasitemia; % infectados; episódios clínicos
			PfSPZ [15] (esporozoíto atenuado, Sanaria: PfSPZ Vaccine / PfSPZ-CVac / PfSPZ-LARC2)	Fase 1–2 [15], programas locais de Fase 3 reportados/planejados (não licenciada).	CHMI, ataque controlado; estudos de campo
Eritrocítica (fase sanguínea)	Sangue (merozoíto/ hemácia)	Reduzir invasão/ replicação (↓ doença)	RH5.1/Matrix-M [16],[17] (Pf)	Fase 2 com sinal de eficácia [17] em crianças em área endêmica.	Episódios clínicos/recorrentes; carga parasitária; GIA
			PvDBPII/Matrix-M [23],[24],[25] (PvRII/Matrix-M)	Fase 1/2a CHMI concluída [23]; Fase 2 (MIST3, Tailândia) em andamento/planejada.	Episódios vivax; inibição de ligação PvDBPII; GIA
			AMA1 [4], MSPs, EBA-175 (Pf)	Fase 1–2 (diversos programas em estágio inicial).	Idem acima
Bloqueio da transmissão	Gametócitos/ estágios no mosquito	Impedir desenvolvimento no vetor (benefício comunitário)	Pfs230D1-EPA/AS01 [31], Pfs25-EPA/Alum (Pf)	Fase 1 [31] (adultos em Mali).	SMFA (↓ oocistos no mosquito); indicadores populacionais
			Pvs25 [4] (Pv, várias plataformas incluindo mRNA)	Fase 1 (histórico) e pré-clínico recente em mRNA.	SMFA; sorologia funcional
Específica da gestação	Sequestro placentário	Prevenir malária placentária e desfechos materno-fetais	PAMVAC [33], PRIMVAC (VAR2CSA, Pf)	Fase 1 [33],[34] (seguras e imunogênicas).	Infecção placentária; anemia materna; peso ao nascer
Multialvo / combinações	Dois ou mais estágios	Ampliar amplitude/ duração	RH5.2-VLP/Matrix-M [4] (Pf, VLP), combinações fígado+sangue	Fase 1 (ensaios iniciais); pré-clínico para novas construções.	Endpoints combinados; imunidade humoral/celular

Legenda (abreviaturas) - **CSP**: circumsporozoite protein (proteína do esporozoíto); **Pf/Pv**: *Plasmodium falciparum* / *P. Vivax*; **PfSPZ**: vacinas de esporozoítos de *P. falciparum* atenuados (Sanaria); **AMA1** / **MSP** / **RH5** / **EBA-175**: antígenos de merozoíto (fase sanguínea); **PvDBPII (ou PvRII)**: domínio II da proteína ligante de Duffy de *P. Vivax*; **Matrix-M** / **AS01**: adjuvantes (Novavax / GSK); **VLP**: virus-like particle (partícula semelhante a vírus); **GIA**: growth inhibition assay (ensaio de inibição do crescimento); **SMFA**: standard membrane feeding assay (ensaio de alimentação por membrana); **CHMI**: controlled human malaria infection (desafio humano controlado).

Vacinas para Malária Licenciadas

Perante a impossibilidade de alcançar eliminação apenas com medidas clássicas, a OMS atualizou as “*Preferred Product Characteristics*” (PPCs) para orientar o desenvolvimento e avaliação clínica de vacinas contra malária, estruturando-as em três metas: (1) prevenir a infecção sanguínea; (2) reduzir morbidade e mortalidade; e (3) reduzir a transmissão comunitária.

Vacinas pré-eritrocíticas muito eficazes podem cumprir as três metas, enquanto vacinas de estágio sanguíneo priorizam doença e as vacinas bloqueadoras de transmissão atuam sobretudo na transmissão do parasito [43]. O documento (PPCs) alinha essas metas a caminhos de desenvolvimento, e desenho de ensaios (*endpoints* coerentes com o mecanismo, período de risco e pessoas-ano em risco) e oferece opções de comparadores, inclusive cenários de não-inferioridade para “segunda geração” quando houver vantagens programáticas (como o custo, o esquema vacinal, aceitação social entre outras vantagens). O referido documento também recomenda consulta prévia à OMS/Coordinated Scientific Advice e às instituições reguladoras para evitar retrabalho em Fase 3, desperdício de recursos e atrasos na disponibilização da vacina para malária para populações que vivem sob o risco de adquirir a doença. Há diretrizes específicas para o desenvolvimento de vacina para o *P. vivax*: desenhos com cura radical pós-vacinação podem ser necessários para medir infecção incidente, exigindo triagem de G6PD e impactando tamanho amostral; em áreas coendêmicas com *P. falciparum*, é mandatória vigilância de potenciais efeitos cruzados e acesso rápido a diagnóstico e tratamento. Como pano de fundo, a OMS registra um pipeline que, em agosto de 2022, já incluía vacinas candidatas em rumo à Fase 3 (R21 e PfSPZ), reforçando que qualquer recomendação de uso dependerá de avaliação baseada em evidências pela própria OMS.

Por fim, o guia integra o desenvolvimento ao tripé de acesso: Pré-qualificação da OMS, Adequação Programática (Programmatic Suitability), que compreende o grau em que uma vacina se ajusta à realidade operacional e logística dos programas nacionais

de imunização, de forma a garantir o uso seguro, eficaz e sustentável. Considerações de acesso/favorabilidade referente à avaliação global da vacina, considerando eficácia, segurança, custo, viabilidade e aceitação social, que resultará em recomendação para uso programático e capacidade produtiva, inclusive para cenários sazonais e emergenciais.

Para o *Plasmodium vivax*, o PPCs/OMS recomenda priorizar cenários onde o risco de infecção incide sobretudo sobre adolescentes e adultos — geralmente por exposição peri-domiciliar ou ocupacional — reservando o uso rotineiro em crianças apenas em locais onde a transmissão é predominantemente pediátrica. O desenho clínico deve refletir a biologia específica do parasito, marcada pela existência de hipnozoítos e recaídas, e ser ajustado ao mecanismo de ação de cada vacina candidata (pré-eritrocítica, sanguínea ou bloqueadora de transmissão).

Para vacinas pré-eritrocíticas, quando o desfecho for incidência de infecção (referente a novas infecções após a vacinação), recomenda-se aplicar cura radical após a última dose, a fim de eliminar hipnozoítos e observar apenas infecções incidentes. Essa abordagem requer triagem de G6PD, com exclusão daqueles com baixa atividade da enzima, o que geralmente aumenta o tamanho amostral. Já para vacinas de estágio sanguíneo, cujo alvo (merozoíto/invasão de reticulócitos) não interfere sobre hipnozoítos nem previne recaídas, o desenho padrão dispensa a cura radical — reservando o uso de primaquina ou tafenoquina apenas quando houver justificativa metodológica — e foca em desfechos como incidência de episódios clínicos, densidade parasitária, número de episódios e tempo até o evento.

Em estudos de prova de conceito (fase II ou IIb), recomenda-se busca ativa de casos (ACD), por exemplo PCR seriada a cada quatro semanas durante 9–12 meses, para estimativas iniciais de eficácia e vigilância estreita. Já em estudos confirmatórios (fase III), a busca passiva de casos (PCD) é preferível, por refletir melhor o valor em saúde pública. O acompanhamento deve abranger pelo menos uma estação de transmissão, podendo se estender conforme os padrões locais de recaída, com análises em

pessoa-tempo em risco e procedimentos padronizados para garantir comparabilidade e qualidade de dados.

Em áreas coendêmicas com *P. falciparum*, o protocolo deve incluir vigilância para coinfeções, diagnóstico e tratamento oportunos para ambas as espécies e acompanhamento de possíveis mudanças na distribuição local. A segurança deve contemplar o monitoramento habitual de TEAEs (*Treatment-Emergent Adverse Events/Eventos Adversos Emergentes do Tratamento*), SAEs (*Serious Adverse Events/Eventos Adversos Graves*) e ESI (*Essential Science Indicators/Indicadores Essenciais de Ciência*), a vigilância para hemólise quando houver cura radical e o rastreo sistemático de G6PD. Quando houver sazonalidade, recomenda-se antecipar doses de reforço ao pico de transmissão, e coordená-las com outras intervenções (como *Seasonal Malaria Chemoprevention/SMC/Quimioprevenção Sazonal da Malária*), buscando o menor número de doses que cubra efetivamente o período de risco. Por fim, o *Preferred Product Characteristics (PPC)* enfatiza alinhar precocemente os planos clínicos com as instituições reguladoras e com a OMS, os desfechos e estratégias analíticas, assegurando que o desenho do estudo derive diretamente do mecanismo de ação da vacina candidata.

Em outubro de 2021, a OMS recomendou o uso amplo da vacina RTS, S/AS01, e em outubro de 2023, a OMS também recomendou a vacina R21/Matrix-M, segunda vacina para prevenção de *P. falciparum* em crianças que vivem em áreas de transmissão moderada a alta. A recomendação da OMS para as duas vacinas foi consolidada no *position paper* de 10 de maio de 2024 [29]. A introdução programática iniciou em janeiro de 2024 no Camarões e, até o fim de 2024, 17 países endêmicos haviam iniciado a vacinação [2],[29]. As duas vacinas licenciadas — RTS,S/AS01 (GlaxoSmithKline) e R21/Matrix-M (Universidade de Oxford/Serum Institute of India, adjuvante Novavax) — são administradas em três doses primárias seguidas de reforço; têm como alvo a proteína circunsporozoíta (CSP) do esporozoíto, principal antígeno de superfície da forma esporozoíto do *Plasmodium falciparum* [9],[10]. Esta proteína é expressa na fase pré-eritrocítica da infecção e foi identificada, há mais de quatro décadas. Neste contexto,

destaca-se a contribuição pioneira do casal de cientistas brasileiros Ruth Nussenzweig e Victor Nussenzweig, que tornaram um marco histórico sem precedentes para o desenvolvimento atual das vacinas contra malária [44]. [4].

A RTS,S/AS01 resulta de um programa iniciado pelo casal Nussenzweig no fim dos anos 1980, com múltiplas iterações de formulação/adjuvante e diversos estudos de Fase I–II na África. O ensaio pivotal de Fase III (11 sítios, >15 mil crianças) demonstrou eficácia contra malária clínica e grave por 3–4 anos, especialmente com dose de reforço, fornecendo a base para as implementações-piloto do MVIP (Gana, Quênia e Maláui) e culminando na recomendação da OMS (2021) e na pré-qualificação (2022) [9],[11],[12]. A OMS recomenda o uso em áreas de transmissão moderada/alta, com início por volta de 5 meses de idade [29]. No Fase III, administrada aos 5–17 meses no esquema 0–1–2–20 meses, a RTS,S reduziu a malária clínica em ~36% ao longo de 48 meses desde a primeira dose [9], e análises programáticas indicam redução de ~13% da mortalidade infantil por todas as causas, mesmo com cobertura <50% para quatro doses [2].

A R21/Matrix-M possui uma concentração maior de CSP por partícula, apresentada como VLP (com HBsAg), e mostrou ~74–77% de eficácia aos 6–12 meses no ensaio de Fase IIb em Burkina Faso, com confirmação em Fase III multicêntrico publicado em 2024 [10],[13]. A vacina recebeu recomendação da OMS em 2023 e pré-qualificação em dezembro de 2023 [14]. Na Fase III, em crianças de 5–36 meses (0–1–2 meses), reduziu a malária clínica em ~75% (administração sazonal) ou ~68% (administração padrão) nos 12 meses subsequentes [10].

Apesar da existência dessas duas vacinas licenciadas para *P. falciparum*, não houve introdução no Brasil até o momento em razão da baixa aderência epidemiológica (quando o perfil epidemiológico da doença não corresponde ao alvo da vacina) da malária e programática: (i) a transmissão é predominantemente por *P. vivax* (~80–85%) e quase inteiramente amazônica (~99% dos casos), com *P. falciparum* restrito a bolsões; (ii) as recomendações da OMS priorizam crianças em áreas de transmissão moderada/alta de *P. falciparum* (perfil mais típico de países africanos); e (iii) o Plano

Nacional de Eliminação da Malária mira metas até 2035, enfatizando diagnóstico/tratamento no SUS e estratégias focais [1],[2],[5],[7],[29],[35].

Desafios Adicionais em *P. vivax* e Implicações de Desenho

O desenvolvimento de vacinas para malária é intrinsecamente complexo e, no caso de *Plasmodium vivax*, há desafios adicionais que impactam tanto o desenho dos ensaios quanto a interpretação dos resultados. Os hipnozoítos hepáticos geram recidivas tardias (semanas, meses a anos após a infecção inicial), confundindo *endpoints* (é difícil distinguir recidiva (reativação) de reinfeção sem genotipagem e seguimento prolongado) e exigindo que os estudos integrem cura radical no padrão de cuidado, com testagem de G6PD que afeta elegibilidade e poder estatístico [4],[18]–[20]. A ausência de cultura contínua de *P. vivax* limita a triagem e a padronização de ensaios funcionais (p.ex., inibição de invasão/crescimento), dificultando a seleção e a comparação de antígenos candidatos [4],[26]. O reticulotropismo (preferência por reticulócitos) reduz a disponibilidade de células-alvo e complica ensaios *ex vivo*, enquanto a baixa parasitemia típica produz grande proporção de infecções submicroscópicas, exigindo PCR para vigilância sensível e forçando escolhas cuidadosas de limiares parasitológicos na definição de caso clínico [4],[18]. Além disso, gametócitos precoces favorecem a transmissão antes do diagnóstico, e há heterogeneidade geográfica nos padrões de recidiva (frequência/intervalo), o que pede amostras estratificadas por sítio e modelagem de eventos recorrentes. A coendemicidade com *P. falciparum* e relatos de infecção em Duffy-negativos agregam complexidade na escolha antigênica (p.ex., alvo PvDBPII) e na generalização dos resultados [18]. Por fim, a menor disponibilidade de modelos CHMI para *P. vivax*, a ausência de correlatos de proteção validados e questões operacionais (cadeia de frio, infraestrutura laboratorial, retenção em áreas remotas) elevam o risco operacional, demandando desenhos dirigidos por eventos, planos claros de análises

interinas e integração explícita com ferramentas programáticas (teste-trata, tratamento adequado e cura radical) para isolar o efeito vacinal sobre incidência e doença [4],[26].

Estratégias de mitigação (aplicáveis ao Fase 2/3)

Para mitigar esses desafios em *P. vivax*, são recomendadas estratégias consolidadas: cura radical padronizada em ambos os braços (com testagem quantitativa de G6PD), desfecho primário robusto (tempo-até-primeiro episódio clínico com limiar parasitológico pré-especificado), modelos de eventos recorrentes, genotipagem/amplicon-sequencing para distinguir recidiva de reinfeção, estratificação por sítio, e análises interinas dirigidas por eventos com comitê independente de monitoramento de dados (DSMB) [4],[18]–[20]. Em paralelo, a integração com o programa (teste-trata, tafenoquina quando elegível, controle vetorial) permite avaliar o valor incremental da vacina na redução de incidência e transmissão, reforçando que a vacinação é complementar, não substituta, às ferramentas existentes.

Alvos e evidências em *P. vivax*

Candidatas a vacinas contra *P. vivax* miram diferentes estágios do ciclo do parasito [26]. Entre as vacinas de fase sanguínea, busca-se inibir a invasão de reticulócitos pelos merozoítos. O principal alvo é a proteína de ligação ao antígeno Duffy (PvDBP), que interage com o receptor DARC/Fy nos reticulócitos para mediar a invasão [22]–[25]. Essa interação é crítica (a resistência natural de indivíduos Duffy-negativos sustenta a relevância do alvo) e a eficácia clínica do bloqueio começou a ser explorada mais recentemente em ensaios com PvDBPII [23]–[25],[30]. Em africanos, a ausência de Duffy nos eritrócitos foi associada à resistência, mas relatos desde 2006 indicam infecções de baixa densidade, possivelmente ligadas à expressão transitória de Duffy em eritroblastos; as consequências clínicas permanecem incertas [18]. No Brasil (Amazônia e São Paulo), estudos mostram alta frequência do antígeno Duffy em eritrócitos, sustentando a suscetibilidade à malária vivax [37]–[39].

Desafios Específicos para Vacinas de *P. Vivax*

1. **Diversidade Antigênica:** *P. vivax* apresenta maior diversidade genética comparado ao *P. falciparum*, particularmente em antígenos-alvo como DBP, resultando em variações na eficácia vacinal entre diferentes cepas [25].
2. **Modelo Animal Limitado:** A ausência de modelos animais que repliquem completamente a biologia do *P. vivax* humano limita os estudos pré-clínicos [26].
3. **Cultura Contínua:** Diferentemente do *P. falciparum*, *P. vivax* não pode ser cultivado continuamente in vitro, limitando estudos funcionais e desenvolvimento de ensaios padronizados [18].
4. **Tropismo por Reticulócitos:** A preferência do *P. vivax* por reticulócitos (células jovens, menos numerosas) resulta em parasitemias mais baixas, dificultando a detecção e quantificação da eficácia vacinal [18].

Agradecimento:

Agradeço à Dra. Tânia Chaves pela revisão técnica integral deste texto sobre malária e pelas valiosas sugestões que aprimoraram a clareza e a precisão do conteúdo. A Dra. Tânia Chaves é médica infectologista, pesquisadora em Saúde Pública no Instituto Evandro Chagas (SVSA/MS), Professora Adjunta II da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA), professora do curso de Medicina do Centro Universitário do Pará (CESUPA), docente do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde do IEC/CESUPA e membro do Comitê de Tratamento e Assessoramento do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Malária do Ministério da Saúde. Todas as interpretações, opiniões e eventuais erros remanescentes são de responsabilidade exclusiva da autora.

Nota metodológica: partes do material foram geradas e/ou revisadas com auxílio do ChatGPT (GPT-5 Thinking, OpenAI) para estruturar tópicos, sugerir redações e padronizar terminologia. Todos os trechos foram verificados, editados e aprovados pela autora. Nenhum dado sensível ou confidencial foi inserido na ferramenta.

Referências

- [1] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico: Malária. Brasília, DF: MS, v. 55, n. 1, 18 jan. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes-2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-1-2024>. Acesso em: 16 set. 2025.
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>. Acesso em: 16 set. 2025.
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report 2024. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://worldmaliareport2024.org/current-state>. Acesso em: 19 set. 2025.
- [4] DUFFY, P. E.; GORRES, J. P.; HEALY, S. A. et al. Malaria vaccines: a new era of prevention and control. *Nature Reviews Microbiology*, v. 22, p. 756-772, 2024. doi:10.1038/s41579-024-01065-7.
- [5] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico: Caracterização da malária em áreas especiais da Região Amazônica. Brasília, DF: MS, v. 55, n. 14, 1 out. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-14.pdf>
- [6] VENKATESAN, P. The 2023 WHO World malaria report. *The Lancet Microbe*, v. 5, n. 4, p. e308, 2024. doi:10.1016/S2666-5247(24)00016-8.
- [7] BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Eliminação da Malária. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/ministerio-da-saude-lanca-plano-nacional-de-eliminacao-da-malaria-no-brasil>. Acesso em: 16 set. 2025.
- [8] BRASIL. Agência Gov. Brasil reduz 26% dos casos de malária no primeiro trimestre de 2025. Brasília, DF: Agência Gov, 25 abr. 2025. Disponível em: <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202504/brasil-reduz-26-dos-casos-de-malaria-no-primeiro-trimestre-de-2025>. Acesso em: 16 set. 2025.
- [9] RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP. Efficacy and safety of RTS,S/AS01E malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*, v. 386, n. 9988, p. 31-45, 2015. doi:10.1016/S0140-6736(15)60721-8.

- [10] DATOO, M. S.; DICKO, A.; TINTO, H. et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 403, n. 10426, p. 533-544, 2024. doi:10.1016/S0140-6736(23)02511-4.
- [11] SAMUELS, A. M.; WINSKILL, P.; GHANI, A. C. et al. Efficacy of RTS,S/AS01E malaria vaccine administered according to different schedules in children 5-17 months of age in Ghana and Kenya: a randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 22, n. 9, p. 1312-1323, 2022. doi:10.1016/S1473-3099(22)00273-0.
- [12] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO prequalifies the RTS,S malaria vaccine. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/05-07-2022-who-recommends-the-first-malaria-vaccine>. Acesso em: 16 set. 2025.
- [13] HANBOONKUNUPAKARN, B.; WHITE, N. J.; RICHMOND, P. et al. A randomised trial of malaria vaccine R21/Matrix-M™ with seasonal malaria chemoprevention in African children. *npj Vaccines*, v. 9, n. 120, 2024. doi:10.1038/s41541-024-00920-1.
- [14] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO prequalifies the R21 anti-malaria vaccine. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/21-12-2023-who-prequalifies-the-r21-anti-malaria-vaccine>. Acesso em: 16 set. 2025.
- [15] JONGO, S. A.; NYAKARUNGU, E.; BIDJIMI, G. O. et al. Multi-Dose Priming Regimens of PfSPZ Vaccine: Safety and Efficacy against Controlled Human Malaria Infection in Equatoguinean Adults. *npj Vaccines*, v. 7, n. 1, art. 73, 2022. doi:10.1038/s41541-022-00510-7.
- [16] SILK, S. E.; KALINGA, W. F.; SALKELD, J. et al. Blood-stage malaria vaccine candidate RH5.1/Matrix-M in healthy Tanzanian adults and children: phase 1b trial. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 24, n. 10, p. 1105-1117, 2024. doi:10.1016/S1473-3099(24)00312-8.
- [17] NATAMA, H. M.; HALADOGO, B.; KABORÉ, Y. et al. Safety and efficacy of the blood-stage malaria vaccine RH5.1/Matrix-M in Burkina Faso: interim results of a phase 2b trial in children. *The Lancet Infectious Diseases*, 2025 (ahead of print). doi:10.1016/S1473-3099(24)00752-7.
- [18] THRIEMER, K.; COMMONS, R. J.; HUMPHREYS, G. S. et al. Towards the elimination of *Plasmodium vivax* malaria: a review of the current evidence. *PLoS Medicine*, v. 18, n. 4, e1003494, 2021. doi:10.1371/journal.pmed.1003494.
- [19] ENG, V.; SOVANNAROTH, S.; KHIM, N. et al. 14 days of high-dose versus low-dose primaquine for preventing *Plasmodium vivax* recurrence: a randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 25, n. 8, p. 896-905, 2025. doi:10.1016/S1473-3099(25)00033-7.

- [20] SCHÄFER, C.; FRAHM, N.; LALLE, M. et al. Partial protection against *P. vivax* infection diminishes hypnozoite burden and blood-stage relapses. *Cell Host & Microbe*, v. 29, n. 5, p. 768-778.e4, 2021. doi:10.1016/j.chom.2021.03.019.
- [21] SINGER, M.; GARSON, S. A.; DVORIN, J. D. The *Plasmodium* circumsporozoite protein. *Current Opinion in Microbiology*, v. 82, art. 102515, 2024. doi:10.1016/j.mib.2024.102515.
- [22] SOUSA, T. N.; TARAZONA-SANTOS, E. M.; WILSON, D. et al. The Duffy binding protein as a key target for a *Plasmodium vivax* vaccine: lessons learned from the Brazilian Amazon. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 109, n. 5, p. 608-617, 2014. doi:10.1590/0074-0276140041.
- [23] HOU, M. M.; BARRETT, J. R.; THEMISTOCLEOUS, Y. et al. Vaccination with *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein inhibits parasite growth during CHMI. *Science Translational Medicine*, v. 15, n. 704, eadf1782, 2023. doi:10.1126/scitranslmed.adf1782.
- [24] MARTINEZ, F. J.; TORRES, M.; LOPEZ-PEREZ, M. et al. Immunogenicity of a *Plasmodium vivax* vaccine based on the Duffy binding protein. *Scientific Reports*, v. 13, art. 12718, 2023. doi:10.1038/s41598-023-40043-6.
- [25] CHEN, E.; SALINAS, N. D.; HUANG, Y. et al. Broadly neutralizing epitopes in the *Plasmodium vivax* Duffy Binding Protein inhibit erythrocyte invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 113, n. 22, p. 6277-6282, 2016. doi:10.1073/pnas.1600488113.
- [26] DE, S. L.; SINGH, S. K. Progress towards the development of a *P. vivax* vaccine. *Expert Review of Vaccines*, v. 20, n. 2, p. 215-227, 2021. doi:10.1080/14760584.2021.1874922.
- [27] U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. ClinicalTrials.gov. Safety, Immunogenicity and Efficacy of the Blood-stage Malaria Vaccine PvDBPII-Matrix-M™ (VAC079). Identifier NCT04201431. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201431>. Acesso em: 18 set. 2025.
- [28] MAHIDOL UNIVERSITY / MIST Programme. A Safety, Immunogenicity and Efficacy Study of PvRII/Matrix-M in Healthy Thai Adults Living in Thailand (MIST3). ClinicalTrials.gov Identifier NCT05380388. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05380388>. Acesso em: 18 set. 2025.
- [29] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Malaria vaccine: WHO position paper – May 2024. *Weekly Epidemiological Record*, v. 99, n. 19, p. 225–248, 10 May 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9919-225-248>. Acesso em: 16 set. 2025.
- [30] MARTÍNEZ, F. J.; GUILLOTTE-BLISNICK, M.; HUON, C.; et al. PvDBPII elicits multiple antibody-mediated mechanisms that limit *Plasmodium vivax* blood-stage growth. *npj Vaccines*, v. 9, 2024. doi:10.1038/s41541-023-00796-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00796-7>. Acesso em: 18 set. 2025.

- [31] SAGARA, I.; HEALY, S. A.; ZHU, D.; et al. Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel®, a transmission-blocking vaccine against *Plasmodium falciparum*: a randomized, double-blind, comparator-controlled, dose-escalation study in Malian adults. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 18, n. 9, p. 972–982, 2018. doi:10.1016/S1473-3099(18)30344-X. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6287938/>. Acesso em: 18 set. 2025.
- [32] TALAAT, K. R.; ELLIS, R. D.; HURD, J.; et al. Safety and Immunogenicity of Pfs25-EPA/Alhydrogel®, a Transmission Blocking Vaccine against *Plasmodium falciparum*: An Open-Label Study in Malaria-Naïve Adults. *PLOS ONE*, v. 11, n. 10, e0163144, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0163144. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163144>. Acesso em: 18 set. 2025.
- [33] MORDMÜLLER, B.; HERRERA, R.; SORGHU, H.; et al. First-in-human, randomized, double-blind clinical trial of differentially adjuvanted PAMVAC, a vaccine candidate to prevent pregnancy-associated malaria. *Clinical Infectious Diseases*, v. 69, n. 9, p. 1509–1516, 2019. doi:10.1093/cid/ciy1140. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629148/>. Acesso em: 18 set. 2025.
- [34] SIRIMA, S. B.; DABIRÉ, R.; ROUGEMONT, M.; et al. PRIMVAC vaccine adjuvanted with Alhydrogel or GLA-SE to prevent placental malaria: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 5, p. 585–597, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(19)30739-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032566/>. Acesso em: 18 set. 2025.
- [35] GARCIA, K. K. S.; SOREMEKUN, S.; ABRAHÃO, A. A.; et al. Is Brazil reaching malaria elimination? A time series analysis of malaria cases from 2011 to 2023. *PLOS Global Public Health*, 2024;4(1):e0002845. doi:10.1371/journal.pgph.0002845.
- [37] SANTOS, S. E. B. et al. Polimorfismos do sistema Duffy em populações brasileiras. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2005. doi:10.1590/S1516-84842005000200011.
- [38] RIBEIRO, I. H. et al. Frequência do fenótipo Duffy em doadores no Estado de São Paulo. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* (SciELO).
- [39] COSTA, G. L. et al. Sistema Duffy em populações da Amazônia. *Rev. Pan-Amaz. Saúde*, 2010 (SciELO/IEC).
- [40] WHO. WHO review of malaria vaccine clinical development (Global Observatory on Health R&D). (Página institucional).
- [41] Agência Brasil. Falta de diagnóstico é obstáculo para eliminação da malária no Brasil. Abr 2025.
- [42] ClinicalTrials.gov. NCT01816113. (Histórico do estudo; consulta ao registro).
- [43] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Malaria vaccines: preferred product characteristics and clinical development considerations. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057463>.

[44] YOSHIDA, N.; NUSSENZWEIG, R. S.; POTOENJAK, P.; NUSSENZWEIG, V.; AIKAWA, M. Hybridoma produces protective antibodies directed against the sporozoite stage of malaria parasite. *Science*, Washington, DC, v. 207, n. 4426, p. 71–73, 1980. DOI: 10.1126/science.6985745.

Glossário:

Termo	Definição
ACD	Active Case Detection (Busca Ativa de Casos): vigilância ativa (p.ex., visitas/contatos periódicos, PCR seriada) para detectar infecções/episódios.
Aderência epidemiológica	(quando o perfil epidemiológico da doença não corresponde ao alvo da vacina). Ex. Vacinas atualmente licenciadas para <i>Plasmodium falciparum</i> , não aplicadas no Brasil, em razão da maior prevalência do <i>Plasmodium vivax</i> .
Aderência programática	Significa que a vacina não se ajusta facilmente à estrutura, às prioridades e aos recursos do sistema de saúde local.
AEFI / ESAVI	Evento de saúde ocorrido após vacinação, sem inferir causalidade automaticamente (Adverse Event Following Immunization / Evento Supostamente Atribuível à Vacinação ou Imunização).
Alocação Oculta (Allocation Concealment)	Procedimento para impedir que a sequência de randomização seja conhecida antes da inclusão do participante.
AMA1	Antígeno apical de merozoíto 1; alvo de vacinas de fase sanguínea contra malária.
AS01	Sistema adjuvante lipossomal com MPL e QS-21 (GSK); usado na RTS,S/AS01.
Cadeia de Frio	Procedimentos/equipamentos para conservar vacinas na faixa de temperatura especificada.
Carga parasitária	Densidade de parasitos por μL (ou Ct em qPCR) como readout contínuo.
Caso clínico (definição de caso)	Sintomas compatíveis + confirmação laboratorial (microscopia/PCR) acima do limiar pré-especificado.
CHIM / HCT	Modelo/ensaio com exposição controlada ao patógeno sob rigor ético e clínico (Controlled Human Infection Model / Human Challenge Trial).
CHMI	Variante de HCT específica para malária (Controlled Human Malaria Infection).
CONSORT	Diretrizes para relato de ensaios clínicos randomizados, padronizando itens mínimos de transparência.
Correlato de Proteção	Medida imune associada causalmente à proteção clínica; quando não comprovada, chama-se sub-rogado de proteção.
CRF	Formulário do ensaio que captura dados clínicos e laboratoriais de cada participante, conforme o protocolo (Case Report Form).
CSP	Circumsporozoite Protein; antígeno de esporozoíto alvo das vacinas RTS,S e R21.
CTCAE	Escala padronizada para gradação de eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events).
Cura Radical	Tratamento para eliminar hipnozoítos de <i>P. vivax</i> (ex.: primaquina/tafenoquina), prevenindo recaídas.
DARC / Fy	Receptor de Duffy em eritrócitos/reticulócitos; necessário à invasão por <i>P. vivax</i> mediada por PvDBP.
DBP / PvDBPII (PvRII)	Proteína de ligação de Duffy de <i>P. vivax</i> ; o domínio II (RII) é alvo vacinal para bloquear invasão de reticulócitos.
Desfecho / Endpoint	Medida primária ou secundária para avaliar eficácia/segurança (ex.: tempo até primeiro episódio clínico).

Termo	Definição
DMFA / SMFA	Ensaio de alimentação por membrana para medir atividade bloqueadora de transmissão no mosquito (Direct/Standard Membrane Feeding Assay).
DSF	Mosquitos se alimentam diretamente do participante para avaliar infectividade (Direct Skin Feeding).
DSMB	Comitê independente que acompanha segurança e eficácia interina de ensaios (Data Safety Monitoring Board).
EBA-175	Antígeno de merozoíto de <i>P. falciparum</i> (ligante de glicoforina A); alvo de vacinas sanguíneas.
Eficácia vs. Efetividade	Eficácia: desempenho em condições de ensaio; Efetividade: desempenho em condições programáticas (mundo real).
Episódios recorrentes	Novos episódios após o primeiro; podem requerer modelagem específica.
ESI	Conjunto pré-definido de eventos relevantes de segurança a monitorar (Events of Special Interest).
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase; deficiência aumenta risco de hemólise com 8-aminoquinolinas.
Gametócito	Forma sexual do Plasmodium que infecta mosquitos e sustenta a transmissão.
GIA	Ensaio in vitro que mede a capacidade de anticorpos de inibir crescimento de parasitos sanguíneos (Growth Inhibition Assay).
Heterogeneidade de Transmissão	Variação espacial/temporal da intensidade de transmissão (sazonalidade, focos, micro-heterogeneidade).
Hipnozoíto	Forma dormente hepática de <i>P. vivax</i> que pode reativar e causar recaídas.
IC / IC95%	Intervalo de confiança; faixa de incerteza ao redor de uma estimativa (ex.: razão de risco).
ICH-GCP	Diretrizes internacionais de Boas Práticas Clínicas para condução de ensaios.
IRS / ITN	Borrifação intradomiciliar residual / mosquiteiros impregnados com inseticida (Indoor Residual Spraying / Insecticide-Treated Nets).
Limiar Parasitológico	Densidade mínima (microscopia/PCR) para definir caso clínico no ensaio.
MAPS	Plataforma que organiza múltiplos antígenos em uma única construção (Multiple Antigen Presenting System).
Matrix-M	Adjuvante saponínico em nanopartículas (Novavax) usado, por ex., em R21 e candidatos RH5/PvDBPII.
MISP / MIST	Programas/estudos voltados à imunologia e testes clínicos de malária (Malaria Immunology & Pathogenesis / Malaria Immunology Studies in Thailand).
MSP	Família de antígenos de superfície de merozoíto; alvos de vacinas sanguíneas (Merozoite Surface Proteins).
Não-Inferioridade	Desenho que testa se a intervenção não é pior que o controle por uma margem pré-especificada.
NITAG	Comitê Assessor Nacional de Imunizações; recomenda políticas de uso de vacinas em países.
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCD	<i>Passive Case Detection</i> (Busca Passiva de Casos): detecção baseada na procura espontânea de serviços de saúde por indivíduos sintomáticos.

Termo	Definição
PCR / qPCR	Reação em cadeia da polimerase (convencional/quantitativa) para detecção e quantificação de parasitos.
Pf / Pv	<i>P. falciparum</i> / <i>P. vivax</i> .
PfSPZ	Vacinas de esporozoítos atenuados de <i>P. falciparum</i> (plataforma Sanaria).
Plataforma Vacinal	Tecnologia base (mRNA, VLP, vetor viral, proteína recombinante) usada para apresentar antígeno(s).
POP	(Procedimento Operacional Padrão) Documento que padroniza etapas e responsabilidades de um processo.
PPC	<i>Preferred Product Characteristics</i> : características de produto preferidas definidas pela OMS para orientar P&D e avaliação clínica de vacinas.
PPC (WHO Preferred Product Characteristics)	Atributos desejáveis que orientam P&D e avaliação clínica de vacinas alvo.
PQ da OMS / Pré-qualificação	Avaliação da OMS de qualidade, segurança e eficácia para compras internacionais.
PvCSP	Proteína Circumsporozoíta de <i>P. vivax</i> (alvo de vacinas pré-eritrocíticas).
PvDBP	Proteína de Ligação à Duffy de <i>P. vivax</i> (alvo relacionado à invasão de reticulócitos; vacinas de estágio sanguíneo/pré-eritrocítico).
Pvs25	Antígeno sexual de <i>P. vivax</i> expresso em estágios no mosquito; alvo clássico de vacinas bloqueadoras de transmissão.
R21/Matrix-M	Vacina pré-eritrocítica de <i>P. falciparum</i> alvo CSP, licenciada e recomendada pela OMS em 2023.
Randomização	Alocação aleatória de participantes aos braços do estudo para reduzir vieses.
Readouts	Leituras de resultado pré-definidas (ex.: título de anticorpos, tempo até evento, PCR); medidas operacionais de resposta.
Reticulotropismo	Preferência de <i>P. vivax</i> por reticulócitos, resultando em parasitemias tipicamente mais baixas.
RH5	Antígeno essencial de invasão eritrocitária de <i>P. falciparum</i> ; alvo de vacinas sanguíneas.
Risco Dirigido por Eventos	Planejamento por número de eventos (e não por tempo) para análises interinas ou término.
Roteiro CONSORT (Fluxo)	Diagrama de triagem, elegibilidade, randomização, seguimento e análise dos participantes.
RT-PCR	PCR com transcrição reversa, usada quando a detecção do alvo requer etapa de RNA.
RTS,S/AS01	Primeira vacina contra malária licenciada (CSP de <i>P. falciparum</i>), recomendada pela OMS desde 2021.
SAE / EASG	Evento que causa morte, risco de vida, hospitalização, incapacidade ou anomalia congênita (Serious Adverse Event / Evento Adverso Grave).
SAGE/OMS	Strategic Advisory Group of Experts; comitê que emite recomendações globais de uso de vacinas.
SMC	<i>Seasonal Malaria Chemoprevention</i> (Quimioprevenção Sazonal da Malária): administração de antimaláricos durante a estação de transmissão para prevenir doença.

Termo	Definição
SMQ / EIM	Conjuntos padronizados para rastrear categorias de segurança; EIM são eventos de segurança relacionados ao sistema imune (Standardized MedDRA Queries / Eventos Imunomediados).
SSM	<i>Sexual/Sporogonic/Mosquito</i> : alvos nas fases sexuais e esporogônicas do parasito ou no próprio mosquito.
SSM-VIMT	<i>Sexual/Sporogonic/Mosquito – Vaccines that Interrupt Malaria Transmission</i> : vacinas que visam fases sexuais/esporogônicas do parasito ou alvos do mosquito, com objetivo de bloquear a transmissão.
Substituto de Desfecho (Surrogate Endpoint)	Biomarcador/medida laboratorial usada no lugar de desfecho clínico quando validada.
Tafenoquina	8-aminoquinolina de dose única para cura radical de <i>P. vivax</i> ; requer teste quantitativo de G6PD.
TEAE	Evento adverso que surge ou piora após início da intervenção (Treatment-Emergent Adverse Event).
Tempo até evento	Intervalo até o primeiro episódio clínico após a randomização.
TPP / PDP	Documento que define características desejadas de um produto em desenvolvimento (Target Product Profile / Perfil de Produto Alvo).
Transmissibilidade	Medidas funcionais (SMFA/DMFA) e indicadores populacionais.
VIMT	<i>Vaccines that Interrupt Malaria Transmission</i> : vacinas que interrompem a transmissão da malária.
VLP	Partícula semelhante a vírus, sem material genético, usada como plataforma de antígeno (Virus-Like Particle).
VOC / VOI	Termos comuns em viroses; por analogia, usados para diversidade antigênica relevante (Variant of Concern/Interest).
WHO Programmatic Suitability (PSPQ)	Avaliação da OMS sobre adequação programática de uma vacina para uso em larga escala.
xMFA (SMFA/DMFA)	Ver entradas SMFA e DMFA; o sufixo “x” indica variações metodológicas.
Zonas de Transmissão / Sazonalidade	Classificação de áreas por intensidade/estabilidade da transmissão e variação sazonal.