

ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, et al. **Vacinação sazonal contra a malária, com ou sem a quimioprevenção sazonal da malária.** *N Engl J Med.* 2021;385(11):1005-1017.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026330>

Resumo do Estudo

Este estudo controlado, aleatorizado e duplo-cego comparou a eficácia da vacinação com a vacina RTS,S/AS01E com a da quimioprevenção para prevenção da malária clínica em crianças pequenas, verificando se uma combinação da vacina RTS,S/AS01E com a quimioterapia era superior a qualquer das intervenções por si só.

Enquadramento do Estudo

- Distritos seleccionados em Burkina Faso e Mali com grande prevalência de malária por *Plasmodium falciparum* em crianças de idade escolar.

Métodos

- Eram elegíveis para participar no estudo crianças dos 5 aos 17 meses de idade. Excluíram-se crianças que tivessem uma doença imunodeficiente ou outra doença subjacente grave, estivessem a fazer tratamento de imunossupressão, tivessem sido vacinadas anteriormente contra a malária ou tivessem um historial de reacções adversas à sulfadoxina/pirimetamina ou à amodiaquina.
- Todos os agregados familiares nas áreas do estudo com crianças que se tornassem elegíveis a 1 de Abril de 2017 foram contabilizados de Fevereiro a Março de 2017.
- As crianças registadas foram distribuídas aleatoriamente (1:1:1) entre grupos de tratamento de quimioprevenção (grupo de quimioprevenção por si só), tratamento com a vacina RTS,S/AS01E (grupo de vacina por si só) ou tratamento de quimioprevenção mais a RTS,S/AS01E (grupo de combinação).
- Por altura da sua inscrição, cada participante recebeu também uma rede mosquiteira tratada com um insecticida de longa duração (RMTILD).
- As crianças do grupo da vacina por si só e as do grupo de combinação receberam três doses de RTS,S/AS01E em Abril, Maio e Junho de 2017, e depois a quarta e a quinta doses em Junho de 2018 e Junho de 2019; as crianças do grupo de quimioprevenção por si só receberam três doses de vacina antirrábica inactivada (Rabipur) em 2017 e uma dose de vacina contra a hepatite A (Havrix) em 2018 e 2019.

- As crianças do grupo de quimioprevenção por si só e as do grupo de combinação receberam quatro ciclos de sulfadoxina-pirimetamina e amodiaquina todos os anos, a intervalos mensais; as crianças do grupo de vacina por si só receberam placebos de acordo com o mesmo calendário.
- A dosagem de quimioprevenção para as crianças de ≥ 12 meses de idade foi 500 mg de sulfadoxina, 25 mg de pirimetamina e 150 mg de amodiaquina no 1º dia, mais 150 mg de amodiaquina no 2º e 3º dias; os bebés de < 12 meses receberam metade da dose de cada medicamento, de acordo com o mesmo programa.
- A administração de cada dose de medicamento do estudo foi observada directamente pela equipa do estudo.
- O resultado primário foi malária clínica sem complicações, definida como temperatura de $\geq 37,5^\circ\text{C}$ registada ou um historial de febre nas 48 horas anteriores e parasitemia de *P. falciparum* (densidade parasitária de $\geq 5000/\text{mm}^3$) em crianças presentes num dos centros de saúde do estudo.
- Os resultados secundários pré-especificados incluíram a hospitalização com malária, morte causada pela malária e parasitemia ou anemia de malária no fim da estação de transmissão da malária.
- As crianças com casos suspeitos de malária foram examinadas por meio de um teste de diagnóstico rápido. As crianças com resultados positivos foram tratadas com artemeter-lumefantrina, obtendo-se um esfregaço de sangue para um exame microscópico subsequente.
- Todas as semanas 24 crianças eram seleccionadas ao acaso em cada país, visitando-se as mesmas ao domicílio (8 crianças em cada grupo de tratamento) e obtinha-se um esfregaço de sangue. Também se avaliaram as crianças durante um estudo transversal realizado 1 mês depois do último ciclo de quimioprevenção, no fim de cada estação de transmissão da malária, para medir o nível de hemoglobina e obter um esfregaço de sangue.
- No fim das estações de transmissão de 2018 e 2019, seleccionaram-se aleatoriamente 200 crianças de idade escolar, de 6 a 12 anos de idade (idade demasiado avançada para tratamento de quimioprevenção), de boa saúde e a residir nas áreas do estudo, fazendo-se análises microscópicas à malária nas crianças.
- A análise principal foi realizada na população de intenção de tratamento modificada, a qual incluía todas as crianças registadas que tivessem recebido ou a primeira dose da vacina do estudo ou placebo em Abril de 2017, definindo-se a margem de não-inferioridade pré-especificada a 1,20.

População do Estudo e seu Acompanhamento

- Entre Abril e Maio de 2017, 5920 crianças ao todo receberam ou a primeira dose da vacina do estudo ou placebo; 1965 no grupo de quimioprevenção por si só, 1988 no grupo de vacina por si só e 1967 no grupo de combinação.
- A 31 de Março de 2020, 87,3% do grupo de quimioprevenção por si só, 87,2% do grupo de vacina por si só e 88,5% do grupo de combinação tinham finalizado o acompanhamento.

- Verificou-se um bom equilíbrio entre os grupos em termos das características de base e da utilização de redes mosquiteiras tratadas com insecticida. 51,8% do número total de participantes eram do sexo masculino e 80,2% declararam ter utilizado redes mosquiteiras na noite anterior ao censo de 2017.
- No primeiro ano do estudo, 93,4% das crianças receberam as três doses da vacina; das crianças que ainda estavam a ser acompanhadas, 95,1% receberam uma dose de reforço no 2.º ano e 94,7% receberam uma dose de reforço no 3.º ano.
- 82,8% das crianças vieram à consulta de quimioprevenção no 1.º ano, 84,1% no 2.º ano e 87,7% no 3.º ano.

Resultado Primário de Eficácia

- Registaram-se nos participantes 3825 ocorrências de malária clínica.
- A incidência de malária clínica foi de 278,2 ocorrências por 1000 pessoas-ano em risco no grupo de vacina por si só e 304,8 ocorrências por 1000 pessoas-ano no grupo de quimioprevenção por si só (relação de risco de 0,92; intervalo de confiança (IC) a 99%, 0,82 a 1,04), o que satisfaz os critérios de não-inferioridade previamente especificados.
- A incidência de malária clínica no grupo de combinação foi de 113 ocorrências por 1000 pessoas-ano em risco, indicando uma eficácia de protecção de 62,8% (95% IC 58,4 a 66,8) em comparação com o grupo de quimioprevenção por si só e uma eficácia de 59,6% (95% IC 54,7 a 64,0) em comparação com o grupo de vacina por si só.

Resultados Secundários de Eficácia

- Em comparação com a quimioprevenção por si só ou a vacina por si só, a intervenção combinada proporcionou um nível elevado de protecção contra a hospitalização com malária, hospitalização com casos graves de malária, anemia palúdica grave e morte causada por malária.
- O nível de eficácia protectora da combinação, quando comparado com a da quimioprevenção por si só, foi de 70,5% (95% IC 41,9-85,0) em comparação com a hospitalização com malária grave, 67,9% (95% IC 34,1-84,3) em comparação com anemia grave e 72,9% (95% IC 2,91- 92,4) em comparação com casos de morte causada pela malária. A eficácia protectora da combinação, quando comparada com a da vacina por si só em termos destes resultados, foi de 70,6% (95% IC 42,3-85,0), 60,6% (95% IC 18,3-81,0) e 75,3% (95% IC 12,5-93,0), respectivamente.
- A prevalência da parasitemia da malária em investigações semanais foi consistentemente cerca de 50% mais baixa no grupo combinado do que nos grupos de quimioprevenção ou vacina por si próprias.
- Ao fim de cada estação de transmissão de malária, a prevalência de parasitemia e anemia de *P. falciparum* (nível de hemoglobina, <7 g por decilitro) era mais reduzida no grupo de combinação do que em qualquer dos outros dois grupos.

Resultados de Segurança

- Cinco crianças sofreram convulsões febris, sendo todas tratadas com RTS,S/AS01_E, no dia seguinte ao da vacinação.
- Três destes eventos ocorreram na sequência de uma dose primária da vacina, e duas ocorreram depois de uma dose de reforço. Todas estas crianças recuperaram e não tiveram sequelas.
- Não ocorreram quaisquer outros eventos adversos que se considerassem relacionados com a vacinação.

Análise Crítica

Este estudo controlado, aleatorizado e duplo-cego estabeleceu que a vacinação sazonal com a vacina RTS,S/AS01_E contra a malária era não inferior a quatro ciclos de quimioprevenção para proteger as crianças pequenas contra a malária clínica sem complicações durante um período de três anos. Além disso, uma combinação da RTS,S/AS01_E com a quimioprevenção demonstrou ser superior a qualquer das intervenções por si só em termos de uma redução da incidência de malária clínica não complicada, hospitalizações com casos graves de malária e mortes causadas pela malária. Não se identificaram grandes problemas de segurança relacionados com a vacina.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes aspectos:

- A intervenção em combinação demonstrou uma eficácia considerável em cada um dos anos do estudo, porém registou-se evidência de que a eficácia foi mais elevada no primeiro ano do estudo do que nos dois anos subsequentes.
- A quimioprevenção por si só conferiu mais protecção do que a RTS,S/AS01_E por si só durante os quatro meses em que foi administrada, mas a RTS,S/AS01_E por si só conferiu protecção fora deste período, não sendo portanto inferior durante todo o ano.
- As crianças com condições de saúde graves, incluindo infecções de HIV, foram excluídas do estudo. Assim, estes resultados não podem pronunciar-se sobre a segurança e eficácia da vacina nestes grupos vulneráveis.
- Os resultados sugerem que os fármacos utilizados actualmente para a quimioprevenção (sulfadoxina-pirimetamina e amodiaquina) são eficazes nas áreas do estudo. No entanto, se a resistência a estes medicamentos aumentar sem que haja um regime de quimioprevenção alternativo disponível, pode ser que a eficácia relativa da vacinação sazonal com RTS,S/AS01_E aumente.
- A análise do resultado primário foi realizada por meio de uma abordagem modificada de intenção-de-tratar, e excluiu 14% dos participantes no grupo de vacina por si só e no de combinação, os quais não compareceram à primeira consulta. Isto pode ter resultado num desvio a favor da RTS,S/AS01_E, uma vez que não se aplicou uma restrição comparável ao grupo de quimioprevenção por si só. Contudo, obtiveram-se resultados semelhantes na análise por protocolo e nas análises de sensibilidade.

- O resultado principal da malária clínica foi estabelecido de forma passiva quando as crianças foram aos estabelecimentos de saúde do estudo, o qual omitiria os casos não tratados ou automedicados e os que obtiveram tratamento noutra centro.
- Para atenuar o efeito confuso da utilização de redes mosquiteiras tratadas com insecticidas de longa duração (RMTILD), deram-se redes a todos os participantes quando estes se registaram no estudo. Porém, os investigadores não mediram a utilização efectiva de RMTILD durante o período do estudo, e se a mesma foi diferente nos diferentes ramos do estudo, os resultados do mesmo podem ter sido distorcidos.

Implicações

Este estudo controlado, aleatorizado e duplo-cego, realizado em Burkina Faso e Mali, concluiu que a vacina RTS,S/AS01_E contra a malária é não-inferior à quimioprevenção sazonal em crianças pequenas, e que a combinação é superior a qualquer das intervenções individualmente. Estas conclusões sugerem que a combinação da quimioprevenção sazonal com a vacinação sazonal é uma abordagem promissora para prevenção da malária em contextos semelhantes, incluindo grandes áreas de África com malária sazonal, onde a doença é actualmente mal controlada. Estas constatações também corroboram a recente recomendação publicada pela Organização Mundial da Saúde, indicando que se deve utilizar amplamente a vacina antipalúdica RTS,S/AS01 nas crianças a viver na África Subsaariana e noutras regiões com níveis moderados a altos de transmissão da malária tipo *P. falciparum*.¹ É necessário disponibilizar orientações operacionais sobre a melhor forma de integrar esta vacina no programa de vacinação de cada país, dado que é necessário administrar pelo menos quatro doses, o que pode não estar de acordo com as visitas normais das crianças aos estabelecimentos de saúde.

A sinopse deste artigo foi escrita pela Dra. Cassia Wells, com contribuições do Dr. Bereket Alemayehu. Comunique as suas impressões sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club, enviando para tal um email para caw2208@columbia.edu.

Referências

- 1) Organização Mundial da Saúde; A OMS recomenda uma vacina inovadora contra a malária para as crianças em risco; News Release, 6 de Outubro de 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>