



ANÁLISE ACERCA DA EFICÁCIA DAS VACINAS ANTIMALÁRICAS RTS,S/AS01 E RTS,S/AS02: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

¹ Thiago Moita Fernandes; ² Carlos Vinicius Fiuza Olivindo; ³ Gabriella da Nóbrega Alves Viana;
⁴ Vinicius Silva Alves; ⁵ Leonardo Henrique Araújo Silveira; ⁶ Aridênio Dayvid da Silva.

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará – UFC.

Área temática: Temas transversais

Modalidade: Comunicação Oral Online

E-mail do autor: thiagomoitafernandes@gmail.com.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A malária é uma doença de caráter global, considerada, pela OMS, uma ameaça à saúde de milhões de pessoas. As vacinas que visam o combate e a prevenção da doença ainda não possuem uma ampla distribuição, dada seus efeitos e aplicabilidade ainda não terem sido totalmente esclarecidos. **OBJETIVO:** Analisar de ensaios clínicos acerca da eficácia das vacinas antimaláricas RTS,S/AS01 e RTS,S/AS02, buscando preencher a lacuna de dados sobre o atual estágio de desenvolvimento das vacinas e suas repercussões. **MÉTODOS:** A estratégia de busca dos artigos utilizados nessa revisão integrativa consistiu na formação de chaves de pesquisa para as plataformas PUBMED e BVS. Foram encontrados 114 artigos, dos quais foram selecionados 22 após uma primeira análise. Desses, apenas 13 permaneceram após a leitura integral e foram organizados para posterior análise. **RESULTADOS:** Em um dos artigos analisados, verificou-se a eficácia da vacina RTS,S/AS01 com 3 doses após 18 meses da vacinação em pacientes de 6-12 semanas e de 5-17 meses de idade. O estudo relata uma eficácia de 27% no primeiro e de 46% no segundo. Em outro, avaliou-se a eficácia da vacina RTS,S/AS01 em esquemas de dose fracionada tardia, em adultos, após 3 meses da administração da última vacina. A eficácia dos esquemas de 3 doses variou entre 55-76%, enquanto o esquema de apenas 2 doses apresentou menor eficácia (29%). **DISCUSSÃO:** A importância da quantidade de doses mostrou-se um dos principais fatores no desenvolvimento de imunidade. Ademais, um intervalo maior entre primeira e terceira doses também foi relatado como fator de aumento da eficácia. **CONCLUSÃO:** A eficácia geral dos imunizantes foi significativa. Em suma, há suficientes motivos para a inserção da vacina antimalárica em regiões endêmicas da doença, principalmente devido à prevenção de suas complicações.

Palavras-chave: Malária; Vacinação; Vacinas Antimaláricas.

1 INTRODUÇÃO

A malária, especialmente a causada pela espécie *Plasmodium falciparum*, é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma ameaça à saúde de milhões de pessoas no mundo, principalmente em países tropicais e subdesenvolvidos, como a América do Sul, África Subariana e oeste da Ásia. Atualmente, a vacina antimalárica em estágio mais avançado de desenvolvimento é a RTS,S; que consiste na proteína circunsporozoíta de *P. falciparum* (CSP) da





fase pré-eritrocítica (Kester et. al., 2021). Esta vacina tem sido aprimorada com anticorpos e reagentes da vacina contra hepatite B e são estudadas, atualmente, duas versões principais: RTS,S/AS01 e RTS,S/AS02, ambas atuando na proteção contra a fase inicial da malária.

O presente estudo tem por finalidade entender, através da análise de ensaios clínicos, a eficácia das vacinas antimaláricas, em especial a respeito da vacina RTS,S, que tem grande potencial de ser amplamente distribuída. Tal análise é de suma importância dada a relevância do tema para a saúde mundial, reduzindo de forma direta a letalidade da malária.

2 MÉTODO

Esta é uma revisão integrativa acerca da eficácia das vacinas antimaláricas RTS,S/AS01 e RTS,S/AS02. A estratégia de busca dos artigos utilizados consistiu na formação de chaves de pesquisa para as plataformas PUBMED e BVS (Tabela 1).

PLATAFORMA	CHAVE	RESULTADOS
PUBMED	((("malaria"[MeSH Terms] OR "Plasmodium"[Title/Abstract] OR "Paludism"[Title/Abstract]) AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccinations"[Title/Abstract] OR "immunization*"[Title/Abstract]) AND "RTS,S"[Title/Abstract]) AND (clinicaltrial[Filter])	49 artigos
BVS	((mh:(malaria)) OR (plasmodium) OR (paludism)) AND ((mh:(vaccination)) OR (vaccinations) OR (immunization*)) AND (rts,s) AND (type_of_study:("clinical_trials"))	65 artigos

Tabela 1 - Chaves utilizadas para pesquisa dos artigos em suas respectivas plataformas e a quantidade encontrada.

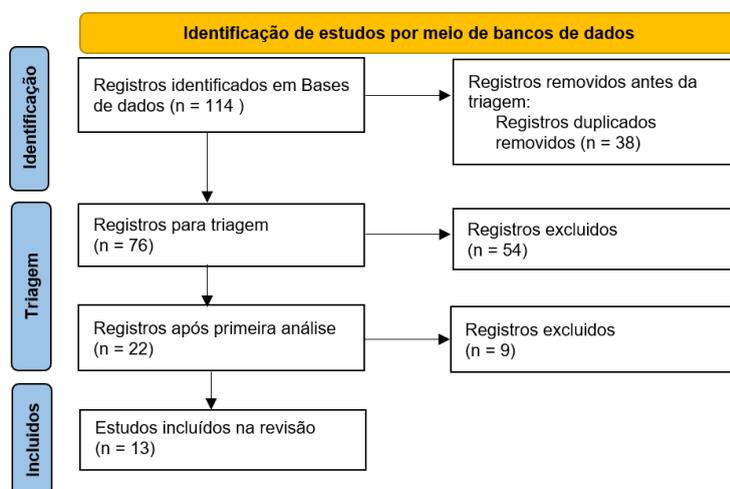


Figura 1 - Diagrama do processo de seleção dos artigos incluídos neste estudo. Modelo *Prisma statement*, adaptado.



Foram encontrados 114 artigos, dos quais foram selecionados 22 após uma primeira análise. Desses, apenas 13 permaneceram após a leitura integral. Foram utilizados os seguintes critérios: incluiu-se os ensaios clínicos que avaliaram a eficácia das vacinas antimaláricas RTS,S/AS01 e RTS,S/AS02 e excluiu-se os trabalhos não realizados com humanos, que avaliavam outros aspectos que não a eficácia, ou que estavam duplicados. O processo de seleção dos artigos ocorreu de forma simultânea, na plataforma *Rayyan*®, por dois indivíduos diferentes a fim de reduzir os potenciais vieses de seleção. Após a seleção, os artigos foram organizados para posterior análise e discussão.

3 RESULTADOS

Bojang (2001), ao realizar um ensaio clínico (n=306) acerca da vacina RTS,S/AS02; encontrou uma eficácia de 34% em indivíduos adultos que tomaram 3 doses. Foi administrada, um mês após o pico de transmissão no ano seguinte, uma quarta dose, e a sua eficácia foi de 47%. Kester (2008) administrou a vacina RTS,S/AS02 em 2 grupos de adultos diferentes e obteve diferentes eficácias: o grupo 1 (n=20) recebeu as doses da vacina em 0, 1 e 3 meses e obteve eficácia igual a 45%; já o grupo 2 (n=20) recebeu as doses em 0, 7 e 28 dias e obteve eficácia igual a 39%. Owusu-Agyei (2009) avaliou a eficácia (n=540), em crianças, de 2 tipos de vacina: a RTS,S/AS01E e a RTS,S/AS02D. Para uma boa eficácia da tipo "D" (67%) precisa-se da aplicação de uma terceira dose ao longo de 18 meses, enquanto a tipo "E" apresentou um efeito significativo (>50%) já na segunda. Aide (2010) avaliou a eficácia (n=214) da vacina RTS,S/AS02D em bebês africanos de 10-18 semanas de vida. Nos pacientes com primeiro/único episódio de febre e parasitemia, entre 3 e 9 meses de acompanhamento, a eficácia ficou em torno de 48.8%; já entre 3 e 14 meses, a eficácia foi de 33%. RTS,S Clinical Trials Partnership (2012) realizou um ensaio clínico (n=6537) com bebês de 6-12 semanas de idade com a vacina RTS,S/AS01; foram aplicadas 3 doses mensais e verificada a eficácia após um ano. Encontrou-se uma eficácia de 31,3%. Abdulla (2013) avaliou a eficácia (n=340), com 3 doses da vacina RTS,S/AS02; em crianças africanas. O estudo mostrou que a eficácia para pacientes submetidos a múltiplas infecções foi de 50.7% (após 12 meses) e 26,7% (após 18 meses); já os submetidos a uma única infecção, foi de 53.6% (após 12 meses) e 34,9% (após 18 meses).

RTS,S Clinical Trials Partnership (2014) verificou a eficácia da vacina RTS,S/AS01 com 3 doses após 18 meses da vacinação em pacientes de 6-12 semanas (n=6537) e de 5-17 meses



(n=8923) de idade. O estudo relata uma eficácia de 27% nos bebês e de 46% nas crianças. RTS,S Clinical Trials Partnership (2015) avaliou a eficácia da vacina RTS,S/AS01 com a utilização da dose de reforço e sem a mesma em bebês de 6-12 semanas (n=6537) e em crianças de 5-17 meses (n=8922). O primeiro grupo recebeu as doses em 0, 1, 2, e 20 meses (reforço) e o segundo grupo, 0, 1, 2 e no 20º mês recebeu placebo. Em relação a malária clínica, o primeiro grupo obteve eficácia igual a 25,9% em bebês e 36,3% em crianças e o segundo grupo obteve eficácia igual a 18,3% em bebês e 28,3% em crianças. Ockenhouse (2015) comparou (n=55) a eficácia entre as vacinas Ad35.CS.01 e RTS,S/AS01 em 2 grupos randomizados, em que um grupo recebe uma dose de Ad35.CS.01 e 2 doses da RTS,S (ARR); e o outro grupo, 3 doses da RTS,S/AS01 (RRR). Foi demonstrado que a eficácia do grupo ARR foi de 44%. Já a eficácia do grupo RRR foi de 52%.

Regules (2016) investigou a eficácia, em adultos, da vacina RTS,S/AS01 em dois grupos: o primeiro (n=16), vacinados com doses nos meses 0, 1 e 2; e o segundo (n=30), vacinados nos meses 0, 1 e 7, sendo a última dose fracionada ($\frac{1}{3}$). O primeiro grupo obteve eficácia, após 8 meses, igual a 62,5% e o segundo, 86,7%. Tinto (2019) investigou a eficácia da vacina RTS,S/AS01, em relação a malária severa, em crianças de 3-5 anos (n=1345) e de 5-7 anos (n=1739), acompanhadas durante 3 anos, quanto ao esquema de 3 ou 4 doses. Nas crianças mais novas, a eficácia do esquema de 3 e 4 doses foi, respectivamente, 37,6% e 32,1%; enquanto nas crianças mais velhas, a eficácia foi, respectivamente, 23,3% e 53,7%. Moon (2020) avaliou a eficácia (n=130) da vacina RTS,S/AS01 em esquemas de dose fracionada tardia, em adultos, após 3 meses da administração da última vacina. Dos 5 grupos descritos, quatro receberam 3 doses da vacina nos meses 0, 1 e 7, sendo a 2ª ou 3ª doses fracionadas ($\frac{1}{3}$), e um grupo recebeu 2 doses nos meses 0 e 7, sendo a 2ª dose também fracionada. A eficácia dos esquemas de 3 doses variou entre 55-76%, enquanto o esquema de apenas 2 doses apresentou menor eficácia, com 29%. Moon (2021) avaliou se a dose de reforço fracionada da vacina RTS,S/AS01 pode estender a proteção em pacientes previamente protegidos (P-Fx, n=25) em relação aos não protegidos (NP-Fx, n=24). Todos os participantes receberam uma dose de reforço fracionada ($\frac{1}{3}$) 12 meses após o seu esquema vacinal, e 3 semanas depois foram submetidos ao modelo a *Controlled human malaria infection* (CHMI). A eficácia no grupo P-Fx foi de 52%, enquanto no grupo NP-Fx, de 54%.

4 DISCUSSÃO





A importância da quantidade de doses para a continuidade do processo inflamatório se mostrou um dos principais fatores no desenvolvimento de imunidade. Esquemas vacinais a partir de 3 doses, além de demonstrarem maior eficácia geral, destacaram a maior importância da frequência sobre a quantidade em mL de vacina aplicada, de modo que variações entre esquemas com doses adultas e fracionadas impactaram pouco no desenvolvimento dos títulos de anticorpos.

Ademais, um intervalo maior, de 7 meses, entre primeira e terceira doses foi relatado como fator de aumento da eficácia, quando comparada a ensaios com diferenças de apenas um mês, apesar de não estar bem estabelecida a razão por trás do fenômeno. Em outros estudos, uma quarta dose mostrou-se como potencializadora da resposta em mais de 7 meses após a primeira dose.

5 CONCLUSÃO

A eficácia geral dos imunizantes, embora não tenha sido alta em alguns dos ensaios clínicos, foi significativa, tendo em vista que, em diversas regiões, a malária tem elevadas prevalência e incidência. Em suma, há suficientes motivos para a inserção da vacina em regiões endêmicas da doença, principalmente devido à prevenção de suas complicações. Sugere-se, entretanto, que novos estudos sejam executados de modo a produzir evidências científicas mais específicas e conclusivas.

REFERÊNCIAS

ABDULLA, S. et al. Randomized, controlled trial of the long term safety, immunogenicity and efficacy of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants living in a malaria-endemic region. **Malaria Journal**, v. 12, n. 1, 8 jan. 2013.

AIDE, P. et al. Safety, Immunogenicity and Duration of Protection of the RTS,S/AS02D Malaria Vaccine: One Year Follow-Up of a Randomized Controlled Phase I/IIb Trial. **PLoS ONE**, v. 5, n. 11, p. e13838, 4 nov. 2010.

BOJANG, K. A. et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against Plasmodium falciparum infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. **The Lancet**, v. 358, n. 9297, p. 1927–1934, dez. 2001.

KESTER, K. E. et al. Phase 2a trial of 0, 1, and 3 month and 0, 7, and 28 day immunization schedules of malaria vaccine RTS,S/AS02 in malaria-naïve adults at the Walter Reed Army Institute of Research. **Vaccine**, v. 26, n. 18, p. 2191–2202, 24 abr. 2008.





KESTER, Kent E. et al. Efficacy of Recombinant Circumsporozoite Protein Vaccine Regimens against Experimental Plasmodium falciparum Malaria. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 4, p. 640–647, 15 Feb 2001.

MOON, J. E. et al. A Phase IIa Controlled Human Malaria Infection and Immunogenicity Study of RTS,S/AS01E and RTS,S/AS01B Delayed Fractional Dose Regimens in Malaria-Naive Adults. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 10, p. 1681–1691, 20 jul. 2020.

MOON, J. E. et al. A phase IIa extension study evaluating the effect of booster vaccination with a fractional dose of RTS,S/AS01E in a controlled human malaria infection challenge. **Vaccine**, v. 39, n. 43, p. 6398–6406, out. 2021.

OCKENHOUSE, C. F. et al. Ad35.CS.01 - RTS,S/AS01 Heterologous Prime Boost Vaccine Efficacy against Sporozoite Challenge in Healthy Malaria-Naïve Adults. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 7, p. e0131571–e0131571, 6 jul. 2015.

OWUSU-AGYEI, S. et al. Randomized Controlled Trial of RTS,S/AS02D and RTS,S/AS01E Malaria Candidate Vaccines Given According to Different Schedules in Ghanaian Children. **PLoS ONE**, v. 4, n. 10, p. e7302, 2 out. 2009.

REGULES, J. A. et al. Fractional Third and Fourth Dose of RTS,S/AS01 Malaria Candidate Vaccine: A Phase 2a Controlled Human Malaria Parasite Infection and Immunogenicity Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 5, p. 762–771, 1 set. 2016.

REGULES, Jason A. et al. Fractional Third and Fourth Dose of RTS,S/AS01 Malaria Candidate Vaccine: A Phase 2a Controlled Human Malaria Parasite Infection and Immunogenicity Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 5, p. 762–771, 1 Set 2016.

RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP. A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Infants. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 24, p. 2284–2295, 13 dez. 2012.

THE RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 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, jul. 2015.

THE RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP. Efficacy and Safety of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine during 18 Months after Vaccination: A Phase 3 Randomized, Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 7, p. e1001685, 29 jul. 2014.

TINTO, H. et al. Long-term incidence of severe malaria following RTS,S/AS01 vaccination in children and infants in Africa: an open-label 3-year extension study of a phase 3 randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 8, p. 821–832, ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Malaria. Disponível em:
<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>>.

