

OS AVANÇOS DAS VACINAS CONTRA O CITOMEGALOVÍRUS

ADVANCES IN VACCINES AGAINST CYTOMEGALOVIRUS

AVANCES EN VACUNAS CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS

Thomas Erik Pissinatti Camponêz¹

Giovanna Gomes Vieira²

Carlos Eduardo Lopes Cruz³

Isabella Melo Fernandes⁴

Naara Cristina Vieira Teixeira⁵

Christianne Terra de Oliveira Azevedo⁶

RESUMO: Esse artigo buscou analisar os avanços recentes no desenvolvimento de vacinas contra o Citomegalovírus (CMV), com foco na imunogenicidade, eficácia e desafios na implementação dessas vacinas. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura científica, considerando diversos ensaios clínicos e estudos experimentais que investigaram diferentes formulações vacinais e suas respostas imunológicas. Os principais resultados indicam que várias estratégias estão sendo exploradas, incluindo vacinas de DNA, peptídicas e baseadas em vetores virais. Dentre as vacinas analisadas, a vacina mRNA-1647 se destacou como a mais promissora, apresentando forte resposta imune mediada por células T e anticorpos neutralizantes, além de um perfil de segurança adequado nos ensaios clínicos. A comparação com estudos anteriores evidenciou que, apesar dos avanços, ainda existem desafios relacionados à durabilidade da resposta imune e à necessidade de acompanhamento a longo prazo para avaliar sua eficácia na prevenção da infecção pelo CMV. Conclui-se que, embora a mRNA-1647 represente um avanço significativo, mais pesquisas são necessárias para validar sua eficácia em larga escala. Além disso, futuras investigações devem focar em estratégias que melhorem a imunogenicidade e reduzam a necessidade de múltiplas doses, facilitando sua aplicação clínica.

1357

Palavras-chave: Citomegalovírus. Vacinas. Eficácia.

¹Acadêmico de medicina do 8º período da Universidade de Vassouras.

²Acadêmica de medicina do 9º período da Universidade de Vassouras.

³Acadêmico de medicina do 8º período da Universidade de Vassouras.

⁴Acadêmica de medicina do 9º período da Universidade de Vassouras.

⁵Acadêmica de medicina do 8º período da Universidade de Vassouras

⁶Professora/Orientadora no curso de medicina da Universidade de Vassouras.

Graduação em medicina pela Fundação Técnico Educacional Souza Marques (1991). Pediatra neonatologista, com título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Mestre em Pesquisa Clínica pela Fundação Oswaldo Cruz. Pós-graduação em Cuidados Paliativos pelo Instituto Albert Einstein. Atualmente é tecnologista do departamento de neonatologia do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, diretora médica da UTI neonatal e pediátrica Pro-baby, professora assistente das disciplinas Saúde da Criança e Adolescente I e II da Universidade de Vassouras Faculdade de Medicina, professora responsável pela disciplina optativa de cuidados paliativos da Universidade de Vassouras, orientadora da Liga Acadêmica Interdisciplinar de Cuidados Paliativos da Universidade de Vassouras. Tem experiência na área de medicina com ênfase em pediatria e neonatologia.

ABSTRACT: This article aimed to analyze recent advances in the development of vaccines against Cytomegalovirus (CMV), focusing on immunogenicity, efficacy, and challenges in the implementation of these vaccines. To this end, a review of the scientific literature was carried out, considering several clinical trials and experimental studies that investigated different vaccine formulations and their immunological responses. The main results indicate that several strategies are being explored, including DNA, peptide, and viral vector-based vaccines. Among the vaccines analyzed, the mRNA-1647 vaccine stood out as the most promising, presenting a strong immune response mediated by T cells and neutralizing antibodies, in addition to an adequate safety profile in clinical trials. Comparison with previous studies showed that, despite the advances, there are still challenges related to the durability of the immune response and the need for long-term follow-up to evaluate its efficacy in preventing CMV infection. It is concluded that, although mRNA-1647 represents a significant advance, more research is needed to validate its efficacy on a large scale. Furthermore, future investigations should focus on strategies that improve immunogenicity and reduce the need for multiple doses, facilitating their clinical application.

Keywords: Cytomegalovirus. Vaccines. Efficacy.

RESUMEN: Este artículo buscó analizar los avances recientes en el desarrollo de vacunas contra el Citomegalovirus (CMV), centrándose en la inmunogenicidad, la eficacia y los desafíos en la implementación de estas vacunas. Para ello, se realizó una revisión de la literatura científica, considerando varios ensayos clínicos y estudios experimentales que investigaron diferentes formulaciones de vacunas y sus respuestas inmunológicas. Los resultados clave indican que se están explorando varias estrategias, incluidas vacunas basadas en ADN, péptidos y vectores virales. Entre las vacunas analizadas, la vacuna mRNA-1647 destacó como la más prometedora, al presentar una fuerte respuesta inmune mediada por células T y anticuerpos neutralizantes, además de un adecuado perfil de seguridad en ensayos clínicos. La comparación con estudios anteriores mostró que, a pesar de los avances, todavía existen desafíos relacionados con la durabilidad de la respuesta inmune y la necesidad de un seguimiento a largo plazo para evaluar su efectividad en la prevención de la infección por CMV. Se concluye que, si bien el ARNm-1647 representa un avance significativo, se necesita más investigación para validar su efectividad a gran escala. Además, las investigaciones futuras deberían centrarse en estrategias que mejoren la inmunogenicidad y reduzcan la necesidad de múltiples dosis, facilitando su aplicación clínica.

1358

Palavras chave: Citomegalovirus. Vacinas. Eficácia.

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas continuam a desafiar a saúde pública global, exigindo abordagens inovadoras para a mitigação de seus impactos. Entre os agentes mais intrigantes e complexos está o CMV, um membro da família Herpesviridae conhecido por sua alta prevalência e capacidade de causar infecção latente, mesmo em indivíduos imunocompetentes. Embora, em grande parte, o CMV permaneça assintomático em pessoas saudáveis, sua ameaça aumenta significativamente entre populações vulneráveis, como gestantes, recém-nascidos e receptores

de transplantes de órgãos. É nessa interseção de vulnerabilidade e impacto que o desenvolvimento de vacinas contra o CMV emerge como uma prioridade científica e social. (Rozhnova G et al; 2020).

Nos últimos anos, o avanço da ciência imunológica e biotecnológica tem impulsionado a criação de plataformas vacinais mais sofisticadas, baseadas em abordagens como RNA mensageiro (RNAm), vacinas de peptídeos, subunidades proteicas e vetores virais. Essas inovações trazem à tona uma gama de possibilidades que, há poucos anos, pareciam distantes. Especificamente, a tecnologia de RNAm, destacada pelo sucesso global das vacinas contra a COVID-19, catalisou novos paradigmas para o enfrentamento de infecções virais complexas, como o CMV. Contudo, o que diferencia o Citomegalovírus é sua complexa interação com o sistema imunológico humano, empregando uma diversidade de estratégias moleculares para evadir a detecção imune, o que torna sua imunização um dos desafios científicos (Li J et al; 2022).

Para além da tecnologia, a relevância de uma vacina eficaz contra o CMV se estende à esfera econômica e social. A infecção congênita por CMV é a principal causa viral de danos neurológicos em recém-nascidos, incluindo surdez e deficiências cognitivas, afetando de forma desproporcional famílias e sistemas de saúde em países de baixa e média renda (Rozhnova G et al; 2020). Do mesmo modo, em receptores de transplantes, a reativação do vírus permanece como um fator significativo de morbimortalidade, sobrecarregando recursos médicos e limitando opções terapêuticas. Assim, qualquer avanço que potencialize a prevenção eficaz contra o CMV transcende o campo biomédico, assumindo implicações de longo alcance para a saúde coletiva e a equidade global. (Baraniak I et al; 2018)

1359

Este artigo propõe explorar os avanços mais recentes no desenvolvimento de vacinas contra o CMV, destacando não apenas as plataformas tecnológicas envolvidas, mas também a trajetória de evolução desse campo de pesquisa. Adicionalmente, a análise abordará os desafios específicos apresentados pela imunidade antiviral ao CMV, bem como as perspectivas para sua implementação clínica e impacto global. Por meio dessa abordagem, busca-se fomentar uma compreensão sobre os esforços contemporâneos na imunização contra o CMV.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. Os dados foram coletados em bases de dados

virtuais. Para tal, utilizou-se o National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia utilizada para a busca de artigos foi realizada considerando "Cytomegalovirus" e "Vaccine", utilizando o operador booleano "AND". E as seguintes fases foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.

Foram selecionados para o estudo os artigos que são do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado ou estudos observacionais; artigos publicados nos últimos sete anos (2018-2025); no idioma inglês; e de acesso livre. Foram excluídos artigos duplicados e que se distanciaram do tema proposto relatando outra forma de prevenção diferente de vacinas.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores nas bases selecionadas foram encontrados 5.917 artigos. Sendo 3.498 do PubMed e 2.419 do BVS. Foram analisados os resultados e aplicados critérios de inclusão e exclusão, sendo selecionados 12 artigos do Pubmed e 14 artigos do BVS, conforme apresentado na Figura 1. Foram selecionados 26 artigos, dentre eles 14 ensaios clínicos, 10 ensaios clínicos controlados e 2 estudos observacionais (Tabela 1).

1360

A análise dos artigos evidencia avanços significativos no desenvolvimento de vacinas contra o CMV, com foco especial em imunizações baseadas em RNAm e vacinas de peptídeos. Os dados obtidos revelam que a vacina mRNA-1647, desenvolvida pela Moderna, surge como uma das mais promissoras, atualmente em fase III de testes clínicos.

Essa tecnologia demonstrou uma resposta imunogênica robusta, sendo capaz de estimular a produção de anticorpos neutralizantes contra glicoproteínas essenciais do CMV. Os ensaios clínicos indicam um perfil de segurança favorável e uma resposta imunológica sustentada ao longo do tempo.

Outro candidato em destaque é o CMVPepVax, uma vacina de peptídeos que mostrou potencial para reduzir a incidência de reativação do CMV em pacientes submetidos a transplantes hematopoéticos alogênicos. Os estudos indicam que a vacina induziu a expansão de células T CD8+ especializadas, com fenótipos de células de memória efetoras (TEM e TEMRA), as quais estão associadas à redução da viremia e do uso de antivirais nesses pacientes. Apesar dos avanços, alguns estudos destacam desafios na indução de respostas imunes duradouras.

Em um ensaio clínico randomizado, a vacina ASPO113, baseada em DNA, não conseguiu demonstrar eficácia significativa na redução da mortalidade e da doença de órgão-alvo por CMV em receptores de transplantes hematopoéticos. Isso evidencia a complexidade do CMV em evadir o sistema imunológico, tornando necessária a otimização de abordagens vacinais. Os estudos também apontam para a importância do desenvolvimento de vacinas que induzam não apenas imunidade humoral, mas também respostas celulares eficazes.

A análise das respostas imunológicas em diferentes ensaios destaca que vacinas capazes de estimular tanto células T CD4+ quanto CD8+ apresentam maior potencial para conferir proteção sustentada contra o CMV. Diante desses resultados, conclui-se que os maiores avanços estão sendo alcançados com plataformas baseadas em mRNA e peptídeos, com expectativas promissoras para a aprovação da mRNA-1647 como a primeira vacina eficaz contra o CMV. A continuidade dos estudos clínicos e o aperfeiçoamento das estratégias de imunização são essenciais para superar os desafios ainda existentes e garantir maior proteção a populações vulneráveis.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.

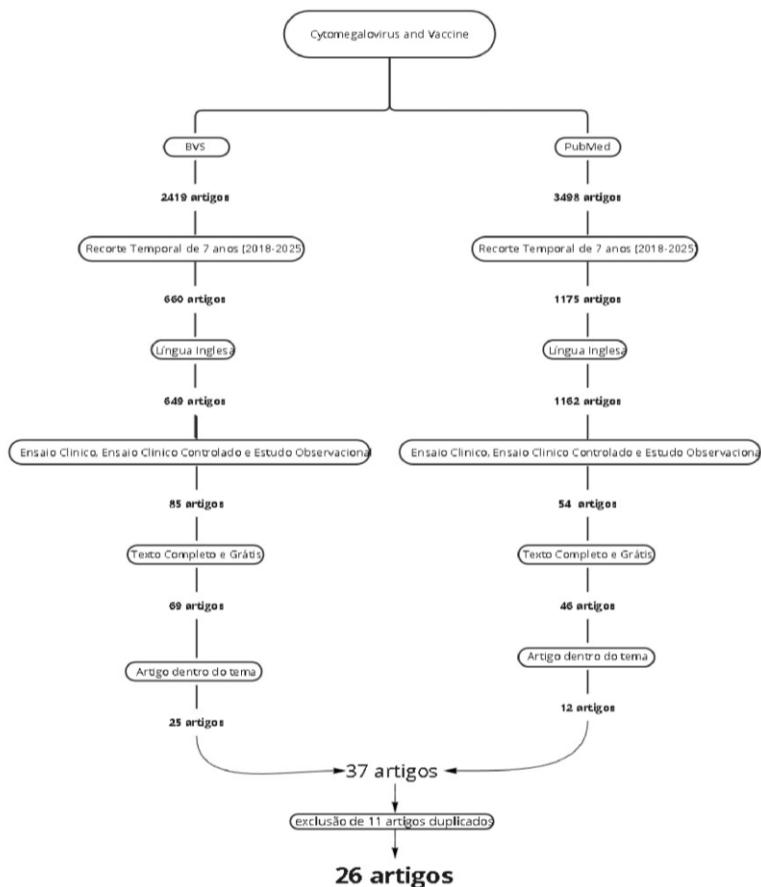


Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Principais Conclusões
Fierro C et al.	2024	Ensaio Clínico Controlado	A vacina mRNA-1647 demonstrou um perfil de segurança aceitável, sendo geralmente bem tolerada em adultos saudáveis, tanto soronegativos quanto soropositivos para CMV. Os eventos adversos foram leves a moderados, comumente limitados a reações no local da injeção e sintomas sistêmicos transitórios.
Wu K et al.	2024	Ensaio Clínico	O estudo demonstra que a vacina mRNA-1647 é capaz de induzir respostas imunológicas humorais e celulares significativas contra o CMV em adultos saudáveis, tanto em indivíduos previamente expostos quanto naqueles sem exposição prévia ao vírus. Esses achados apoiam o avanço da vacina para estudos clínicos de fase 2 e 3 para avaliar sua eficácia na prevenção da infecção por CMV.
Nakamura R et al.	2024	Ensaio Clínico	A vacina PepVax demonstrou ser segura e imunogênica em pacientes soropositivos para CMV submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. No entanto, o estudo não encontrou eficácia significativa da PepVax na redução da viremia ou doença por CMV. A ocorrência de reativação precoce do CMV antes da administração da segunda dose da vacina pode ter limitado a capacidade da PepVax de induzir uma resposta protetora eficaz.
Langley JM et al.	2024	Ensaio Clínico	Os resultados deste estudo de fase 1 indicam que a vacina VLP envelopada adjuvada com alumínio contra o CMV é segura e capaz de induzir respostas imunológicas promissoras em adultos saudáveis. Esses achados apoiam a continuidade do desenvolvimento clínico da vacina em estudos de fases posteriores para avaliar sua eficácia na prevenção da infecção por CMV.
Xintao HU et al.	2024	Ensaio Clínico	A vacina mRNA-1647 contra o citomegalovírus humano (HCMV) demonstrou ser altamente imunogênica, induzindo anticorpos neutralizantes e respostas imunológicas mediadas por funções efetoras do fragmento Fc. As respostas foram robustas tanto em indivíduos soronegativos quanto em soropositivos para HCMV e se mantiveram por até um ano após a terceira dose, indicando potencial de proteção duradoura. Esses achados reforçam a promessa da mRNA-1647 como uma candidata viável para a prevenção da infecção por HCMV, podendo ser uma alternativa eficaz

			às vacinas existentes.
Murata S et al.	2023	Ensaio Clínico Controlado	A vacina V160, uma candidata contra o citomegalovírus (CMV), demonstrou ser segura, bem tolerada e capaz de induzir uma resposta imunológica em homens japoneses saudáveis. Os efeitos adversos foram mínimos e a imunogenicidade observada sugere um potencial promissor para a prevenção do CMV. Esses resultados apoiam a continuidade do desenvolvimento clínico da V160 em estudos mais amplos para avaliar sua eficácia em diferentes populações.
Gomes AC et al.	2023	Ensaio Clínico	A resposta imunológica induzida pela vacina candidata gB/MF59 contra o citomegalovírus humano (HCMV). Identifica que a vacinação em indivíduos soronegativos para HCMV provoca uma resposta de anticorpos direcionada a uma região específica da glicoproteína B (gB), denominada domínio antigênico 6 (AD-6). Essa resposta foi observada em mais de 70% dos vacinados, mas em menos de 5% dos indivíduos infectados naturalmente.
Schwendinger M et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado	Os resultados deste estudo de fase 1 indicam que a vacina baseada em vetor LCMV não replicante é segura e capaz de induzir respostas imunológicas específicas contra o CMV. Esses achados apoiam a continuidade do desenvolvimento clínico da vacina em estudos de fases posteriores para avaliar sua eficácia na prevenção da infecção por CMV.
Li J et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado	Apesar das vacinas testadas terem induzido fortes respostas imunológicas, incluindo altos níveis de anticorpos neutralizantes e respostas robustas de células T, elas não impediram a infecção pelo citomegalovírus em macacos rhesus expostos ao vírus. Isso sugere que, caso o HCMV em humanos escape da imunidade induzida de forma semelhante ao observado no modelo animal, uma vacina eficaz contra o CMV precisará gerar uma resposta imune superior ou diferente daquelas obtidas com os imunizantes testados para prevenir a transmissão horizontal do vírus.

Rashidi A et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado	A vacina V160, uma vacina contra o citomegalovírus (CMV), demonstrou ser segura e bem tolerada em homens japoneses saudáveis, com efeitos adversos leves e transitórios. Além disso, a vacina induziu respostas imunológicas significativas, com aumento nos títulos de anticorpos específicos contra o CMV, sugerindo que ela tem potencial para proteção contra infecções futuras. Esses resultados indicam que a vacina V160 é uma candidata promissora para prevenção do CMV, com necessidade de mais estudos para confirmar sua eficácia em populações maiores.
Li L et al.	2021	Ensaio Clínico	A análise de anticorpos monoclonais isolados de células B de memória de participantes vacinados com V160, uma vacina contra citomegalovírus (HCMV). As principais conclusões incluem a identificação de anticorpos neutralizantes potentes contra subunidades do pentâmero UL, a predominância de anticorpos não-neutralizantes direcionados a gB e pp65 e a indução de uma resposta imunológica robusta. Os resultados fornecem insights importantes para o desenvolvimento de vacinas contra o HCMV.
Ljungman P et al.	2021	Ensaio Clínico Controlado	O estudo de fase 3 avaliou a vacina ASP0113 em receptores allo-HCT soropositivos para CMV. Não mostrou redução significativa na mortalidade geral ou na doença de órgão final (EOD) por CMV em 1 ano após o transplante. O grupo da vacina teve uma incidência maior de eventos adversos relacionados ao local da injeção. A resposta das células T ao pp65 foi maior no grupo placebo. O perfil de segurança foi semelhante em ambos os grupos. ASP0113 não atingiu seu desfecho primário de eficácia.
Cox KS et al.	2021	Ensaio Clínico	O artigo descreve a avaliação da resposta imunológica mediada por células T após vacinação com a vacina V160, contra o citomegalovírus (CMV). A vacina induziu células T CD4 e CD8 polifuncionais específicas para os抗ígenos pp65 e IE1, com um fenótipo predominantemente efector. A análise das repertórios dos receptores de células T mostrou uma expansão policlonal das células T específicas para os抗ígenos após a vacinação. Os resultados suportam o desenvolvimento clínico contínuo da vacina para prevenir infecção por CMV e transmissão congênita.

Aldoss I et al.	2020	Ensaio Clínico	Os resultados deste estudo indicam que, apesar de a vacina veteorizada por poxvírus ser segura e capaz de induzir uma resposta imunológica contra o CMV, ela não foi eficaz na prevenção da viremia por CMV em receptores de transplante. Esses achados sugerem a necessidade de desenvolver estratégias vacinais mais eficazes para prevenir a infecção por CMV nessa população de alto risco.
Batich KA et al.	2020	Ensaio Clínico	Resultados positivos observados em estudos anteriores sobre o uso de vacinas de células dendríticas direcionadas ao citomegalovírus (CMV) em pacientes com glioblastoma foram reproduzíveis. Isso reforça o potencial terapêutico dessa abordagem no tratamento do glioblastoma, um câncer cerebral altamente agressivo. No entanto, o estudo destaca a importância de ensaios clínicos bem-controlados e randomizados para validar de forma robusta a eficácia das vacinas e garantir que os benefícios observados sejam confiáveis e não influenciados por viés.
Rozhnova G et al.	2020	Estudo Observacional	A estratégias de vacinação, especialmente aquelas direcionadas a mulheres grávidas e em idade fértil, podem reduzir significativamente a prevalência de CMV congênito (cCMV) em até 71% se 70% das mulheres forem vacinadas efetivamente. No entanto, a redução na prevalência de CMV em nível populacional exigirá várias décadas. As intervenções de higiene, focadas em prevenir a reinfecção de mulheres em idade fértil por crianças pequenas, têm um impacto muito menor. O estudo destaca a importância de planejar cenários e implementações de vacinação para o desenvolvimento de vacinas contra CMV.
Liu Y et al.	2019	Ensaio Clínico	Os resultados indicam que a vacina baseada em vetor viral não replicativo é promissora, pois induz respostas imunológicas semelhantes às da infecção natural pelo CMV. Esses achados apoiam a continuidade do desenvolvimento clínico da vacina para avaliar sua eficácia na prevenção da infecção por CMV.
Baraniak I et al.	2019	Ensaio Clínico	Os resultados sugerem que, em indivíduos já infectados pelo HCMV, a vacinação com glicoproteína B/MF59 reforça as respostas de anticorpos existentes, mas não induz novas respostas contra epitópos diferentes. Portanto, estratégias de vacinação para soropositivos podem necessitar de abordagens distintas das utilizadas para prevenir a infecção primária.

Nelson CS et al.	2019	Ensaio Clínico	O estudo indica que, embora a vacina baseada na glicoproteína B do HCMV seja segura, ela não impede a infecção subsequente nem influencia significativamente a diversidade genética das variantes virais adquiridas. Esses achados ressaltam a importância de continuar a pesquisa para desenvolver vacinas mais eficazes contra o HCMV.
Baraniak I et al.	2019	Ensaio Clínico Controlado	O estudo demonstrou que a vacina baseada em citomegalovírus (CMV) gB-MF59 gerou respostas de anticorpos neutralizantes em pacientes seronegativos após transplante. Embora a vacina tenha sido bem tolerada, as respostas imunológicas não foram suficientes para alcançar uma proteção significativa contra infecções graves por CMV. Mais pesquisas são necessárias para otimizar a vacina e garantir sua eficácia em diferentes grupos de pacientes.
Adler SP et al.	2019	Ensaio Clínico	O estudo de fase 1 investigou a segurança e imunogenicidade da vacina V160 contra o citomegalovírus (CMV) em adultos seronegativos e soropositivos. A vacina foi bem tolerada, com efeitos adversos leves a moderados no local da injeção. Não houve eliminação viral, confirmando a característica de replicação defeituosa da vacina. A vacina gerou anticorpos neutralizantes e respostas celulares robustas, com níveis de resposta comparáveis aos observados após infecção natural por CMV. O estudo mostrou um perfil de segurança aceitável para a vacina.
LA RC. et al.	2019	Ensaio Clínico Controlado	O estudo avaliou a resposta imune da CMVPepVax, uma vacina peptídica, em receptores de transplante de células hematopoiéticas (HCT). Descobriu-se que a vacina estimulou a expansão de subconjuntos de células T CD8 específicas de pp65495-503 altamente diferenciadas, particularmente fenótipos TEM e TEMRA, durante o período inicial pós-transplante. Essas células T se correlacionaram com uma redução na reativação do CMV e no uso de antivirais. As descobertas sugerem que a rápida reconstituição de células T específicas do CMV desempenhou um papel fundamental nos resultados favoráveis do ensaio clínico de Fase Ib.

Machala EA et al.	2019	Estudo Observacional	O artigo explora a resposta imune ao CMV em receptores de transplante, destacando o papel de subconjuntos específicos de células T. Ele conclui que uma reconstituição imune robusta, particularmente a expansão de células T diferenciadas, é crucial para reduzir a reativação do CMV e melhorar os resultados pós-transplantante. As descobertas sugerem que direcionar esses mecanismos imunes pode aumentar a eficácia de vacinas e outras terapias para CMV em pacientes transplantados.
Nelson CS et al.	2018	Ensaio Clínico	A vacina subunitária baseada na glicoproteína B (gB) do citomegalovírus humano (HCMV) é eficaz, não apenas pelas respostas de anticorpos neutralizantes, mas também pelas funções efetoras de anticorpos não neutralizantes, como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e fagocitose dependente de anticorpos. Essas funções desempenham um papel essencial na proteção contra a infecção por HCMV, sugerindo que futuras vacinas contra o HCMV devem levar em consideração esses mecanismos para melhorar a resposta imunológica e a eficácia da vacina.
Vincenti F et al.	2018	Ensaio Clínico Controlado	A vacina ASPO13, baseada em DNA, mostrou eficácia significativa na prevenção de viremia por citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante renal CMV-seronegativos que receberam um rim de doador CMV-seropositivo. A vacina reduziu a ocorrência e recorrência de infecção por CMV e foi bem tolerada pelos pacientes, com um perfil de segurança semelhante ao do grupo placebo. Esses achados indicam que a ASPO13 tem potencial para ser uma estratégia eficaz e segura para prevenir infecções por CMV nesta população de alto risco.
Baraniak I et al.	2018	Ensaio Clínico Controlado	O artigo avalia a eficácia de uma vacina peptídica codificada por CMVpeptídica contra CMV em receptores de transplante. Ele destaca que a vacina induziu respostas imunológicas significativas, reduziu a reativação do CMV e melhorou os resultados clínicos. O estudo descobriu que o impacto da vacina na reconstituição imunológica foi crucial para os resultados favoráveis, particularmente na prevenção de complicações relacionadas ao CMV. Apesar dos resultados positivos, o estudo enfatiza a necessidade de mais pesquisas para confirmar a eficácia a longo prazo da vacina e sua aplicabilidade mais ampla em diferentes populações de pacientes.

DISCUSSÃO

Entre as estratégias analisadas, as vacinas de subunidade proteica representam um dos métodos mais consolidados no enfrentamento de doenças infecciosas. A vacina gB/MF59, que utiliza a glicoproteína B (gB), induziu respostas imunológicas notáveis. Porém, sua proteção de aproximadamente 50% indica a necessidade de ajustes no antígeno para maior eficácia (Gomes AC et al; 2023). Apesar das limitações, esta abordagem sublinha a importância de incluir adjuvantes potentes, como o MF59, para melhorar a resposta imunológica (Nelson CS et al; 2019).

A discussão sobre subunidades avança com a introdução da V160, que utiliza a forma pentamérica da glicoproteína do CMV. Sua configuração inovadora se mostrou promissora ao induzir altos títulos de anticorpos neutralizantes e respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ (Rashidi A et al; 2022). Estudos clínicos também indicaram sua segurança e tolerabilidade. No entanto, a aplicação em populações mais amplas e diversas será essencial para determinar sua eficácia global (Li L et al; 2021).

Complementando os avanços das subunidades proteicas, as vacinas de RNAm têm ganhado destaque devido à sua flexibilidade de design e produção. A mRNA-1647, desenvolvida pela Moderna, é uma das principais candidatas nesse campo (WU K et al; 2024). Ela codifica proteínas estruturais-chave, como a glicoproteína B e o complexo pentamérico gH/gL/pUL128-131, responsáveis por gerar respostas imunológicas abrangentes. Ensaios clínicos demonstraram a habilidade desta vacina de induzir altos títulos de anticorpos neutralizantes e fortes respostas de células T CD4+ e CD8+. O sucesso obtido com vacinas de RNAm durante a pandemia de COVID-19 reforça o potencial desta tecnologia no enfrentamento de doenças vírais complexas como o CMV. (Fierro C et al; 2024).

1368

Como um avanço paralelo, as vacinas de peptídeos, como a CMVPepVax, oferecem uma abordagem única ao direcionar respostas imunes específicas. Estudos iniciais apontaram que esta estratégia pode estimular a expansão de células T CD8+ especializadas, especialmente em pacientes submetidos a transplantes hematopoiéticos (Nakamura R et al; 2024). Essas células T desempenham um papel crucial na redução da viremia e do uso de antivirais, embora os desafios relacionados à reativação precoce do CMV destaquem a necessidade de melhorias na formulação (Baraniak I et al; 2018).

Além disso, as vacinas baseadas em vetores virais, como a ASPO13, apresentam um enfoque interessante ao incorporar vírus geneticamente modificados para expressar antígenos do CMV. Apesar de não demonstrarem eficácia clínica significativa em ensaios com receptores de transplantes hematopoiéticos, essas estratégias continuam a oferecer insights sobre a otimização de respostas humorais e celulares (Ljungman P et al; 2021). Por outro lado, alternativas mais recentes, como vacinas utilizando vetores de vírus não replicantes, demonstraram segurança e respostas imunológicas específicas, mas necessitam de validação em larga escala para confirmar seu impacto clínico (Schwendinger M et al; 2022).

Finalmente, ao unificar as abordagens discutidas, observa-se que o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o CMV enfrenta desafios significativos, como a evasão imunológica do vírus e a durabilidade da proteção conferida pelos imunizantes. A integração de tecnologias emergentes oferece perspectivas promissoras para superar essas barreiras. Ensaios clínicos de fases avançadas serão determinantes para consolidar o sucesso das plataformas vacinais e garantir a proteção ampla e duradoura de populações vulneráveis (Nelson CS et al; 2018).

Em conclusão, embora a mRNA-1647 lidere o cenário como uma candidata avançada, alternativas como a V160, a gB/MF59 e a CMVPepVax continuam a desempenhar papéis cruciais nessa busca. O progresso contínuo na pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra o CMV é indispensável para reduzir a carga global da doença e proteger populações em risco.

1369

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo reforça a importância do desenvolvimento de vacinas eficazes contra o CMV, considerando os desafios associados à imunogenicidade e segurança dos imunizantes investigados. Os achados apresentados demonstram que, apesar dos avanços alcançados em ensaios clínicos, ainda existem barreiras significativas à implementação de uma vacina amplamente eficaz, especialmente em populações vulneráveis, como os receptores de transplantes hematopoiéticos ou grávidas.

Ao comparar diferentes estratégias vacinais, verificou-se que algumas abordagens mostraram promissoras respostas imunológicas, enquanto outras falharam em demonstrar benefícios clínicos significativos. A análise das respostas celulares e humorais às vacinas investigadas sugere que a elaboração de formulações mais imunogênicas e seguras permanece um desafio central na área.

Os resultados obtidos também evidenciam a necessidade de estudos adicionais para esclarecer a duração da imunidade conferida pelas vacinas, bem como para otimizar esquemas de imunização que possam beneficiar pacientes de alto risco. As limitações metodológicas identificadas, como o tamanho reduzido das amostras em alguns estudos e a heterogeneidade dos participantes, reforçam a importância de ensaios clínicos mais abrangentes e bem delineados.

Em conclusão, embora os avanços na pesquisa de vacinas contra o CMV sejam promissores, ainda há um longo caminho a percorrer até que uma vacina eficaz e amplamente acessível esteja disponível para uso clínico. O avanço contínuo na pesquisa exige cooperação multidisciplinar e internacional. Parcerias globais podem acelerar a otimização das plataformas vacinais e facilitar sua implementação em populações diversas, especialmente nas mais vulneráveis.

REFERÊNCIAS

ADLER, S. P. et al. Phase 1 Clinical Trial of a Conditionally Replication-Defective Human Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in CMV-Seronegative Subjects, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 220, Issue 3, 2019, Pages 411–419.

1370

ALDOSS, I. et al. Poxvirus vectored Cytomegalovirus vaccine to prevent Cytomegalovirus viremia in transplant recipients: A phase 2, randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, 2020, 172(5), 306–316.

BARANIAK, I. et al. Epitope-specific humoral responses to human Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59: Anti-AD₂ levels correlate with protection from viremia. *The Journal of Infectious Diseases*, 2018, 217(12), 1907–1917.

BARANIAK, I. et al. Original antigenic sin shapes the immunological repertoire evoked by human Cytomegalovirus glycoprotein B/MF59 vaccine in seropositive recipients. *The Journal of Infectious Diseases*, 2019, 220(2), 228–232.

BARANIAK, I. et al. Seronegative patients vaccinated with cytomegalovirus gB-MF59 vaccine have evidence of neutralising antibody responses against gB early post-transplantation. *EBioMedicine*, 2019, 50, 45–54.

BATICH, K. A. et al. Once, twice, three times a finding: Reproducibility of dendritic cell vaccine trials targeting Cytomegalovirus in glioblastoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2020, 26(20), 5297–5303.

COX, K. S. et al. Functional Evaluation and Genetic Evolution of Human T-Cell Responses After Vaccination With a Conditionally Replication-Defective Cytomegalovirus Vaccine, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 223, Issue 11, 2021, Pages 2001–2012.

FIERRO, C. et al. Safety and Immunogenicity of a Messenger RNA-Based Cytomegalovirus Vaccine in Healthy Adults: Results From a Phase 1 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2024; 230(3):e668-e678.

GOMES, A. C. et al. The cytomegalovirus gB/MF59 vaccine candidate induces antibodies against an antigenic domain controlling cell-to-cell spread. *Nature Communications*, 2023, 14(1), 1041.

HU, X. et al. Human Cytomegalovirus mRNA-1647 vaccine candidate elicits potent and broad neutralization and higher antibody-dependent cellular cytotoxicity responses than the gB/MF59 vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 2024, 230(2), 455–466.

LA R. C. et al. Rapid acquisition of Cytomegalovirus-specific T cells with a differentiated phenotype, in nonviremic hematopoietic stem transplant recipients vaccinated with CMVPepVax. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2019, 25(4), 771–784.

ANGLEY, J. et al. An enveloped virus-like particle alum-adjuvanted cytomegalovirus vaccine is safe and immunogenic: A first-in-humans Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine*, 2024, 42(3), 713–722.

LI, J. et al. Horizontal transmission of Cytomegalovirus in a rhesus model despite High-Level, vaccine-elicited neutralizing antibody and T-cell responses. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022, 226(4), 585–594.

LI, L. et al. A conditionally replication-defective cytomegalovirus vaccine elicits potent and diverse functional monoclonal antibodies in a phase I clinical trial. *Npj Vaccines*, 2021, 6(1), 79. 1371

LIU, Y. et al. A replication-defective human Cytomegalovirus vaccine elicits humoral immune responses analogous to those with natural infection. *Journal of Virology*, 2019, 93(23).

LJUNGMAN, P. et al. A randomised, placebo-controlled phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ASP0113, a DNA-based CMV vaccine, in seropositive allogeneic haematopoietic cell transplant recipients. *EClinicalMedicine*, 2021, 33(100787), 100787.

MACHALA, E. A. et al. Restriction of human Cytomegalovirus infection by galectin-9. *Journal of Virology*, 2019, 93(3).

MURATA, S. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V160, a conditionally replication-defective Cytomegalovirus vaccine, in healthy Japanese men in a randomized, controlled phase 1 study. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, 2023, 12(1), 22.

NAKAMURA, R. et al. A phase II randomized, placebo-controlled, multicenter trial to evaluate the efficacy of cytomegalovirus PepVax vaccine in preventing cytomegalovirus reactivation and disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Haematologica*, 2024, 109(6), 1994–1999.

NELSON, C. S. et al. HCMV glycoprotein B subunit vaccine efficacy mediated by nonneutralizing antibody effector functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(24), 6267–6272.

NELSON, C.S. et al. Intrahost dynamics of human Cytomegalovirus variants acquired by seronegative glycoprotein B vaccinees. *Journal of Virology*, 2019, 93(5).

RASHIDI, A. et al. CMV triplex vaccine to enhance adaptive NK and T-cell reconstitution after autologous hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2022, 28(6), 343.e1-343.e4.

ROZHNOVA, G. et al. Short- and long-term impact of vaccination against cytomegalovirus: a modeling study. *BMC Medicine*, 2020, 18(1), 174.

SCHWENDINGER, M. et al. A randomized dose-escalating Phase I trial of a replication-deficient Lymphocytic choriomeningitis virus vector-based vaccine against human Cytomegalovirus. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022, 225(8), 1399–1410.

VINCENTI, F. et al. A randomized, phase 2 study of ASP013, a DNA-based vaccine, for the prevention of CMV in CMV-seronegative kidney transplant recipients receiving a kidney from a CMV-seropositive donor. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2018, 18(12), 2945–2954.

WU, K. et al. Characterization of humoral and cellular immunologic responses to an mRNA-based human cytomegalovirus vaccine from a phase 1 trial of healthy adults. *Journal of Virology*, 2024, 98(4), e0160323. 1372