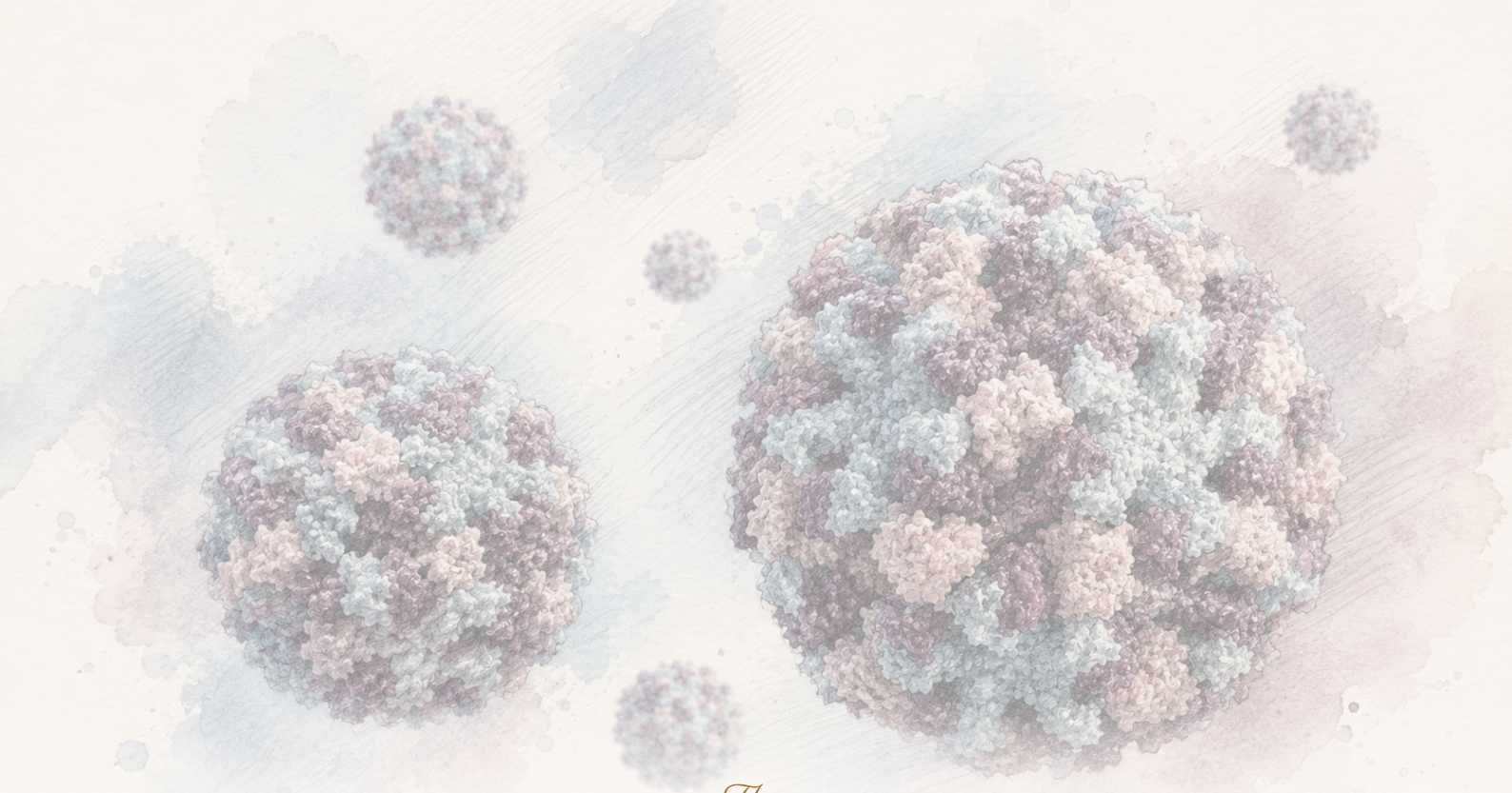


The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Uma vacina oral contra o norovírus reduziu a infeção num ensaio de desafio — mas falhou o endpoint clínico

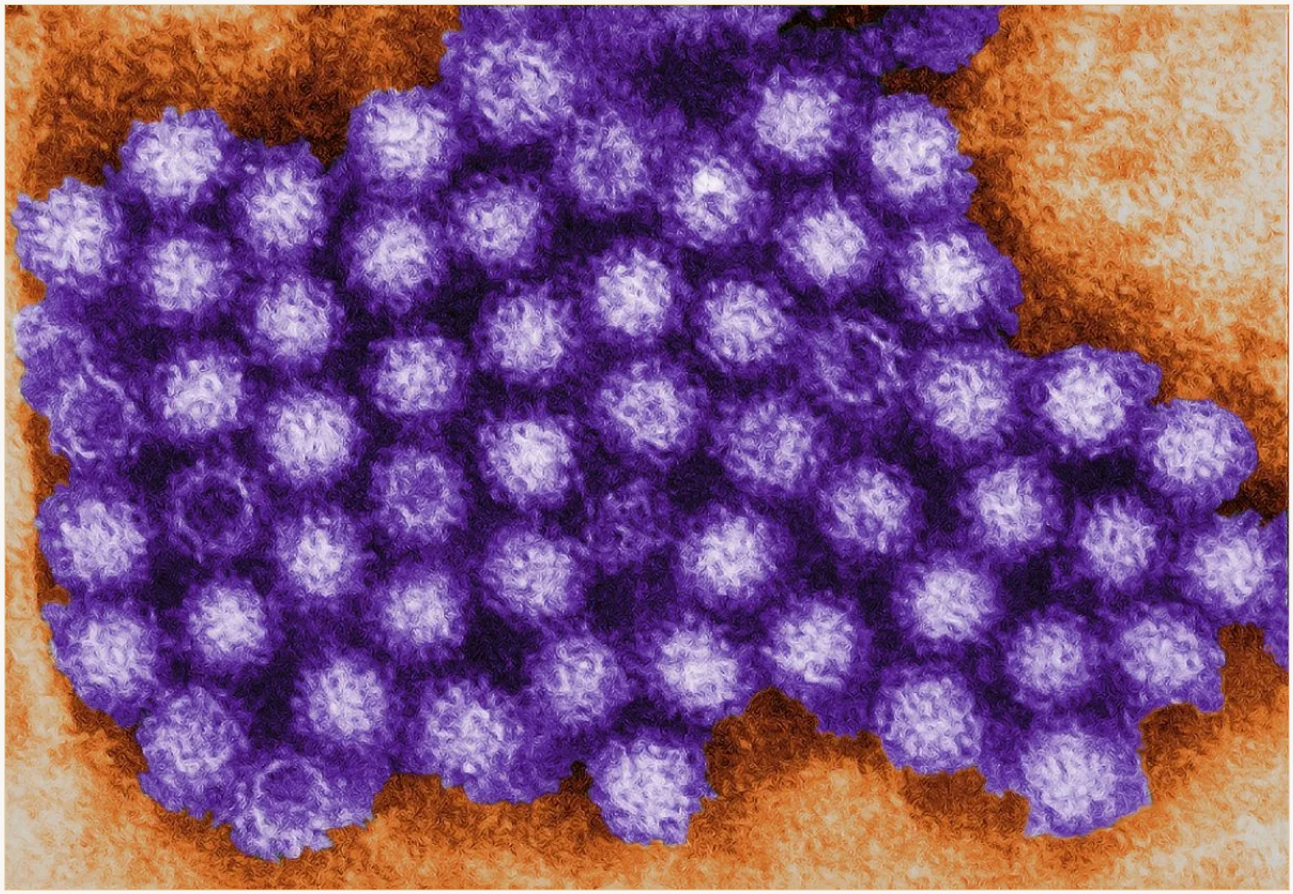
Um estudo de desafio humano de fase 2b testou uma vacina oral em comprimido contra o norovírus GI.1. Os adultos vacinados tiveram menor probabilidade de apresentar infeção detetável por qPCR após o desafio, mostraram respostas imunitárias das mucosas e eliminaram menos RNA viral em alguns momentos. Mas o endpoint clínico pré-especificado de gastroenterite não foi atingido, o ensaio utilizou um desafio controlado com dose elevada em adultos saudáveis e não mediu transmissão no mundo real nem proteção contra os genótipos GII.4 atualmente dominantes. É um passo promissor rumo a uma vacina contra o norovírus, não a prova de que ela já chegou.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Lucio Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *An oral norovirus vaccine generates mucosal immunity and reduces viral shedding in a phase 2 placebo-controlled challenge study*, Becca A. Flitter, Joshua Gillard, Susan N. Greco, Maria D. Apkarian, Nick P. D'Amato, Lam Quynh Nguyen, Elena D. Neuhaus, Darreann Carmela M. Hailey, Marcela F. Pasetti, Mallory Shriver, Christina Quigley, Robert W. Frenck Jr., Lisa C. Lindesmith, Ralph S. Baric, Lee-Jen Wei, Sean N. Tucker & James F. Cummings, Science Translational Medicine (2025) · DOI: 10.1126/scitranslmed.adh9906

Um ensaio de desafio é um atalho útil, não a meta final

O norovírus é o vírus que muitas pessoas conhecem sob a forma de uma doença gastrointestinal súbita e miserável: vómitos, diarreia, cólicas e alguns dias de perturbação aguda. Espalha-se facilmente em locais onde as pessoas partilham ar, superfícies, casas de banho, alimentos e cuidados — escolas, lares, hospitais, bases militares e creches. Continua a não existir uma vacina contra o norovírus autorizada.



Micrografia eletrónica de transmissão do CDC, colorida digitalmente, mostrando viriões de norovírus. O estudo aqui discutido testou uma vacina oral candidata contra um desafio controlado com norovírus GI.1.

CDC / Charles D. Humphrey Public domain

É isso que torna este estudo genuinamente interessante. Os autores testaram uma vacina oral em comprimido, VXA-G1.1-NN, num ensaio aleatorizado, controlado por placebo, de desafio humano. Os adultos foram vacinados e depois expostos deliberadamente ao norovírus GI.1. A vacina reduziu a infeção detetável por qPCR, produziu respostas imunitárias sistémicas e das mucosas e reduziu o RNA viral nas fezes e no vómito em alguns momentos.

Num ensaio de desafio humano, a exposição não é acidental. Voluntários saudáveis recebem a vacina ou placebo e, depois, uma dose medida do agente patogénico é-lhes administrada intencionalmente num ambiente controlado. Este desenho pode revelar rapidamente um sinal, mas não equivale a observar uma vacina a funcionar durante surtos normais.

Mas a manchete aqui não é «chegou uma vacina contra o norovírus». O resultado é mais estreito — e mais útil: num modelo controlado de desafio de fase 2b, uma vacina oral candidata mostrou um sinal significativo na infeção e possíveis correlatos de proteção, mas falhou o endpoint clínico pré-especificado de gastroenterite. Não demonstrou proteção no mundo real; o grupo vacinado teve menos casos de gastroenterite clínica por norovírus, mas a diferença era demasiado incerta para contar como um resultado clínico claro. O estudo também não testou os genótipos que dominaram as últimas décadas.

A diferença importa. Um estudo de desafio pode revelar um sinal mais depressa do que um ensaio de campo. Pode ajudar quem desenvolve vacinas a perceber que marcadores imunitários acompanham a proteção. Não pode substituir a evidência mais difícil de obter que é necessária antes de uma vacina ser autorizada e utilizada à escala da população.

Diapositivo de revisão: o endpoint clínico pré-especificado de gastroenterite vem primeiro e não foi atingido; o sinal de infeção por qPCR foi significativo, mas mais abrangente; os correlatos imunitários apontam um caminho para futuros ensaios, não provam que exista uma vacina pronta a usar.

The Clean Paper CC BY 4.0

O que fizeram os autores

A equipa realizou, num único centro, um estudo de fase 2b duplamente cego, aleatorizado e controlado por placebo em adultos saudáveis dos 18 aos 49 anos. Os participantes foram distribuídos para receber o comprimido de vacina oral VXA-G1.1-NN ou placebo.

O estudo incluiu **165 pessoas**: 86 no grupo da vacina e 79 no grupo placebo. Depois da vacinação, **141 participantes** receberam por via oral um desafio com norovírus GI.1 vivo: 76 no grupo da vacina e 65 no grupo placebo.

O ensaio acompanhou duas perguntas ligadas entre si.

Primeiro: a vacina reduziu os sinais de gastroenterite por norovírus depois do desafio? O endpoint primário de eficácia, pré-especificado, era composto: sintomas que satisfaziam uma definição de gastroenterite aguda mais evidência de infeção por norovírus através de qPCR. Dito de forma simples, o endpoint clínico primário exigia simultaneamente doença e evidência laboratorial de infeção, e não apenas um teste molecular positivo.

Segundo: a vacina gerou sinais imunitários que pudessem ajudar a explicar a proteção? Os autores mediram anticorpos séricos, IgA das mucosas em amostras de fezes, nariz e saliva, células secretoras de anticorpos, plasmablastos com tropismo para as mucosas, RNA viral nas fezes e no vómito e modelos de aprendizagem automática de correlatos imunitários.

É aqui que está o valor do desenho. Não é apenas um estudo sobre «as pessoas adoeceram ou não?». É também um estudo sobre que tipos de resposta imunitária poderão ser importantes para o futuro desenvolvimento de vacinas contra o norovírus.

O que encontraram

O endpoint clínico pré-especificado não foi atingido. Ocorreu gastroenterite por norovírus em **44,7%** do grupo vacinado e em **56,9%** do grupo placebo. É uma diferença de **12,2 pontos percentuais** e uma **redução relativa de 21%**, mas o intervalo de confiança atravessou zero (IC 95% -4,24 a 28,61) e o resultado **não foi estatisticamente significativo** (P = 0,178). No planeamento, os autores tinham modelado uma separação clínica muito maior: cerca de 40% de gastroenterite no grupo placebo contra 12% nos vacinados. O resultado observado foi na direção esperada, mas ficou longe dessa hipótese de planeamento.

O sinal de eficácia mais forte apareceu na infeção medida por qPCR, uma medida mais abrangente e permissiva do que a gastroenterite clínica. Depois do desafio, **57,1%** dos participantes vacinados tiveram infeção por norovírus detetável por qPCR, contra **81,5%** dos participantes que receberam placebo. A diferença foi de **23,6 pontos percentuais** (IC 95% 7,4 a 38,0; P = 0,003), uma **redução relativa de 30%**.

Esta hierarquia é central. A vacina reduziu a infeção detetável neste modelo de desafio. O grupo vacinado também teve menos casos de gastroenterite clínica por norovírus, mas a diferença era demasiado incerta para contar como um resultado claro. Em termos estatísticos, o ensaio falhou o seu endpoint clínico primário. É preciso manter estes dois factos em vista ao mesmo tempo.

Os dados de segurança foram tranquilizadores, mas limitados. Os autores não relatam acontecimentos adversos graves relacionados com a vacina nem toxicidades limitantes da dose. A maioria dos acontecimentos adversos solicitados após a vacinação foi ligeira, sem acontecimentos solicitados graves registados na primeira semana. A formulação correta é que a vacina foi **bem tolerada neste**

ensaio, e não que as questões raras de segurança estejam resolvidas.

A resposta imunitária foi ampla. Ao dia 28, em comparação com o placebo, o grupo vacinado tinha níveis superiores de IgA sérica específica para VP1, IgG sérica e títulos de anticorpos bloqueadores funcionais. A vacina também aumentou a IgA específica para VP1 nas fezes, no fluido de revestimento nasal e na saliva. No sangue, estimulou células secretoras de anticorpos e plasmablastos com tropismo para as mucosas — precisamente o tipo de resposta que uma vacina oral das mucosas pretende provocar.

O resultado sobre a excreção viral também é útil, mas é fácil exagerá-lo. Os níveis de RNA viral foram inferiores no vómito no segundo dia após o desafio e inferiores nas fezes nos dias 4 e 8. A proporção de pessoas positivas por qPCR sem sintomas de gastroenterite aguda foi de 13,1% no grupo vacinado contra 24,6% no grupo placebo, mas essa comparação não atingiu a significância estatística convencional (P = 0,087). A qPCR deteta RNA viral; não equivale a medir diretamente vírus infecioso.

Porque importam os marcadores imunitários

O desenvolvimento de vacinas contra o norovírus tem um problema prático: grandes ensaios de campo são difíceis. Os surtos são curtos, imprevisíveis e agrupados. Se os investigadores não souberem que respostas imunitárias predizem proteção, é difícil decidir que candidatos justificam o custo e a escala de ensaios posteriores.

É por isso que a parte do artigo dedicada aos correlatos de proteção importa. Os autores treinaram modelos com dados imunitários dos participantes vacinados antes do desafio. Nesses modelos, destacaram-se duas características: **anticorpos séricos bloqueadores** e **IgA fecal**. O anticorpo sérico bloqueador mede até que ponto os anticorpos impedem o vírus de se ligar no ensaio; a IgA fecal é um sinal de anticorpos medido nas fezes, mais próximo da superfície intestinal onde o norovírus atua.

O modelo Lasso previu o estado de infeção com uma área sob a curva de 0,76; o modelo random forest teve uma AUC de 0,73. A AUC é uma medida de desempenho do modelo: 0,5 não seria melhor do que o acaso e 1,0 seria uma separação perfeita. Valores entre cerca de 0,73 e 0,76 são úteis, mas não decisivos. Significam que os marcadores imunitários ajudaram a distinguir participantes infetados de não infetados neste estudo; não criam um teste diagnóstico nem transformam o ensaio em evidência suficiente para autorização.

Sugerem, contudo, que uma combinação de anticorpos séricos funcionais bloqueadores e IgA local no intestino poderá ajudar a prever quem fica protegido depois desta vacina.

Isto encaixa na história biológica. O norovírus infeta superfícies mucosas. Uma vacina administrada por via oral procura gerar proteção na barreira por onde o vírus entra e se replica, e não apenas na corrente sanguínea. A mensagem mecanística mais forte do artigo não é «uma vacina em comprimido resolve o norovírus». É esta: a imunidade das mucosas, sobretudo a IgA fecal em conjunto com anticorpos bloqueadores funcionais, parece suficientemente importante para orientar a próxima ronda de desenvolvimento de vacinas.

O que isto *não* demonstra

- **Não** mostra que exista uma vacina contra o norovírus aprovada ou disponível. Trata-se de um estudo de desafio de fase 2b.
- **Não** demonstra proteção no mundo real. O estudo usou um desafio controlado, não exposição natural em escolas, lares, hospitais, navios de cruzeiro ou agregados familiares.
- **Não** demonstra proteção contra todos os norovírus. Este desafio utilizou GI.1; GII.4 foi mais prevalente nas últimas duas décadas.
- **Não** transforma a menor taxa de gastroenterite num resultado clínico claro. O sinal de infeção por qPCR foi significativo; o endpoint clínico pré-especificado de gastroenterite não foi atingido.
- **Não** demonstra que a redução da excreção viral bloqueie a transmissão. O ensaio mediu RNA viral em amostras, não a propagação de pessoa para pessoa.
- **Não** resolve questões raras de segurança. Não encontrou qualquer sinal grave relacionado com a vacina neste ensaio, mas não constituiu uma grande base de dados de segurança.
- **Não** elimina o contexto de conflitos de interesses. O estudo foi financiado pela Vaxart e vários autores eram funcionários, acionistas, consultores ou titulares de patentes da Vaxart.

Nenhum destes pontos anula o resultado. Define a sua dimensão.

A ressalva do modelo de desafio

Os autores são explícitos sobre uma limitação importante: os estudos de desafio utilizam uma dose concebida para que um número suficiente de pessoas fique infetado e a análise seja possível. Neste artigo, escrevem que os estudos controlados de desafio usam rotineiramente uma dose infeciosa **três a cinco ordens de grandeza superior** à exposição natural típica. O inóculo é a dose inicial de vírus administrada aos participantes; aqui foi uma dose oral medida de vírus Norwalk GI.1 vivo.

Isto funciona nos dois sentidos.

Por um lado, o modelo é poderoso. Permite testar uma vacina de forma controlada, com momento de exposição conhecido, genótipo conhecido, amostragem intensiva e medições imunitárias em torno do desafio. É por isso que o estudo consegue dizer tanto sobre infeção, excreção viral e correlatos.

Por outro lado, o modelo é artificial. Uma dose de desafio muito elevada pode ultrapassar algumas defesas imunitárias ou alterar a relação entre infeção e sintomas. Neste estudo, a taxa de ataque para infeção por qPCR no grupo placebo foi elevada — cerca de 82% — enquanto a taxa de ataque de gastroenterite foi mais baixa, cerca de 57%. Aqui, taxa de ataque significa a proporção de participantes daquele grupo que teve o desfecho. Os autores dizem que a menor taxa de doença clínica pode ter reduzido o poder estatístico para detetar diferenças na doença clínica. Também observam que não é claro se os sintomas intestinais no estudo de desafio foram desencadeados pela replicação viral ativa, pelo grande inóculo ou por ambos.

Assim, a leitura mais cuidadosa não é «a vacina só funciona até este ponto» nem «a vacina funcionaria melhor fora do desafio». É: o modelo de desafio é um teste deliberadamente exigente e informativo,

e os seus resultados ainda precisam de confirmação em campo.

Porque importa

A versão pública mais óbvia desta história é tentadora: uma vacina em comprimido reduziu a infeção por norovírus, portanto a vacina para o vírus da gastroenterite está quase a chegar. É depressa demais.

A história mais útil é que o desenvolvimento de vacinas contra o norovírus pode finalmente ter um caminho mais claro. Este candidato mostrou um verdadeiro sinal de infeção num estudo de desafio humano, estimulou respostas imunitárias das mucosas e apontou para marcadores imunitários que podem ajudar futuros ensaios. Isso é progresso.

Mas continua a ser cedo. O mundo não precisa de uma vacina que funcione apenas num único modelo de desafio GI.1 em adultos jovens saudáveis. Precisa de evidência de que uma vacina consegue proteger as pessoas e os locais onde o norovírus causa mais danos: idosos, crianças, instituições de cuidados, hospitais e surtos reais mistos, impulsionados por genótipos em mudança.

Este artigo ajuda a atravessar essa distância. Não a fecha.

Resumo claro

Um estudo de fase 2b, aleatorizado e controlado por placebo, de desafio humano testou a vacina oral em comprimido VXA-G1.1-NN contra o norovírus em adultos saudáveis. Após o desafio com norovírus GI.1, o endpoint clínico pré-especificado de gastroenterite ocorreu em 44,7% dos vacinados contra 56,9% dos participantes que receberam placebo, uma redução relativa de 21% que não foi estatisticamente significativa. A infeção detetável por qPCR, uma medida mais abrangente, ocorreu em 57,1% contra 81,5%, uma redução relativa significativa de 30%. A vacina foi bem tolerada neste ensaio, gerou respostas de anticorpos séricos e das mucosas, reduziu a excreção de RNA viral em momentos selecionados e identificou os anticorpos séricos bloqueadores e a IgA fecal como candidatos a correlatos de proteção. O resultado é promissor, mas não é uma vacina autorizada, não é evidência de fase 3 no mundo real, não demonstra redução da transmissão e não prova proteção contra todos os genótipos de norovírus.

Verificação sem exageros

O que o artigo mostra: Num estudo controlado de desafio com norovírus GI.1, uma vacina oral candidata em comprimido falhou o endpoint pré-especificado de gastroenterite clínica, mas reduziu a infeção detetável por qPCR, produziu respostas imunitárias das mucosas, não mostrou qualquer sinal grave de segurança relacionado com a vacina e reduziu o RNA viral nas fezes ou no vómito em

alguns momentos.

O que é plausível, mas não está demonstrado: Que esta plataforma vacinal possa reduzir a transmissão ao diminuir a excreção viral; que a IgA fecal e os anticorpos séricos bloqueadores possam orientar o desenvolvimento posterior da vacina; que uma vacina bivalente relacionada possa funcionar contra genótipos mais relevantes.

O que não mostra: Que uma vacina contra o norovírus esteja aprovada ou pronta; que surtos no mundo real sejam prevenidos; que a doença por GII.4 esteja coberta; que a gastroenterite clínica tenha sido significativamente reduzida; que a transmissão entre pessoas tenha sido medida; que questões raras de segurança estejam resolvidas.

Principais limitações: População de adultos saudáveis num estudo de desafio; uma única estirpe GI.1; inóculo artificialmente elevado; endpoint pré-especificado de gastroenterite clínica não atingido; RNA por qPCR não é o mesmo que vírus infecioso; ensaio financiado pela empresa com conflitos de interesses substanciais entre autores; sem eficácia de fase 3 em campo.

Quanta confiança deve ter um leitor geral? Elevada de que esta vacina oral candidata gerou a resposta imunitária das mucosas pretendida e reduziu a infeção por qPCR neste modelo de desafio. Moderada de que poderá reduzir a excreção viral e ajudar o desenvolvimento futuro. Baixa para qualquer afirmação de que já existe uma vacina contra o norovírus disponível, amplamente protetora ou comprovadamente capaz de travar a transmissão no mundo real.

Fontes

Flitter et al., Science Translational Medicine (2025)
https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906

ClinicalTrials.gov, NCT05212168
https://clinicaltrials.gov/study/NCT05212168

Zenodo analysis code record, DOI 10.5281/zenodo.15178451
https://zenodo.org/records/15178451