

Maribavir no Tratamento de Infecções por Citomegalovírus Resistentes e/ou Refratários em Pacientes Transplantados

Adla Sophia Barros da Mota¹ , Alessandra Maria Soares de Brito¹ , Sophia Laura de Queiroz Cabral¹ ,
Mariana Brilhante da Nóbrega Dantas de Moraes¹ , Marília de Almeida Farias Nascimento¹ ,
Leonardo Amaral Vieira¹ , Lucas Ribeiro Ferraz^{1,*} , Arine Maria Viveros de Castro Lyra¹ ,
Lillian Christyne de Oliveira Arruda¹ , Hugo Rafael de Souza e Silva¹ 

1. Universidade de Pernambuco  – Faculdade de Ciências Médicas – Departamento de Introdução a Metodologia da Pesquisa – Recife (PE) – Brasil.

*Autor correspondente: lucasrferraz07@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Jun. 25, 2025 | Aprovado: Set. 05, 2025

RESUMO

Objetivos: Esta revisão de escopo tem como objetivo reunir dados e mapear as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do maribavir (MBV) em pacientes transplantados com infecção por citomegalovírus (CMV) resistente e/ou refratária. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo seguindo as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). As bases de dados utilizadas na busca foram MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science e LILACS. A busca foi realizada utilizando as palavras-chave “Maribavir”, “Cytomegalovirus”, “Resistance”, e “Transplantation”, bem como seus sinônimos e operadores booleanos correspondentes. **Resultados:** Ao todo, 640 artigos foram encontrados na busca bibliográfica; desses, 11 foram incluídos na revisão. Ensaios clínicos de fase 3 demonstraram que o MBV é mais eficaz e seguro que antivirais convencionais, com maior taxa de eliminação viral e menor incidência de toxicidades, como nefrotoxicidade e mielotoxicidade. As taxas de resposta virológica ao MBV variaram de 21% a 90%, com maior eficácia na 8ª semana em comparação às terapias convencionais. Recidivas ocorreram em 20,8% a 40% dos casos, associadas principalmente à alta carga viral inicial. **Conclusão:** O MBV se destaca como opção terapêutica eficaz e com perfil de segurança mais favorável. Apesar dos benefícios demonstrados, a emergência de resistência e as recidivas virais permanecem como desafios. São necessários estudos adicionais para avaliar seu impacto em desfechos clínicos de longo prazo e aprimorar estratégias de manejo, especialmente em subgrupos específicos de pacientes.

Descritores: Antivirais; Infecções por Citomegalovírus; Transplante.

Maribavir in the Treatment of Cytomegalovirus Infections that are Resistant and/or Refractory in Transplant Recipients

ABSTRACT

Objectives: This scoping review aims to gather data and map the available evidence on the efficacy and safety of maribavir (MBV) in transplant patients with resistant and/or refractory CMV infection. **Methods:** This is a scoping review conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) guidelines. The databases searched were MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science, and LILACS. The search used the keywords “Maribavir,” “Cytomegalovirus,” “Resistance,” and “Transplantation,” along with their synonyms and appropriate Boolean operators. **Results:** A total of 640 articles were retrieved in the literature search, of which 11 were included in the review. Phase 3 clinical trials showed that MBV is more effective and safer than conventional antivirals, with higher rates of viral clearance and a lower incidence of toxicities such as nephrotoxicity and myelotoxicity. Virological response rates to MBV ranged from 21% to 90%, with greater efficacy observed at week 8 compared to conventional therapies. Recurrences occurred in 20.8% to 40% of cases, mainly associated with high initial viral load. **Conclusion:** MBV stands out as an effective therapeutic option with a more favorable safety profile. Despite its demonstrated benefits, the emergence of resistance and viral recurrences remains an ongoing challenge. Further studies are needed to assess its impact on long-term clinical outcomes and to optimize management strategies, especially in specific patient subgroups.

Descriptors: Antivirals; Cytomegalovirus Infections; Transplantation.

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV), da família *Herpesviridae*, é um vírus amplamente disseminado, com prevalência superior a 90% em países em desenvolvimento. A transmissão ocorre por meio de fluidos corporais, como saliva, urina, sangue, leite materno, sêmen e secreções cervicovaginais, além da possibilidade de transmissão vertical (transplacentária), transfusional e por transplantes de órgãos¹.

Em indivíduos imunocompetentes, geralmente causa infecções assintomáticas ou leves, mas pode permanecer latente no organismo. Em pacientes imunocomprometidos, especialmente transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas, o CMV é uma infecção oportunista comum, associada a complicações graves como falência do enxerto e aumento da mortalidade^{2,3}. Nesses casos, a infecção pode ser decorrente da reativação viral, transmissão pelo enxerto ou infecção primária adquirida após o transplante. A infecção por CMV em pacientes transplantados representa um importante desafio clínico, sendo responsável por aumento da morbidade, necessidade de internações prolongadas e uso de recursos hospitalares⁴. Além disso, o vírus pode atuar como fator imunomodulador, favorecendo infecções secundárias e rejeição do enxerto, o que agrava ainda mais o prognóstico⁵. Dada a complexidade da resposta imune nesses pacientes, a vigilância viral ativa e a profilaxia com antivirais são estratégias frequentemente adotadas, embora nem sempre eficazes.

O tratamento padrão envolve antivirais como ganciclovir e foscarnet (FOS), mas a resistência ou refratariedade (R/R) ao tratamento tem se tornado um desafio crescente⁶. A resistência refere-se à presença de mutações genéticas no vírus que reduzem ou anulam a eficácia dos antivirais, mesmo quando administrados adequadamente. Já a refratariedade é caracterizada pela falha na resposta clínica e/ou virológica ao tratamento, apesar da ausência de mutações conhecidas de resistência, podendo estar relacionada a fatores do hospedeiro, como imunossupressão grave ou farmacocinética inadequada. Mutações em genes virais como *UL97* e *UL54* estão associadas à resistência a essas terapias, limitando as opções terapêuticas e aumentando o risco de desfechos adversos⁷. Além disso, os efeitos colaterais significativos, como nefrotoxicidade e mielossupressão, contribuem para a interrupção precoce do tratamento ou a necessidade de ajustes de dose.

O maribavir (MBV), um inibidor da quinase *UL97*, surge como alternativa promissora, com eficácia contra cepas resistentes e melhor perfil de segurança⁸. Seu mecanismo de ação difere dos antivirais tradicionais, o que permite sua utilização mesmo em casos de resistência cruzada. Estudos recentes demonstram que o MBV é geralmente bem tolerado, com eventos adversos mais brandos e raramente associados à toxicidade hematológica ou renal⁹.

Diante disso, esta revisão de escopo tem como objetivo mapear as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do MBV em pacientes transplantados com infecção por CMV R/R. Serão analisados desfechos como mortalidade, falência do enxerto, eventos adversos, toxicidade, resposta ao tratamento e resistência viral.

MÉTODOS

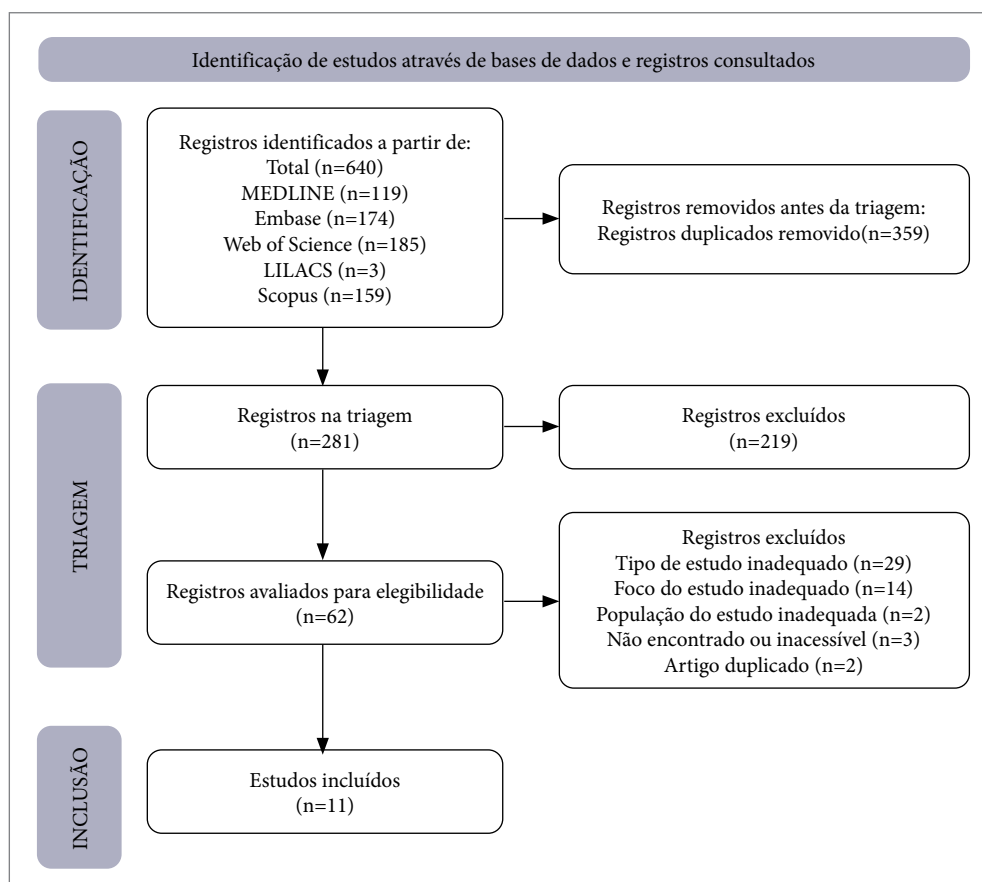
Trata-se de uma revisão de escopo realizada conforme as diretrizes do *checklist* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)¹⁰. Para a construção do problema de pesquisa, utilizou-se o acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto), conforme a recomendação do Joanna Briggs Institute, com o objetivo de identificar os principais elementos que norteiam esta revisão de escopo¹¹. Nesse contexto, foram atribuídos P, pacientes transplantados com infecção por CMV refratário, com ou sem resistência antiviral; C, avaliação da eficácia e segurança do uso do MBV no tratamento; e E, infecção por CMV após transplante, excluindo o uso profilático e o tratamento de primeira linha. Assim, foi elaborada a pergunta de pesquisa: “Quais são as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do uso do MBV no tratamento de infecções por citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes transplantados?”

Foram incluídos na revisão artigos que avaliaram a eficácia e segurança do uso do medicamento MBV em pacientes transplantados, sejam receptores de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas, com infecção por CMV refratário, com ou sem resistência. Os artigos elegíveis foram publicados de janeiro de 2015 a abril de 2025, escritos em qualquer idioma, e revisados por dois revisores de forma independente, com uma terceira pessoa responsável por resolver eventuais conflitos. Foram considerados estudos clínicos randomizados (fase 2 ou 3), estudos transversais, de caso-controle, bem como coortes retrospectivas e prospectivas. Foram excluídos aqueles que abordavam o uso do MBV em pacientes imunocomprometidos que não eram transplantados, bem como seu uso em contextos de tratamento de primeira linha ou profilático. Também foram desconsideradas séries de casos clínicos, relatos de caso, artigos de opinião, revisões narrativas, revisões sistemáticas e outras revisões de escopo que não se enquadraram no referencial teórico do presente estudo. A busca por estudos relevantes foi realizada em abril de 2025 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase, Web of Science, LILACS e Scopus.

A estratégia de busca foi elaborada pela equipe do estudo, e não foram utilizados outros métodos complementares de busca. Todos os estudos encontrados foram posteriormente analisados pela mesma equipe. A estratégia de busca utilizada no motor de busca PubMed e adaptada para cada uma das bases anteriormente citadas foi “Maribavir” OR “livtency” OR “Benzimidazole

riboside" OR "1263W94" OR "GW1263" OR "GW257406X") AND ("Cytomegalovirus" OR "CMV" OR "HCMV" OR "human herpesvirus 5" OR "Herpesvirus type 5" OR "HHV-5" OR "HHV5") AND ("Resistance" OR "Resistant" OR "refractory" OR "failure" OR "unresponsive" OR "persistence" OR "persistent" OR "recurrence" OR "Recurrent" OR "escape") AND ("transplant" OR "Transplantation" OR "transplanted" OR "Graft" OR "grafting" OR "recipient" OR "recipients" OR "SOT").

A seleção das fontes de evidência foi conduzida com o auxílio da plataforma Rayyan (Qatar Computing Research Institute)¹². Inicialmente, foram encontrados 640 artigos, dos quais as duplicatas foram removidas, resultando em 281 estudos únicos. Esses foram divididos e analisados por dois revisores de forma duplo-cega, considerando título e resumo. Os conflitos de elegibilidade foram resolvidos por um terceiro membro orientador. Como resultado, 62 artigos foram selecionados para leitura completa, dos quais 11 atenderam plenamente aos critérios de inclusão e foram incorporados à revisão, conforme demonstrado no diagrama PRISMA de triagem dos estudos (Fig. 1).



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 1. Diagrama PRISMA de triagem dos estudos.

Para a extração dos dados, foi desenvolvida uma tabela com as seguintes categorias: autor e ano, desenho de estudo, amostra, objetivo, metodologia, resultados e desfecho. Os 62 artigos pré-selecionados foram reanalisados e discutidos pela equipe, até se chegar aos 11 estudos finais. Foram extraídos dos estudos incluídos dados de identificação (nome do autor e ano de publicação), características metodológicas (tipo de estudo, desenho e fase clínica, quando aplicável), além de informações sobre a amostra (tipo de transplante, número total de participantes e características clínicas relevantes). Também foram registradas informações sobre a dose de MBV utilizada, duração do tratamento, indicação clínica (infecção refratária ou resistente, ou uso profilático), presença de terapias concomitantes e demais aspectos metodológicos. Os principais desfechos avaliados foram taxa de resposta virológica, tempo para negatificação da carga viral, ocorrência de recidiva, falha terapêutica, mortalidade, eventos adversos, efeitos colaterais, taxas de descontinuação do tratamento e informações sobre resistência antiviral. Quando os dados não estavam claramente descritos nos artigos, inferências foram realizadas conforme o contexto, devidamente registradas durante a extração.

Por fim, os artigos selecionados foram organizados em uma tabela descritiva que inclui os respectivos autores, desenho do estudo, amostra e uma síntese do objetivo, da metodologia, dos resultados e dos desfechos. No total, 11 estudos foram incluídos. Dois braços de um mesmo ensaio clínico randomizado de fase 3 foram identificados e analisados separadamente quanto às suas amostras e

resultados, para evitar redundância na interpretação dos dados. Os principais dados sintetizados englobaram mortalidade, eliminação da viremia, efeitos adversos e recorrência, com ênfase na eficácia do MBV em comparação às terapias convencionais. A apresentação tabular das evidências permitiu mapear e comparar a eficácia e segurança do MBV considerando diferentes amostras e metodologias.

RESULTADOS

Onze fontes de evidência foram utilizadas para realizar a amostra final desta revisão de escopo, sendo essas predominantemente publicadas nos Estados Unidos da América (EUA) de 2019 a 2025, havendo um maior número nos últimos 2 anos. Quanto ao tipo de estudo, identificou-se predominância de ensaios clínicos randomizados de fase 3 (n = 5)^{8,13-16}, seguidos por estudos retrospectivos de coorte (n = 5)^{3,17-20} e um ensaio clínico randomizado de fase 2, duplo-cego²¹, com avaliação de diferentes dosagens de MBV. Os ensaios clínicos de fase 3 foram, em sua maioria, abertos e multicêntricos^{8,13-15}, incluindo também subanálises específicas, como a do estudo SOLSTICE¹³, que analisou pacientes com infecção refratária por CMV com ou sem resistência, após transplante de órgão sólido (TOS). Os estudos retrospectivos de coorte incluíram tanto análises observacionais unicêntricas^{17,19,20} quanto experiências clínicas, voltadas para a avaliação de desfechos como eficácia terapêutica, resolução viral, eventos adversos e resistência antiviral.

Essas análises observaram grupos previamente expostos ao MBV, comparando a evolução clínica com ou sem terapia alternativa. As populações estudadas em todas as fontes consistem em pacientes transplantados (sejam de órgãos sólidos ou de células hematopoéticas) que desenvolveram infecção por CMV R/R, com ou sem resistência genotípica às terapias padrão. A variabilidade dos desenhos metodológicos contribuiu para um mapeamento amplo da evidência disponível, oferecendo subsídios sobre a aplicação prática e experimental do MBV em diferentes cenários clínicos.

As principais características metodológicas dos estudos incluídos estão apresentadas sinteticamente na Tabela 1, permitindo uma visão estruturada dos desenhos de estudo, contextos clínicos, intervenções e desfechos avaliados.

Tabela 1. Sumário dos estudos incluídos.

Autor	Desenho de estudo	Amostra	Objetivo	Metodologia	Resultados	Desfecho
Bassel et al. ³	Estudo retrospectivo de coorte	109 pacientes receptores de transplante (68 TOS e 41 TCH) com infecção refratária por CMV, com ou sem resistência, randomizados para o braço com MBV no ensaio clínico de fase 3 SOLSTICE.	Avaliar a mortalidade e o estado do enxerto em pacientes transplantados com infecção por CMV refratário ou resistente após o tratamento com MBV.	Revisão retrospectiva de prontuários médicos de pacientes incluídos no braço com MBV do ensaio clínico SOLSTICE, acompanhados por 52 semanas (20 semanas do estudo + 32 semanas de revisão).	Mortalidade geral de 15,6% em 52 semanas. Sobrevida global de 0,84. Em TOS: 0,96 (4,4% mortes); em TCH: 0,65 (34,1% mortes). Não houve nova perda de enxerto ou retransplante.	A taxa de mortalidade observada com o uso de MBV foi inferior à previamente descrita com terapias convencionais, indicando possível vantagem clínica do MBV nessa população.
Papanicolaou et al. ²¹	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase 2	120 pacientes transplantados (TCH ou TOS) ≥ 12 anos de idade com infecção por CMV refratária ou resistente, e DNA de CMV plasmático ≥ 1.000 cópias/mL	Avaliar a eficácia e segurança de diferentes doses de MBV em pacientes transplantados com infecção por CMV R/R	Pacientes foram randomizados (1:1:1) para receber MBV 400 mg, 800 mg ou 1.200 mg duas vezes ao dia por até 24 semanas. Eventos adversos também foram avaliados.	80 pacientes (67%) atingiram DNA de CMV indetectável em até 6 semanas (70% para 400 mg, 63% para 800 mg, 68% para 1.200 mg); 25 pacientes apresentaram infecção recorrente; 13 desenvolveram resistência ao MBV; 34% descontinuaram o tratamento por efeitos adversos, sendo 17 devido à infecção por CMV. A disgeusia foi o evento adverso mais comum (65%). Mortalidade de 27% durante o estudo, com quatro óbitos relacionados ao CMV.	MBV ≥ 400 mg duas vezes ao dia demonstrou atividade contra infecções por CMV R/R em pacientes transplantados, sem novos sinais de alerta em relação à segurança.
Ni et al. ¹⁷	Estudo retrospectivo de coorte, unicêntrico	13 receptores de transplantes de órgãos sólidos (pulmão, coração, fígado, rim e multiorgão), totalizando 15 episódios de infecção por CMV R/R tratados com MBV de junho de 2020 a outubro de 2022 no Duke University Hospital. A mediana de idade foi 57 anos no início do tratamento.	Avaliar a experiência real do uso de MBV para tratamento de infecção por CMV R/R em receptores de TOS.	Coleta retrospectiva de dados clínicos, incluindo histórico do transplante, imunossupressão, detalhes do tratamento com MBV, resistência viral, carga viral, função renal e desfechos clínicos. Definição de sucesso viral como <i>clearance</i> sustentado do vírus e falha como não <i>clearance</i> ou recidiva. Análise descritiva.	40% (6/15) dos episódios alcançaram <i>clearance</i> viral sustentado; 47% (7/15) apresentaram falha do tratamento por resistência emergente ou recidiva viral precoce; 33% dos casos com sucesso tiveram recidiva; disgeusia em 85% dos pacientes, sem interrupções por efeitos adversos; função renal mantida estável; carga viral inicial maior associada a falha/recidiva.	MBV teve resposta virológica em 40% dos episódios em pacientes de alto risco, mas com alta taxa de falha e recidiva (47%), indicando necessidade de monitoramento cuidadoso e otimização do uso clínico para essa população.

Continua...

Tabela 1. Continuação...

Autor	Desenho de estudo	Amostra	Objetivo	Metodologia	Resultados	Desfecho
Beechar et al. ¹⁸	Estudo observacional retrospectivo de coorte	10 receptores de transplante renal tratados com MBV para DNAemia/doença por CMV R/R de 2021 a 2023.	Descrever a experiência real com MBV para CMV R/R após transplante renal.	Revisão dos prontuários médicos, análise da carga viral, regimes de tratamento, teste de resistência e imunossupressão.	5/10 (50%) alcançaram supressão virológica durável; 2/5 (40%) apresentaram recorrência de DNAemia de baixo nível; 2/3 (66,7%) dos pacientes sem supressão virológica apresentaram mutações associadas à resistência.	MBV foi eficaz para muitos pacientes, especialmente com redução do micofenolato; resistência e recorrência foram detectadas em alguns casos, recomendando vigilância constante.
Ogawa et al. ¹⁹	Estudo retrospectivo de coorte unicêntrico	54 episódios de infecção por CMV (27 no grupo MBV e 27 no grupo FOS), pacientes adultos transplantados (órgãos sólidos e células hematopoéticas).	Comparar a eficácia e segurança do MBV em relação ao FOS no tratamento da infecção por CMV R/R em receptores de transplante.	Foi realizada a revisão de prontuários eletrônicos de pacientes tratados com MBV ou FOS no período de 2019 a 2024. Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos, aqueles com terapia inferior a 72 horas e casos de uso <i>off-label</i> . A análise contemplou dados demográficos, perfil imunossupressor, resposta viral, toxicidade e resistência genética.	Taxa de resolução da infecção: 74% (MBV) vs. 66,7% (FOS); tempo mediano até <i>clearance</i> : 23 dias (MBV) vs. 16 dias (FOS); resistência ao MBV em 18,5% vs. FOS em 11,1%; efeitos adversos: disgeusia (25,9%) com MBV, náuseas, cefaleia, úlceras genitais e principalmente distúrbios eletrolíticos e disfunção renal (85,2%) com FOS ($p < 0,001$); mortalidade: 22,2% no grupo MBV e 29,6% no grupo FOS (sem diferença significativa). Em ambos os grupos, a CMV foi fator contribuinte em alguns óbitos.	MBV foi eficaz e bem tolerado no tratamento da infecção por CMV, com taxa de sucesso semelhante à do FOS, porém com menos efeitos adversos e sem nefrotoxicidade ou distúrbios eletrolíticos. O risco de resistência e falha virológica foi semelhante entre os grupos, assim como a mortalidade. Com melhor perfil de segurança e tolerabilidade, o MBV surge como alternativa atrativa, especialmente para pacientes com intolerância ou risco com terapias convencionais.
Avery et al. ⁸	Ensaio clínico randomizado, aberto, fase 3, multicêntrico	352 pacientes transplantados (235 MBV; 117), idade ≥ 12 anos. No geral, 256 pacientes (73%) concluíram o estudo [MBV, 199 (84,7%); TDI, 58 (49,6%)] e 22 pacientes receberam MBV como tratamento de resgate.	Comparar a eficácia e segurança do MBV vs. TDI para tratamento da infecção por CMV refratário em pacientes receptores de órgãos sólidos e células hematopoéticas.	Estudo aberto, multicêntrico, com pacientes randomizado 2:1 para MBV 400 mg duas vezes ao dia ou terapia designada ao investigador (TDI: VGCV/ganciclovir, FOS ou cidofovir) por 8 semanas, com 12 semanas de acompanhamento.	A taxa de pacientes que atingiram a eliminação confirmada de viremia por CMV na semana 8 foi maior no grupo MBV (55,7%, 131/235) em comparação ao grupo TDI (22,9%, 28/117). 18,7% dos pacientes para MBV atingiu <i>clearance</i> e controle de sintomas até a semana 16, enquanto 10,3% de TDI atingiu tal desfecho. Foi maior na eliminação da viremia em pacientes com resistência genotípica basal do MBV em relação ao TDI [MBV (62,8%) vs. TDI (20,3%)]. Em pacientes com viremia refratária (não resistente), MBV revelou-se superior a TDI (43,8% vs. 32,4%). A taxa de pelo menos um efeito adverso foi de 97,4% para MBV e 91,4% TDI. Menos pacientes interromperam os tratamentos devido aos efeitos adversos no grupo MBV (13,2%) comparado ao TDP (31,9%). Mortalidade: MBV 11,5% vs. IAT 11,1%.	O MBV foi superior ao TDI (ganciclovir, VGCV, FOS ou cidofovir) para eliminação da viremia por CMV na semana 8. A taxa de descontinuação do tratamento foi menor no grupo do MBV em relação ao grupo TDI. O grupo MBV apresentou menor frequência de neutropenia e leucopenia em comparação com VGCV/ganciclovir (9,4% vs. 33,9%) e menor hipocalcemia e lesão renal aguda em comparação com o FOS (lesão renal aguda: 8,5% vs. 21,3%). Disgeusia foi o efeito adverso mais relatado no grupo MBV (37,2%), e náusea, vômito e diarreia foram semelhantes entre os grupos.
Daher et al. ²⁰	Estudo retrospectivo observacional, unicêntrico	13 pacientes [11 receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e dois com neoplasias hematológicas] tratados com MBV.	Descrever a experiência clínica inicial com MBV em pacientes com infecção por CMV refratária ou resistente após TCTH ou com neoplasia hematológica.	Revisão retrospectiva de prontuários de pacientes tratados com MBV de novembro de 2021 a dezembro de 2022. Coletaram-se características clínicas e desfechos da infecção por CMV.	69% dos pacientes apresentaram resolução da infecção por CMV. Um caso de resistência emergente à MBV (mutação <i>UL97 C480F</i>). Disgeusia em seis pacientes, sem necessidade de suspensão do tratamento.	MBV mostrou-se eficaz e seguro no mundo real para tratamento de CMV R/R em receptores de TCTH e pacientes com neoplasias hematológicas, apesar de desafios como resistência e alta carga viral.

Continua...

Tabela 1. Continuação...

Autor	Desenho de estudo	Amostra	Objetivo	Metodologia	Resultados	Desfecho
Blumberg et al. ¹³	Estudo de fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico	Subgrupo de 232 receptores de TOS com infecção por CMV refratária, extraídos da população total do estudo SOLSTICE (que incluiu também receptores de transplante de células hematopoéticas).	Avaliar a eficácia e segurança do MBV em comparação ao IAT em receptores de TOS com infecção por CMV refratária, com ou sem resistência genotípica.	Pacientes randomizados (2:1) para MBV 400 mg duas vezes ao dia ou IAT por 8 semanas, com seguimento de 12 semanas. Desfecho primário: depuração confirmada da viremia por CMV até a semana 8. Avaliação de eventos adversos, rejeição do enxerto, alterações na imunossupressão e resistência emergente ao tratamento.	Maior taxa de depuração da viremia na semana 8 com MBV (55,6% vs. 26,1%). Benefício em todos os tipos de TOS, com significância para rins e pulmões. Tempo mediano para negatificação menor com MBV (25 vs. 30 dias). Menor incidência de neutropenia (0% vs. 14,5%) e lesão renal aguda (2,8% vs. 13%). Disgeusia mais comum com MBV (43,7%). Resistência emergente em 28% dos tratados com MBV.	MBV demonstrou eficácia superior à IAT e melhor perfil de segurança, com destaque para menor toxicidade hematológica e renal. Mostrou-se alternativa promissora para tratamento de CMV R/R em transplantados, especialmente renais e pulmonares.
Chou et al. ¹⁴	Ensaio clínico randomizado, fase 3, aberto, multicêntrico	350 receptores de TOS ou células hematopoéticas com infecção por CMV resistente ou refratário ao tratamento com terapia padrão. MBV 234 e IAT 116.	Avaliar o uso do MBV e possível resistência a esse fármaco em comparação com IAT em pacientes receptores de TOS ou células hematopoéticas com infecção por CMV resistente ou refratário.	Amstras de plasma basal e pós-tratamento foram testadas para mutações que conferem resistência nos genes virais <i>UL97</i> , <i>UL54</i> e <i>UL27</i> durante 8 semanas e foram considerados 350 pacientes que receberam ao menos uma dose de MBV (234) ou IAT (116). Dentre os que receberam IAT, o medicamento atribuído pelo pesquisador foi FOS (n = 47), ganciclovir (n = 28), VGCV (n = 28), FOS combinado com ganciclovir ou VGCV (n = 7) ou cidofovir (n = 6).	No início do estudo, os testes genotípicos revelaram resistência a ganciclovir, FOS ou cidofovir em 56% dos pacientes que receberam MBV e 68% que receberam IAT. Desses, 63% (MBV) e 21% (IAT) responderam ao tratamento. As mutações de resistência ao MBV detectadas no início do estudo foram <i>UL27 L193F</i> (n = 1) e <i>UL97 F342Y</i> (n = 3). Após o tratamento, mutações emergentes de resistência ao MBV foram detectadas em 60 (26%) pacientes randomizados para MBV. As mutações de resistência ao MBV mais comuns foram <i>UL97 T409M</i> (n = 34), <i>H411Y</i> (n = 26) e <i>C480F</i> (n = 21), detectadas pela primeira vez de 26 a 130 dias (mediana de 56) após o início do tratamento com MBV.	A resistência basal ao MBV foi rara. A resistência aos antivirais padrões para CMV não impediu a resposta ao tratamento com MBV. Apesar disso, o rebote no DNA plasmático do CMV durante o tratamento com MBV sugere fortemente o surgimento de resistência aos medicamentos.
Papanicolaou et al. ¹⁵	Estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, multicêntrico	Pacientes com primeira infecção assintomática pós-transplante de células hematopoéticas foram divididos em dois grupos: 273 tratados com MBV e 274 com VGCV.	Testar se o MBV é mais eficaz que o VGCV para infecções com CMV pós-TCH, sobretudo em casos de neutropenia.	Pacientes foram estratificados e randomizados em 1:1. Foram administrados, inicialmente, 400 mg de MBV duas vezes ao dia em 273, e para 274, uma dose ajustada para depuração renal em um mesmo período de 8 semanas, com 12 semanas de acompanhamento.	Dos pacientes randomizados, 215 (77,9%) e 217 (78,3%) que receberam MBV e VGCV, respectivamente, concluíram o estudo. O tempo mediano no estudo foi de 141 dias em cada braço de tratamento (intervalo: MBV, 1-307 dias; VGCV, 1-351 dias). Eventos adversos foram o motivo mais frequente para a descontinuação precoce do tratamento.	Apesar da não inferioridade do MBV em relação ao VGCV não ter ocorrido como desfecho primário, conforme a margem de não inferioridade pré-estabelecida, o MBV demonstrou uma eliminação comparável da viremia por CMV durante o acompanhamento pós-tratamento, com menos interrupções por neutropenia.
Chou et al. ¹⁶	Ensaio clínico randomizado de fase 3	547 pacientes com infecção inicial por CMV após transplante de células hematopoéticas, tratados com MBV (n = 273) ou VGCV (n = 274) por ≥ 21 dias.	Comparar a emergência de mutações de resistência ao MBV e ao ganciclovir em pacientes com infecção por CMV após transplante submetidos a tratamento com um dos dois antivirais.	Genotipagem por sequenciamento Sanger dos genes <i>UL27</i> , <i>UL54</i> e <i>UL97</i> do CMV; fenotipagem por recombinação genética para avaliar suscetibilidade a fármacos; análise de resposta virológica e emergência de mutações em pacientes com viremia detectável pós-tratamento.	Resistência emergente ao MBV foi observada em 10% dos pacientes (n = 24), enquanto ao ganciclovir ocorreu em 2,5% (n = 6); a mutação <i>UL97 G343A</i> conferiu resistência cruzada significativa; 74% dos pacientes com resistência ao MBV responderam à terapia alternativa.	O MBV demonstrou maior taxa e rapidez de emergência de resistência em comparação ao VGCV, mas as mutações geralmente não conferem resistência cruzada com ganciclovir, permitindo tratamento eficaz subsequente; a genotipagem precoce é essencial para guiar a mudança terapêutica apropriada.

Fonte: Elaborada pelos autores. Todos os trabalhos foram publicados nos EUA.

A eficácia do MBV no tratamento de CMV R/R com ocorrência, ou não, de reincidência teve uma média de 68% em até 6 semanas²¹. Em estudo comparativo com o FOS, o MBV obteve a maior taxa de resolução da infecção, com 7,3 pontos percentuais acima¹⁹. A taxa de pacientes que atingiram a eliminação da viremia por CMV na 8ª semana foi maior no grupo MBV (55,7 a 63%) em contraposição ao grupo terapia designada pelo investigador (TDI) (21 a 26,1%)^{8,13,14}. O percentual de infecções recorrentes, ou seja, casos com resposta inicialmente favorável ao tratamento que evoluíram com recidiva viral, apresentou variações de 20,8% a 40%^{17,18,21}. Foi observada a associação da carga viral inicial maior à recorrência da infecção¹⁷.

Sobre o estado do enxerto durante tratamento com MBV, foram observadas boas condições clínicas e funcionais, sem casos de perda crônica durante o período do estudo, o que indica desfecho positivo quanto à viabilidade e à manutenção do tecido transplantado. Contudo, houve rejeição aguda em alguns receptores em ambos os grupos [MBV 6,3% vs. *investigator-assigned treatment* (IAT) 5,8%]¹³. A taxa de mortalidade dos receptores de transplantes tratados com MBV variou entre 11,5% e 27%. Constatou-se mortalidade total de 15,6% em transplante de órgãos sólidos (4,4%) e 34,1% de células hematopoéticas³, além de uma taxa geral de 27% durante o estudo²¹. A taxa de mortalidade do MBV comparada com o FOS foi de, respectivamente, 22,2% e 29,6%¹⁹. Contudo, constatou-se, também, ligeira maior taxa de mortalidade do MBV (11,5%) em relação à TDI (11,1%)⁸.

A maioria dos estudos ressaltou a presença de efeitos adversos associados ao MBV, dentre os quais a disgeusia foi predominante e variou entre 25,9%, 46,1%, 65% e 85% dos pacientes^{17,19-21}. A lesão renal aguda foi apresentada com menor predominância e com taxa percentual equivalente a 2,8%¹³. A ocorrência de neutropenia dentre os efeitos adversos ao MBV foi equivalente a 0%¹³, e a taxa de surgimento de pelo menos um efeito adverso ao MBV foi de 97,4%⁸. A descontinuação do tratamento devido aos efeitos adversos apresentou variação entre os estudos. Constatou-se que os eventos adversos foram a principal causa de interrupção do tratamento¹⁵, com taxa de 34% dos pacientes²¹. Também foi relatada a ausência de necessidade de interrupção do tratamento diante das adversidades ao MBV^{17,20}. Além disso, houve menor taxa de interrupção do tratamento com MBV (13,2%) em comparação à TDI (31,9%)⁸.

Estudos compararam o tratamento com o MBV em relação ao FOS e as taxas de sucesso foram semelhantes¹⁹. A taxa de resolução da infecção foi ligeiramente superior com o MBV (MBV 74% vs. FOS 66,7%), embora o tempo de *clearance* viral tenha sido menor com o FOS (FOS 16 dias vs. MBV 23 dias)¹⁹. No entanto, o desenvolvimento de resistência foi maior no grupo MBV (18,5%) em comparação ao grupo FOS (11,1%)¹⁹. A mortalidade foi menor entre os pacientes tratados com MBV (22,2%) em relação aos que receberam o FOS (29,6%)¹⁹. Acerca dos efeitos adversos, o grupo MBV apresentou melhor perfil de segurança, com apenas 25,9% dos pacientes com ocorrência de adversidades, em comparação a 85,2% no grupo FOS¹⁹. Observou-se, também, menor hipocalcemia em pacientes tratados com MBV e menor incidência de lesão renal aguda; 8,5% da amostra tratada com MBV apresentou tal efeito adverso, em comparação aos 21,3% para os tratados com FOS⁸.

Estudos investigaram a eficácia e a segurança do MBV em comparação à TDI. O MBV demonstrou maior eficácia na eliminação da viremia na 8ª semana de ensaio^{8,13}. Além disso, apresentou um perfil de segurança favorável, com baixa incidência de lesão renal aguda (MBV 2,8% a 8,5% vs. TDI 13% a 21,3%) e de neutropenia/leucopenia (MBV 0% a 9,4% vs. TDI 14% a 33,9%), embora alta ocorrência de disgeusia (37,2% a 43,7%)^{8,13}. Embora a incidência de efeitos adversos tenha sido ligeiramente maior com o uso de MBV (97,4% vs. TDI 91,4%), esses eventos foram, em sua maioria, de menor gravidade, resultando em menos interrupções de tratamento por esse motivo⁸. Alguns efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, ocorreram semelhantemente em ambos os grupos⁸.

O MBV foi comparado ao valganciclovir (VGCV) em relação aos efeitos adversos e à taxa de resistência, e apresentou menor incidência de neutropenia em relação ao VGCV, com uma taxa de 9,4% da amostra para pacientes tratados com MBV e 33,9% para VGCV/ganciclovir⁸. Contudo, também foi relatado que o MBV não alcançou o critério de não inferioridade para o desfecho primário¹⁵. Com relação à emergência de resistência, observou-se maior taxa de resistência no grupo MBV (10%) comparado ao VGCV (2,5%)¹⁶. Além disso, os eventos adversos foram o principal motivo de descontinuação precoce em ambos os grupos. Apesar disso, o MBV demonstrou perfil de segurança mais favorável, com menor toxicidade hematológica.

Diferentes doses de MBV apresentaram eficácias distintas, dentre as quais a dose de 400 mg duas vezes ao dia demonstrou superioridade, com 70% dos pacientes desse grupo apresentando DNA de CMV indetectável em até 6 semanas, em comparação às dosagens de 800 mg (63%) e 1.200 mg (68%)²¹. O tempo mediano necessário para a negatificação do DNA do CMV com o uso de MBV em relação a terapias tradicionais foi de 23 e 25 dias para o MBV, contra 16 e 30 dias para os demais medicamentos, respectivamente^{13,19}. Foi observado o desenvolvimento da resistência ao MBV em diversos estudos, os quais evidenciaram mutações genéticas no gene *UL97*, com ênfase nas variantes C480F, T40M e H411Y^{14,20}. A frequência de resistência ao MBV variou entre os estudos, com as taxas de mutações de resistência 18,5%¹⁹, 10%¹⁶ e 26%¹⁴. Dois terços (66,7%) dos pacientes sem resposta virológica apresentaram mutações associadas à resistência¹⁸. Foi relatada falha terapêutica ou recidiva precoce em 47% dos episódios, frequentemente ligada à resistência viral¹⁷. Por fim, identificou-se resistência emergente em 10,8% a 28% da amostra durante o tratamento^{13,21}, o que reforça a necessidade de monitoramento genotípico contínuo e ajustes terapêuticos diante da possibilidade de resistência antiviral.

As mutações associadas à resistência ao MBV têm sido relatadas em diferentes estudos. Com resistência cruzada mínima com agentes anti-CMV de primeira linha, o MBV tem um mecanismo de ação único, a menos que ocorram mutações específicas no *UL97*, como *C480F* e *F342*, que resultam em resistência ao MBV e ao ganciclovir. Foram relatados dois pacientes com infecções por CMV resistentes antes do início do tratamento com MBV, dos quais um tem mutação CMV *UL97 H520Q*, o que mostra resistência ao ganciclovir, mas não ao MBV, e o outro com mutação *UL56 C325Y*, que determina resistência ao letermovir. Além disso, dois dos cinco pacientes submetidos aos testes de resistência mostraram mutações detectáveis no *UL97*. No 64º dia de tratamento com MBV, um desses desenvolveu mutação *C480F*, demonstrando alto grau de resistência ao MBV e baixo grau de resistência ao ganciclovir. Esse paciente havia recebido ganciclovir duas vezes nos 6 meses de tratamento com MBV; todavia teve seu teste de resistência ao MBV negativo antes do início do tratamento. O outro paciente, no 3º dia de tratamento com MBV, desenvolveu um polimorfismo *UL97* de significado incerto; mesmo assim, continuou o tratamento com MBV e apresentou eliminação por viremia CMV²⁰.

DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo sintetizou as evidências disponíveis sobre o uso do MBV no tratamento de infecções por CMV R/R em pacientes transplantados. Os estudos incluídos demonstraram, em geral, que o MBV apresenta atividade antiviral significativa contra o CMV R/R, perfil de segurança favorável e potencial para substituir terapias convencionais associadas a elevada toxicidade, especialmente nefrotoxicidade e mielotoxicidade. Os ensaios clínicos randomizados de fase 3^{8,13-15} demonstraram superioridade do MBV em relação às terapias antivirais convencionais, como ganciclovir, VGCV, FOS e cidofovir, no controle da viremia por CMV em pacientes com infecção refratária.

A taxa de eliminação viral confirmada foi significativamente maior nos grupos tratados com MBV, sobretudo entre aqueles com mutações de resistência genotípica basal, o que reforça sua eficácia frente a vírus resistentes aos antivirais-padrão. O perfil de segurança do MBV foi consistentemente mais favorável, com destaque para a menor incidência de neutropenia, lesão renal aguda e distúrbios eletrolíticos em comparação às terapias padrão^{8,13,19}. A disgeusia foi o evento adverso mais frequentemente relatado, porém raramente resultou em descontinuação do tratamento. Em contrapartida, estudos observacionais e de mundo real^{17,18,20} apontaram taxas relativamente elevadas de falha terapêutica, recidiva precoce e emergência de resistência, particularmente em pacientes com alta carga viral inicial ou exposição prévia extensa a antivirais.

Esses achados ressaltam a importância do monitoramento virológico e da genotipagem para guiar intervenções precoces, como ajustes na imunossupressão ou mudança de terapia. A emergência de mutações específicas nos genes *UL97*, *UL27* e *UL54* durante o uso de MBV foi descrita, com destaque para mutações como *UL97 T409M*, *H411Y* e *C480F*, frequentemente associadas à falha virológica^{14,16}. Diante desse cenário, o manejo clínico deve se basear em estratégias que combinem diagnóstico precoce e ajustes terapêuticos rápidos. A genotipagem dos genes *UL97* e *UL54* é essencial para confirmar o perfil de resistência e orientar a troca de tratamento, já que essas mutações conferem perda de resposta ao MBV. Além disso, a recomendação é a substituição do MBV por antivirais alternativos, como o FOS ou, em situações específicas, o cidofovir, embora esse último apresente maior limitação pelo risco de nefrotoxicidade. É importante ressaltar que a associação com ganciclovir ou VGCV deve ser evitada, devido ao antagonismo farmacodinâmico entre esses agentes^{8,21}. Complementarmente, recomenda-se redução controlada da imunossupressão, terapias com linfócitos T específicos e uso de letermovir como profilaxia secundária para prevenir recidivas.

Alguns artigos sugerem que a maioria dessas mutações não confere resistência cruzada significativa com ganciclovir, permitindo, em alguns casos, o resgate terapêutico com antivirais convencionais^{14,16}, enquanto outro afirma que pode haver resistência cruzada ao ganciclovir e ao VGCV, com maior prevalência no gene *UL97* e menor prevalência no gene *UL54*²¹. Subgrupos de pacientes, como receptores de transplante de rim e pulmão, demonstraram benefício clínico mais pronunciado¹³, enquanto a evidência sobre o uso em pacientes com neoplasias hematológicas permanece limitada²⁰. Além disso, o uso do MBV em infecção assintomática pós-transplante de células hematopoéticas foi avaliado, com resultados que apontam menor taxa de descontinuação devido à neutropenia, ainda que sem evidência de superioridade em relação ao VGCV¹⁵. Ainda são escassos os dados sobre o impacto do MBV em desfechos clínicos de longo prazo, como rejeição do enxerto, qualidade de vida e sobrevida global. Embora se tenha relatado menor mortalidade associada ao uso do fármaco, os dados provêm de análises retrospectivas, o que exige cautela na interpretação dos resultados³.

Apesar dos achados relevantes, esta revisão apresenta algumas limitações que merecem destaque. A principal se refere à heterogeneidade dos estudos incluídos, que abrangem desde ensaios clínicos randomizados até estudos retrospectivos e observacionais, o que dificulta a realização de comparações diretas e compromete a precisão na análise dos resultados. Além disso, apesar da importância de aspectos como qualidade de vida a longo prazo, sobretudo relacionada à sobrevida global, rejeição do enxerto e custos com o tratamento, essas informações não foram documentadas nos artigos analisados, uma vez que se limitavam aos desfechos ocorridos apenas durante o tempo do estudo.

Desse modo, é importante que sejam desenvolvidos novos estudos ou a reanálise desses pacientes para que o uso desse fármaco tenha ainda mais respaldo. Outra fragilidade foi a ausência de uma análise crítica sobre possíveis conflitos de interesse dos estudos primários revisados.

CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo buscou mapear as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do MBV no tratamento de infecções por CMV R/R em pacientes transplantados. Os 11 estudos incluídos, predominantemente ensaios clínicos randomizados e estudos retrospectivos de coorte, indicam que o MBV é uma opção terapêutica eficaz, com taxas de resposta virológica que variam de 21% a 90% (média de 63%). Em comparações diretas, o MBV demonstrou superioridade em relação ao FOS e às terapias designadas pelo investigador na eliminação da viremia e na segurança.

Em termos de segurança, o MBV apresentou um perfil mais favorável, com menor incidência de eventos adversos graves, como lesão renal aguda e neutropenia, em comparação com os antivirais tradicionais. Embora a disgeusia tenha sido um efeito adverso comum, os eventos foram predominantemente de menor gravidade, resultando em menores taxas de descontinuação do tratamento. A taxa de mortalidade entre os pacientes tratados com MBV variou de 11,5% a 27%, influenciada pelo tipo de transplante e comparadores. Contudo, a revisão também destacou desafios importantes, como o desenvolvimento de resistência ao MBV, principalmente associada a mutações no gene *UL97*, e a ocorrência de infecções recorrentes. Esses achados reforçam a necessidade de vigilância genotípica contínua e de estratégias para o manejo da recidiva.

Em suma, o MBV representa um avanço significativo no manejo das infecções por CMV R/R em pacientes transplantados, oferecendo uma opção mais eficaz e com melhor tolerabilidade em comparação às terapias existentes. No entanto, estudos futuros são necessários para o monitoramento da resistência e a gestão de recidivas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo: Ferraz LR, Brito AMS, Cabral SLQ, Moraes MBND, Nascimento MAF, Vieira LA, Mota ASB, Silva HRS, Lyra AMVC, Arruda LCO; **Concepção e design:** Ferraz LR, Vieira LA; **Análise e interpretação dos dados:** Ferraz LR, Brito AMS, Cabral SLQ, Moraes MBND, Nascimento MAF, Vieira LA, Mota ASB; **Redação do artigo:** Ferraz LR, Brito AMS, Cabral SLQ, Moraes MBND, Nascimento MAF, Vieira LA, Mota ASB; **Revisão crítica:** Ferraz LR, Brito AMS, Cabral SLQ, Moraes MBND, Nascimento MAF, Vieira LA, Mota ASB; **Aprovação final:** Ferraz LR.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Os dados serão fornecidos mediante solicitação.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*, 2021; 19(12): 759-73. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00582-z>

2. Royston L, Papanicolaou GA, Neofytos D. Refractory/resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients: an update. *Viruses*, 2024; 16(7): 1085. <https://doi.org/10.3390/v16071085>
3. Bassel M, Romanus D, Bo T, Sundberg AK, Okala S, Hirji I. Retrospective chart review of transplant recipients with cytomegalovirus infection who received maribavir in the phase 3 SOLSTICE trial: data at 52 weeks post-maribavir treatment initiation. *Antivir Ther*, 2023; 28(5). <https://doi.org/10.1177/13596535231195431>
4. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, 2018; 102(6): 900-31. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>
5. Green ML, Leisenring W, Pergam SA. CMV reactivation after allogeneic HCT and its effect on immune recovery and long-term outcomes. *Blood*, 2013; 122(7): 1316-24. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-487074>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de recomendação nº 946: Maribavir para o tratamento de citomegalovírus refratário, com ou sem resistência, em pacientes adultos pós-transplante. 2024 [acesso em 18 maio 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-946-maribavir-para-o-tratamento-de-citomegalovirus-refratrio-com-ou-sem-resistencia-em-pacientes-adultos-pos-transplantes/view>
7. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of maribavir. *Reviews in Medical Virology. Rev Med Virol*, 2008; 18(4): 233-46. <https://doi.org/10.1002/rmv.574>
8. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EM, Chemaly RF, Cordonnier C et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*, 2022; 75(4): 690-701. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab988>
9. Gandhi RG, Kotton CN. Evaluating the safety of maribavir for the treatment of cytomegalovirus (CMV). *Ther Clin Risk Manag*, 2022;18: 223-32. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S303052>
10. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*, 2018;169(7): 467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
11. Pollock D, Peters MDJ, Khalil H, McInerney P, Alexander L, Tricco AC. Recommendations for the extraction, analysis, and presentation of results in scoping reviews. *JBIM Evid Synth*, 2023; 21(3): 520-32. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00123>
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Ver*, 2016; 5(1): 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
13. Blumberg AM, Witzke O, Harber M, Ison MG, Saliba F, Kamar N, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infection (with or without resistance) in solid organ transplant recipients: subgroup analysis of the phase 3 randomized SOLSTICE study. *J Heart Lung Transplant*, 2025; 44(6): 986-94. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.11.026>
14. Chou S, Alain S, Cervera C, Chemaly RF, Kotton CN, Lundgren J, et al. Drug resistance assessed in a phase 3 clinical trial of maribavir therapy for refractory or resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Infect Dis*, 2024; 229(2): 413-21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad293>
15. Papanicolaou GA, Avery KR, Cordonnier C, Duarte RF, Haider S, Maertens J. Treatment for first cytomegalovirus infection post-hematopoietic cell transplant in the AURORA Trial: a multicenter, double-blind, randomized, phase 3 trial comparing maribavir with valganciclovir. *Clin Infect Dis*, 2024; 78(3): 562-72. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad709>
16. Chou S, Winston DJ, Avery KR, Cordonnier C, Duarte RF, Haider S, et al. Comparative emergence of maribavir and ganciclovir resistance in a randomized phase 3 clinical trial for treatment of cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*, 2025; 231(3): e470-7. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae469>
17. Ni B, Wolfe CR, Arif S, Carugati M, Heldman MR, Messina JA, et al. Real-world experience with maribavir for treatment of cytomegalovirus infection in high-risk solid organ transplant recipients. *Open Forum Infect Dis*, 2024; 11(7): ofae335. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae335>
18. Beechar VB, Phadke VK, Pouch SM, Mehta AK, Karadkhele G, Larsen CP, et al. Evaluating real-world experience with maribavir for treatment of refractory/resistant cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Clin Transplant*, 2024; 38(10): e15480. <https://doi.org/10.1111/ctr.15480>
19. Ogawa L, Morinishi C, Multani A, Gaynor P, Beaird OE, Pham C, et al. Real-world comparison of maribavir to foscarnet for the treatment of cytomegalovirus in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Viruses*, 2024; 16(12): 1889. <https://doi.org/10.3390/v16121889>
20. Daher M, Khawaja F, Spallone A, Shigle TL, Bhatti M, Vuong NN, et al. Real-world experience with maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients. *Transpl Infect Dis*, 2025; 27(2): e14444. <https://doi.org/10.1111/tid.14444>
21. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Clin Infect Dis*, 2019; 68(8): 1255-64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy706>