

O fardo atual da infecção por citomegalovírus em receptores de transplante renal que não recebem profilaxia farmacológica

The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis

Autores

Claudia Rosso Felipe¹
 Alexandra Nicolau Ferreira¹
 Adrieli Bessa¹
 Tamiris Abait¹
 Priscilla Ruppel¹
 Mayara Ivani de Paula¹
 Liliane Hiramoto¹
 Laila Viana¹
 Suelen Martins¹
 Marina Cristelli¹
 Wilson Aguiar¹
 Juliana Mansur¹
 Geovana Basso¹
 Helio Tedesco Silva Junior¹
 Jose Medina Pestana¹

¹ Universidade Federal de São Paulo, Hospital do Rim, Disciplina de Urologia, São Paulo - SP, Brasil.

Data de submissão: 24/11/2016.
 Data de aprovação: 29/03/2017.

Correspondência para:
 Claudia Rosso Felipe.
 E-mail: claudiafelipe@medfarm.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20170074

RESUMO

A infecção por citomegalovírus (CMV) no transplante renal mudou seu espectro clínico, principalmente devido à atual e mais efetiva imunossupressão. Na ausência de estratégias preventivas, está associado a significativa morbimortalidade. **Objetivo:** este estudo avaliou a incidência de eventos de CMV e seu efeito nos desfechos do transplante renal em receptores sem profilaxia farmacológica ou tratamento preventivo direcionado. **Resultados:** A coorte do estudo envolveu 802 receptores de transplantes de rim entre 30/04/2014 e 30/04/2015. A maioria recebeu indução com globulina anti-timocitária (81,5%), tacrolimus e prednisona em combinação com micofenolato (46,3%) ou azatioprina (53,7%). A incidência global de eventos de CMV foi de 42% (58,6% de infecção e 41,4% de doença). Os pacientes com CMV apresentaram maior incidência de rejeição aguda do primeiro tratamento (19 vs. 11%, $p = 0,001$), em comparação com aqueles sem CMV, mas sem diferenças na perda de enxerto, morte ou perda de seguimento. A incidência de função retardada de enxerto foi maior (56% vs. 37%, $p = 0,000$) e a TFGe a 1 (41 ± 21 vs. 54 ± 28 ml/min, $p = 0,000$) e 12 meses (50 ± 19 vs. 61 ± 29 ml/min, $p = 0,000$) foram menores em pacientes com CMV. A idade dos receptores (OR = 1,03), a sorologia negativa para CMV (OR = 5,21) e o uso de micofenolato (OR = 1,67) foram associados ao aumento do risco de CMV. As alterações na imunossupressão foram mais frequentes em doentes com CMV (63% vs. 31%, $p = 0,000$). **Conclusão:** a incidência de eventos relacionados a CMV foi alta e associada a maior incidência de rejeição aguda e alterações na imunossupressão. Além dos fatores de risco tradicionais, a função renal com 1 mês foi associada de forma independente à infecção por CMV.

Palavras-chave: citomegalovírus; imunossupressão; transplante de rim.

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) infection in kidney transplantation has changed its clinical spectrum, mostly due to the current and more effective immunosuppression. In the absence of preventive strategies it is associated with significant morbi-mortality. **Objective:** This study evaluated the incidence of CMV events and its effect on outcomes of kidney transplantation in recipients without pharmacological prophylaxis or targeted preemptive treatment. **Results:** The study cohort comprised 802 recipients of kidney transplants between 04/30/2014 and 04/30/2015. The majority received induction with anti-thymocyte globulin (81.5%), tacrolimus and prednisone in combination with either mycophenolate (46.3%) or azathioprine (53.7%). The overall incidence of CMV events was 42% (58.6% infection and 41.4% disease). Patients with CMV showed higher incidence of first treated acute rejection (19 vs. 11%, $p = 0,001$) compared with those without CMV but no differences in graft loss, death or loss to follow-up. The incidence of delayed graft function was higher (56% vs. 37%, $p = 0,000$) and the eGFR at 1 (41 ± 21 vs. 54 ± 28 ml/min, $p = 0,000$) and 12 months (50 ± 19 vs. 61 ± 29 ml/min, $p = 0,000$) were lower in patients with CMV. Recipients age (OR = 1.03), negative CMV serology (OR = 5.21) and use of mycophenolate (OR = 1.67) were associated with increased risk of CMV. Changes in immunosuppression was more often in patients with CMV (63% vs. 31%, $p = 0,000$). **Conclusion:** the incidence of CMV events was high and associated with higher incidence of acute rejection and changes in immunosuppression. Besides traditional risk factors, renal function at 1 month was independently associated with CMV infection.

Keywords: cytomegalovirus; kidney transplantation; immunosuppression.

INTRODUÇÃO

O esquema imunossupressor padrão atual para receptores de transplante renal inclui indução com basiliximab e terapia de manutenção com tacrolimus (TAC), micofenolato (MPS) e prednisona (PRED).¹ A terapia de indução com globulina antitimócitos de coelho (r-ATG) tem sido utilizada em uma proporção crescente de pacientes com maior risco imunológico e em receptores de rim de doadores de critérios ampliados.² Esta estratégia determina menor incidência de rejeição aguda e maior sobrevida do enxerto a longo prazo,^{3,4} mas está associada a maior incidência de infecção por citomegalovírus (CMV)⁵ e poliomavírus.^{6,7}

Devido ao uso crescente de esquemas imunossupressores mais eficazes, o espectro das apresentações clínicas da infecção pelo CMV mudou progressivamente, com significativas morbidade e mortalidade na ausência de estratégias preventivas. O tratamento da infecção por CMV é então obrigatório, mas associado ao aumento de custos diretos e indiretos.⁸

Atualmente, existem duas alternativas para a prevenção da infecção por CMV, profilaxia farmacológica universal e tratamento preventivo. Ambas as estratégias têm eficácia e segurança comprovadas.⁹ No entanto, o acesso à profilaxia farmacológica e aos testes laboratoriais para monitoramento da replicação viral, utilizados para o tratamento preventivo, são limitados e não são reembolsados pelo nosso Sistema Único de Saúde.

Este estudo tem como objetivo avaliar a incidência de infecção por CMV, e seu efeito nos principais desfechos de transplante renal, utilizando uma coorte contemporânea de receptores de transplante renal que não foram submetidos à profilaxia farmacológica.

MÉTODOS

FORMATO DO ESTUDO

Este estudo retrospectivo de um único centro único incluiu dados extraídos de uma base eletrônica de dados e adjudicados por revisão de registros médicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê local de Ética em Pesquisa (CEP) na UNIFESP sob registro C.A.A.E ID: 56366516.5.0000.5505.

CASUÍSTICA

Para esta análise, todos os pacientes submetidos a transplante entre 30/04/2014 e 30/04/2015 foram inicialmente selecionados. Os pacientes submetidos a transplantes simultâneos de pâncreas e rim, recebendo transplante de rim de doadores vivos com HLA idênticos e recebendo tratamento imunossupressivo

inicial, incluindo ciclosporina ou everolimus, foram excluídos da análise.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi determinar a incidência e fatores de risco para infecção ou doença por CMV e sua influência nos resultados clínicos no primeiro ano após o transplante renal.

IMUNOSSUPRESSÃO

A terapia de indução com basiliximab foi utilizada em receptores pediátricos, enquanto a r-ATG (dose única de 3 mg/kg dentro de 24 horas da revascularização do enxerto) foi a escolha para a maioria dos receptores adultos. Todos os pacientes receberam tacrolimus em doses ajustadas para manter concentrações sanguíneas entre 5-15 ng/mL, combinadas com MPS (1440 mg/dia) ou azatioprina (AZA, 2 mg/kg/dia). Todos os pacientes receberam uma dose inicial de 0,5 mg/kg/dia de prednisona que foi progressivamente reduzida para 5 mg/dia dentro de um período de 30-45 dias após o transplante.

MANEJO DA INFECÇÃO/DOENÇA POR CMV

Nenhum dos pacientes recebeu profilaxia farmacológica para infecção por CMV. Em vez disso, o tratamento preventivo foi realizado em pacientes considerados de alto risco para desenvolver infecção por CMV: (1) receptores de transplante de rim soronegativos para CMV, de doadores soropositivos para CMV (D+/R-); (2) uso de r-ATG para indução, (3) uso de MPS para tratamento de manutenção; (4) após o tratamento de episódios de rejeição aguda. O tratamento preventivo consistiu do monitoramento da replicação viral a cada duas semanas, da semana três até o final do terceiro mês, utilizando o teste de antigenemia pp65 CMV.

A infecção por CMV foi definida como a presença de mais de 5 células infectadas com o antígeno pp65 de CMV em um total de 200.000 neutrófilos do sangue periférico, na ausência de sintomas ou sinais de infecção por CMV. Para pacientes com D+/R-, o diagnóstico de infecção por CMV foi feito com qualquer número de células infectadas.

A doença por CMV foi definida como qualquer número de células infectadas com sintomas ou sinais característicos associados ao antígeno pp65, tais como febre, astenia, mialgia, leucopenia, trombocitopenia e anormalidades das enzimas hepáticas. Todos os episódios de infecção por CMV ou doença foram tratados com ganciclovir endovenoso, com ajustes de dose de acordo com a função renal, conforme a bula da medicação. O tratamento foi monitorado semanalmente e prolongado

por mais uma semana após um exame negativo de antigenemia pp65, com um mínimo de 14 dias de ganciclovir. A recorrência da infecção ou doença por CMV foi definida como um novo episódio diagnosticado após um tratamento bem sucedido anterior, confirmado por um exame negativo de antigenemia pp65.

DEFINIÇÕES

Os episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia (RACB) foram classificados de acordo com os critérios de Banff, de 2009. Rejeições clínicas foram definidas como disfunção do enxerto sem evidência histológica de rejeição, tratados com metilprednisolona durante pelo menos três dias. O desfecho composto de falha de eficácia incluiu a incidência da primeira rejeição aguda confirmada por biópsia, perda de enxerto, morte ou perda de seguimento. A função retardada do enxerto foi definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana de transplante. A taxa estimada de filtração glomerular (TFGe) foi calculada utilizando a equação MDRD-4. A interrupção permanente do tratamento imunossupressor inicial foi definida como a retirada de um medicamento ou a conversão para outro medicamento alternativo durante o primeiro ano de transplante.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram resumidas por média e desvio padrão, e as variáveis categóricas por proporções. As diferenças entre os grupos foram identificadas utilizando o teste-*t* de *Student* ou Chi-quadrado, respectivamente. As diferenças no acumulado da sobrevida obtida pelas curvas Kaplan-Meier foi identificada pelo teste Log Rank. A regressão logística, utilizando uma ou mais variáveis, foi utilizada para identificar fatores de risco associados à infecção por CMV (idade e tipo de doador; idade; raça; causa da doença renal crônica; grau de sensibilização a antígenos HLA[PRA; tempo em diálise, sorologia para CMV pré-transplante; incompatibilidade HLA; terapia de indução; imunossupressão inicial com MPS; função retardada do enxerto e rejeição aguda) e com função renal reduzida aos 12 meses de transplante (idade e tipo de doador, idade, gênero, tempo em diálise, PRA, incompatibilidade HLA; sorologia pré-transplante para HLA; tempo de isquemia a frio; função retardada do enxerto; terapia de indução; uso de MPS; rejeição aguda e infecção ou doença recorrente por CMV).

Apenas variáveis com $p < 0,05$ na análise univariável foram utilizadas nos modelos multivariáveis. A melhor variável substituta foi selecionada entre as variáveis que mostraram colinearidade para incluir em modelos multivariáveis. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS versão 18 (SPSS

Inc., Chicago, IL, EUA) e as diferenças foram consideradas significativas para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

POPULAÇÃO

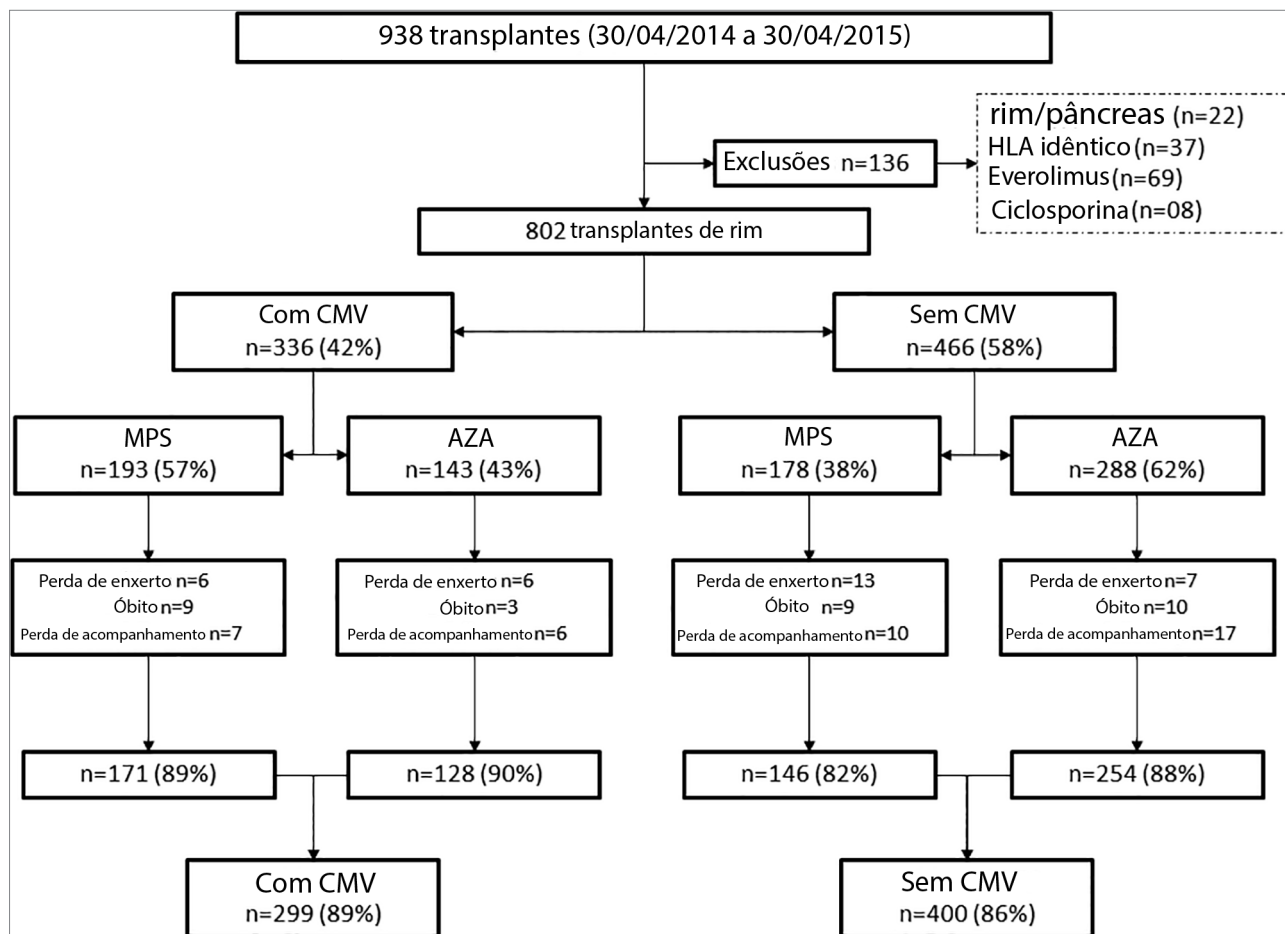
De abril de 2014 a abril de 2015, realizaram-se 938 transplantes de rim. Foram excluídos cento e trinta e seis pacientes: 22 transplantes simultâneos de pâncreas e rim; 37 transplantes de doadores vivos com HLA compatibilidade, 69 pacientes que receberam everolimus, e 8 que receberam ciclosporina no esquema imunossupressor inicial (Figura 1).

A coorte do estudo consistiu em 802 receptores; a maioria eram adultos, homens e com maior prevalência de etnias branca e mestiça. A proporção de pacientes com doença renal crônica secundária ao *diabetes mellitus* foi de 14,9% e o tempo médio em diálise foi de 46,1 meses. Os pacientes apresentaram baixo grau de sensibilização contra antígenos HLA. Apenas 6,2% eram CMV D+/R- com 2,1% adicional de CMV R- que receberam rins de doadores em situação desconhecida em termos de CMV. A idade média do doador foi de 44,9 anos, e 20,9% dos pacientes receberam rins de doadores vivos. A terapia de indução com r-ATG foi utilizada em 81,5%, e todos os pacientes receberam esquemas de imunossupressão inicial consistindo de TAC e PRED, em combinação com MPS (46,3%) ou AZA (53,7%).

INFECÇÃO OU DOENÇA POR CMV

A incidência global de infecção ou doença por CMV foi de 42% (336/802). Os pacientes com infecção por CMV eram mais velhos e estavam em diálise durante um período mais longo. Este grupo apresentou uma maior proporção de pacientes com *diabetes mellitus*, CMV D+ ou combinações desconhecidas/R e PRA de classe II em média maior. Pacientes com infecção por CMV receberam enxertos de doadores mais velhos e com maior proporção de doadores de critérios ampliados, mas com menor incompatibilidade HLA. Finalmente, dos pacientes que não receberam indução ou basiliximab, apenas 23,6% desenvolveram infecção por CMV (Tabela 1).

A infecção por CMV (58,6%) foi mais frequente do que a doença por CMV (41,4%). Devido à prevalência do estado pré-transplante, a maioria dos episódios (66,1%) ocorreu entre CMV D+/R+. Dos 336 primeiros episódios de infecção/doença por CMV, 47 (14%) foram precedidos por um episódio de rejeição aguda. Dos 65 pacientes com primeiros episódios de rejeição aguda tratados, 19 (29%) ocorreram após o primeiro episódio de infecção/doença por CMV.

Figura 1. Disposição dos pacientes avaliados nesse estudo.

A incidência de recorrência da infecção ou doença por CMV foi de 36%, variando entre 1 e 5 episódios por paciente, e produziu um total de 514 episódios de infecção por CMV ou doença diagnosticada em 336 pacientes. Importante: 46% dos pacientes com infecção/doença por citomegalovírus necessitaram de alterações transitórias ou permanentes nas doses de MPS ou AZA (Tabela 2).

Dos 139 pacientes com primeira doença por CMV, 87 (63%) ocorreram durante o período de monitoração de antigenemia pp65 a cada duas semanas. Destes, 19 eram D+/R-, 63 estavam recebendo MPS e 5 ocorreram após o tratamento para rejeição celular aguda. Apenas 2 pacientes (D+/R-) apresentaram doença por CMV após o dia 105, o fim do monitoramento por antigenemia pp65.

A maioria dos episódios de doenças por CMV foram leves, com leucopenia e/ou manifestações gastrointestinais, predominantemente diarreia, sem envolvimento de pulmão, fígado ou pâncreas. Rápida recuperação foi observada após o tratamento, com redução ou interrupção da dose de ganciclovir e MPS ou AZA. Nenhum episódio de doença invasiva por CMV foi confirmado por análise histológica, e não houve óbitos diretamente relacionados a episódios de infecção ou doença por CMV.

Em comparação com a AZA, os pacientes que receberam MPS apresentaram maior incidência (33% vs. 52%), e um intervalo menor entre o transplante e o primeiro episódio de infecção/doença por CMV, respectivamente. A incidência de recorrência da infecção/doença por CMV foi maior nos pacientes que utilizaram MPS (41,4%) em comparação com AZA (28,7%). A duração média do tratamento com ganciclovir não foi diferente entre pacientes que receberam MPS ou AZA.

A incidência do primeiro episódio de CMV após o tratamento de rejeição aguda foi maior em pacientes com AZA (23,8%) em comparação com aqueles usando MPS (6,7%). Além disso, a incidência de rejeição aguda após o primeiro episódio de infecção ou doença por CMV foi maior nos pacientes tratados com MPS (7,2%) em comparação com aqueles tratados por AZA (3,5%). As alterações no esquema imunossupressor inicial após a infecção por CMV/episódios de doença foram maiores em pacientes que receberam MPS (52%) em comparação com AZA (38%) (Tabela 2).

A idade dos receptores (OR = 1,03 por ano), a combinação sorológica de CMV D+/R- (OR = 5,21) e o uso de MPS (OR = 1,67) foram associados a um maior risco de se desenvolver infecção/doença por CMV. Por outro

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

	Total N = 802	Com CMV N = 336	Sem CMV N = 466	p
Idade do receptor, em anos (média ± DP)	40,2 ± 14,7	48,6 ± 13,4	41,1 ± 14,8	0,000
Gênero do receptor, N (%)				
Masculino	497 (62,0)	198 (39,8)	299 (60,2)	0,132
Feminino	305 (38,0)	138 (41,2)	167 (54,8)	
Etnia do Receptor, N (%)				
Branco	321 (40,0)	135 (42,1)	186 (57,9)	0,011
Negro	105 (13,1)	36 (34,3)	69 (65,7)	
Misto	354 (44,5)	149 (42,1)	205 (57,9)	
Outro	22 (2,7)	16 (72,7)	6 (27,3)	
Causa da doença renal crônica, N (%)				
Glomerulonefrite	182 (22,7)	64 (35,2)	118 (64,8)	0,000
Hipertensão	86 (10,7)	47 (54,7)	39 (45,3)	
Diabetes Mellitus	119 (14,9)	64 (53,8)	55 (46,2)	
Doença renal policística	57 (7,1)	31 (54,4)	26 (45,6)	
Desconhecida	284 (35,4)	104 (36,6)	180 (66,4)	
Outra	74 (9,2)	26 (35,1)	48 (64,9)	
Tempo em diálise, meses (média ± DP)	46,1 ± 45,7	51,6 ± 47,6	42,2 ± 44,0	0,004
Tratamento prévio, N (%)				
Hemodiálise	684 (85,2)	284 (41,5)	400 (58,5)	0,784
Diálise peritoneal	43 (5,4)	21 (48,8)	22 (51,2)	
Conservadora	36 (4,5)	14 (38,9)	22 (61,1)	
Hemodiálise/Diálise peritoneal	39 (4,9)	17 (43,6)	22 (56,4)	
Painel de anticorpos reativos (média ± DP)				
Classe I	9,1 ± 22,0	10,9 ± 24,0	7,8 ± 20,3	0,064
Classe II	4,7 ± 16,5	6,0 ± 18,2	3,8 ± 15,1	0,050
Incompatibilidade HLA (média ± DP)	2,5 ± 1,3	2,3 ± 1,2	2,6 ± 1,3	0,001
CMV IgG, N (%) pré-transplante				
Doador +/Receptor +	573 (71,5)	222 (38,7)	351 (61,3)	0,001
Doador +/Receptor -	50 (6,2)	33 (66)	17 (34)	
Doador -/Receptor +	34 (4,2)	13 (38,2)	21 (61,8)	
Doador desc/ Receptor +	126 (15,7)	55 (43,7)	71 (56,3)	
Doador -/Receptor -	2 (0,3)	1 (50)	1 (50)	
Doador desc/ Receptor -	17 (2,1)	12 (70,6)	5 (29,4)	
Idade doador, anos (média ± DP)	44,4 ± 15,3	47,3 ± 14,8	42,3 ± 15,4	0,000
Doador, N (%)				
Doador vivo	168 (20,9)	41 (24,4)	127 (75,6)	0,000
Doador falecido de critério padrão	451 (56,3)	177 (39,2)	274 (60,8)	
Doador falecido de critério expandido	183 (22,8)	118 (64,5)	65 (35,5)	
Tempo de isquemia a frio (media ± DP)	24,5 ± 6,7	24,9 ± 6,7	24,4 ± 6,8	0,417
Terapia de indução, N (%)				
Sem indução	97 (12,1)	26 (26,8)	71 (73,2)	0,000
Timoglobulina	654 (81,5)	301 (46)	353 (54)	
Basiliximab	51 (6,4)	9 (17,6)	42 (82,4)	
Imunossupressão inicial, N (%)				
TAC+MPS+Pred	371 (46,3)	193 (52)	178 (48)	0,000
TAC+AZA+Pred	431 (53,7)	143 (33,2)	288 (66,8)	

DP: desvio padrão; CMV: citomegalovirus; HLA: antígeno leucocitário humano; (desc): desconhecido; TAC: tacrolimus; MPS: micofenolato de sódio; AZA: azatioprina; Pred: prednisona.

lado, o número de incompatibilidades HLA (OR = 0,88 por incompatibilidade) e a função renal com 1 mês (OR = 0,98 por ml/min/1,73 m²) foram associados a um menor risco de infecção/doença por CMV (Tabela 3).

RESULTADOS CLÍNICOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

O grupo com CMV mostrou maior incidência de primeira rejeição aguda tratada (19 vs. 11%) e a primeira biópsia tratada confirmou rejeição aguda (10% versus 6%), em

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO POR CMV OU EPISÓDIOS DA DOENÇA

Variável	Total N = 802	MPS N = 371	AZAN = 431
Incidência do primeiro evento de CMV, N (%)	336 (42,0)	193 (52,0) ⁽¹⁾	143 (33,0)
Infecção	197 (58,6)	121 (62,7)	76 (53,2)
Doença	139 (41,4)	72 (37,3)	67 (46,8)
Tempo até o primeiro evento de CMV, em dias (média ± DP)	47,4 ± 30,1	41,1 ± 18,2 ⁽¹⁾	55,8 ± 39,6
Duração do tratamento, em dias (média ± DP)	20,1 ± 9,1	20,3 ± 9,8	19,8 ± 7,8
Incidência de eventos de CMV segundo a sorologia para CMV pré-transplante, N (%)			
Doador +/Receptor +	222 (66,1)	125 (64,8)	97 (67,8)
Doador +/Receptor -	33 (9,8)	17 (8,8)	16 (11,2)
Doador -/Receptor +	13 (3,9)	7 (3,6)	6 (4,2)
Doador desc/Receptor +	55 (16,4)	35 (18,1)	20 (14,0)
Doador -/Receptor -	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)
Doador desc/Receptor -	12 (3,5)	8 (4,1)	4 (2,8)
Incidência de recorrências de eventos com CMV, N (%)	121 (36,0)	80 (41,4) ⁽²⁾	41 (28,7)
Número total de eventos com CMV recorrente	178	110	68
Infecção	120 (67,4)	73 (66,4)	47 (69,1)
Doença	58 (32,6)	37 (33,6)	21 (30,9)
Pacientes com 1 recorrência	83 (68,6)	59 (73,8)	24 (58,5)
Pacientes com 2 recorrências	24 (19,8)	13 (16,2)	11 (26,8)
Pacientes com 3 recorrências	10 (8,3)	7 (8,8)	3 (7,3)
Pacientes com 4 recorrências	3 (2,5)	1 (1,2)	2 (5,0)
Pacientes com 5 recorrências	1 (0,8)	0 (0)	1 (2,4)
Total de eventos com CMV	514	303	211
Incidência de rejeição aguda tratada antes do primeiro evento com CMV, N (%)	47 (14,0)	13 (6,7) ⁽¹⁾	34 (23,8)
Pacientes com 1 episódio	40 (85,1)	12 (92,3) ^(a)	28 (82,4)
Pacientes com 2 episódios	7 (14,9)	1 (7,7)	6 (17,6) ^(b)
Total de rejeição aguda tratada antes do primeiro evento com CMV, N	54	14	40
Incidência de rejeição aguda tratada após evento com CMV, N (%)	19 (5,7)	14 (7,2)	5 (3,5)
Pacientes com 1 episódio	17 (89,5)	12 (85,7)	5 (100)
Pacientes com 2 episódios	2 (10,5)	2 (14,3)	0 (0)
Total de RA tratada após evento com CMV	21	16	5
Mudanças nas doses de MPS/AZA após eventos com CMV, N (%)	155 (46)	101 (52) ⁽³⁾	54 (38)
Interrupção temporária	63 (41)	30 (30)	33 (61)
Redução na dose	69 (44)	55 (54)	14 (26)
Interrupção permanente	18 (12)	12 (12)	6 (11)
Conversão para outra medicação	5 (3)	4 (4)	1 (2)

DP: desvio padrão; CMV: citomegalovírus; desc: desconhecido; MPS: micofenolato de sódio; AZA: azatioprina.

⁽¹⁾ $p = 0,000$, ⁽²⁾ $p = 0,016$, ⁽³⁾ $p = 0,008$ MPS versus AZA.

^(a) 2 pacientes tiveram 1 episódio de rejeição aguda antes do primeiro evento com CMV e 1 episódio de rejeição aguda após o primeiro evento com CMV;

^(b) 1 paciente teve 2 episódios de rejeição aguda antes do primeiro evento com CMV e 1 episódio de rejeição aguda após o primeiro evento com CMV.

comparação com o grupo sem CMV. Essas diferenças foram consistentes quando esta análise foi limitada a pacientes que receberam MPS ou AZA (Tabela 4). Não houve diferenças na incidência do desfecho composto por falha de eficácia, perda de enxerto, morte ou perda de seguimento. No entanto, uma maior porcentagem de óbitos por infecção foi observada no grupo com CMV (Tabela 5).

FUNÇÃO RENAL

A incidência de função retardada do enxerto foi maior em pacientes com CMV, em comparação com aqueles sem CMV, mesmo considerando receptores de rins de doadores padrão (60% vs. 49%) ou doadores de critérios expandidos (70% vs. 55%) separadamente (Tabela 6). A

TABELA 3 MULTIPLE VARIABLES ANALYSIS TO RISK OF CMV INFECTION OR DISEASE

Variável	Análise univariável		Análise multivariável	
	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i>	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i>
Idade do receptor, anos	1,04 (1,03-1,05)	< 0,001	1,03(1,02-1,04)	0,000
Tempor em diálise, meses	1,00(1,00-1,01)	0,005	1,00(0,99-1,00)	0,703
PRA classe I	1,01(1,00-1,01)	0,051		
PRA classe II	1,01(0,99-1,02)	0,067		
Incompatibilidades HLA	0,83(0,74-0,93)	0,001	0,88(0,77-0,99)	0,035
Sorologia para CMV, Doador (+)/Receptor (-)	2,88(1,57-5,26)	0,001	5,21(2,55-10,66)	0,000
Receptor, etnia Caucásiana	1,01(0,76-1,35)	0,940		
Doença renal crônica causada por <i>diabetes mellitus</i>	1,76(1,19-2,60)	0,005	1,26(0,81-1,94)	0,304
Tipo de doador				
Doador vivo (ref.)				
Doador falecido de critério padrão	2,00 (1,34-2,99)	0,001		
Doador falecido de critério expandido	5,6(3,53-8,95)	< 0,001		
Idade do doador, em anos	1,02(1,01-1,03)	< 0,001	1,00(0,99-1,01)	0,867
Função retardada do enxerto, sim	2,45(1,84-3,23)	< 0,001		
Terapia de indução, r-ATG	2,75(1,83-4,14)	< 0,001	1,57(0,99-2,47)	0,053
Terapia imunossupressora, MPS	2,18(1,64-2,91)	0,000	1,67(1,22-2,29)	0,001
Rejeição aguda, sim	1,04(0,69-1,56)	0,849		
TFGe com 1 mês	0,98(0,97-0,98)	< 0,001	0,98(0,98-0,99)	0,000

IC: intervalo de confiança; MPS: micofenolato de sódio; r-ATG: globulina anti-timocítica do coelho; TFGe: taxa estimada de filtração glomerular (MDRD4).

TFGe aos 1 e 12 meses também foi em média 10 mL/min menor no grupo com CMV. Essa diferença não foi observada no subgrupo de receptores de rins de doadores falecidos de critérios ampliados (Tabela 6). Embora a idade do doador tenha sido associada a um risco aumentado (OR = 1,04 por ano), o uso de terapia de indução com r-ATG (OR = 0,57) e TFGe a 1 mês (OR = 0,93 por mL/min/1,73 m²) foi associado a um menor risco de redução na TFGe aos 12 meses (Tabela 7).

TOLERABILIDADE

A incidência de mudanças nos esquemas de dosagens iniciais de MPS/AZA aos 12 meses de transplante foi maior em pacientes com CMV em comparação com aqueles sem CMV (63% vs. 31%). A redução da dose foi mais frequente nos pacientes que receberam MPS, enquanto a interrupção do fármaco foi mais frequente entre pacientes que receberam AZA (Tabela 8).

DISCUSSÃO

Esta análise mostra a influência negativa da infecção por CMV nos desfechos de transplantes renais em pacientes que recebem efetivos esquemas imunossupressores, mas sem profilaxia farmacológica para CMV. Os pacientes que desenvolveram infecção por CMV apresentaram maior incidência de episódios de rejeição aguda, necessitaram de mais alterações no esquema imunossupressivo e apresentaram função renal inferior aos 12 meses após o transplante.

Considerando os esquemas imunossupressores utilizados, incluindo uma dose única de r-ATG de 3 mg/kg em 82% dos pacientes e o uso de tratamento preventivo somente em pacientes considerados com alto risco de infecção por CMV¹⁰, a incidência geral de infecção/doença por CMV foi de 42%, com quase 60% deles diagnosticados por monitoração de replicação viral. Em outro estudo, envolvendo receptores de transplante de rim que receberam indução com basiliximab, tacrolimus, micofenolato e prednisona, a incidência de infecção/doença por CMV foi de 38%, usando um valor de corte maior, de 10 células positivas pp65 de CMV para desencadear o tratamento.¹¹

Em uma população comparável, mas sem o uso de terapia preventiva, a incidência de doença por CMV foi de 17%. Curiosamente, neste estudo, 54% dos pacientes apresentaram viremia de CMV transitória e autolimitada,¹² e não houve casos de doença invasiva de CMV.

Enquanto nesta coorte, 20% dos pacientes desenvolveram doença por CMV durante o monitoramento por pp65 em duas semanas, apenas 12% desenvolveram doença de CMV durante o monitoramento semanal por pp65 em nosso estudo anterior;¹¹ sugerindo que a frequência dos exames pode explicar, pelo menos em parte, a maior incidência de doença por CMV. Por outro lado, esta coorte teve maior risco de doença por CMV, incluindo um alto uso de r-ATG (82%). Além disso, em outro estudo de coorte, observamos que os pacientes desenvolveram doença por CMV com menor nível de viremia em comparação

TABELA 4 INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS DE EPISÓDIOS DE REJEIÇÃO AGUDA

Parâmetros, N (%)	Com CMV					
	Total N = 336	MPS N = 193	AZA N = 143	Total N = 466	MPS N = 178	AZA N = 288
Primeiro episódio de rejeição aguda, N(%)	65 (19) ^a	25 (13) ^b	40 (28) ^c	50 (11)	12 (7)	38 (13)
Rejeição aguda comprovada por biópsia	34(10) ^d	11(6) ^e	23(16)	27(6)	7(4)	20(7)
IA	13(38)	3(27)	10(44)	18(67)	6(86)	12(60)
IB	11(32)	5(45)	6(26)	4(15)	0	4(20)
IIA	9(27)	3(27)	6(26)	5(19)	1(14)	4(20)
IIB	0	0	0	0	0	0
III	1(3)	0	1(4)	0	0	0
Alterações limítrofes	21(6)	8(4)	13(9)	18(4)	4(2)	14(5)
Rejeição aguda clínica	10(3)	6(3)	4(3)	5(1)	1(1)	4(1)
Tempo até o primeiro episódio de rejeição aguda, em dias (média ± DP)	49,0 ± 50,1	68,7 ± 78,7	42,8 ± 52,1	80,5 ± 129,1	123,1 ± 170,0	52,7 ± 91,8
Número total de episódios de rejeição aguda tratada	75(22)	30(16)	45(33)	55(12)	13(7)	42(15)
Rejeição comprovada por biópsia	36(48)	11(6)	25(18)	30(55)	7(4)	23(8)
IA	13(36)	3(27)	10(40)	21(70)	6(86)	15(65)
IB	13(36)	5(45)	8(32)	4(13)	0	4(17)
IIA	9(25)	3(27)	6(24)	5(17)	1(14)	4(17)
IIB	0	0	0	0	0	0
III	1(3)	0	1(4)	0	0	0
Rejeição mediada por anticorpo	0	0	0	1(2)	1(1)	0
Alterações limítrofes	28(37)	12(6)	16(11)	19(35)	4(2)	15(5)
Rejeição aguda clínica	11(15)	7(4)	4(3)	5(9)	1(1)	4(1)
Tratamento						
Metilprednisolona	55(73)	24(80)	31(69)	46(84)	9(69)	37(88)
Globulina anti-timocítica/ Metilprednisolona	20(27)	6(20)	14(31) ^e	8(14)	3(23)	5(12)
Imunoglobulina/ plasmaferese	0	0	0	1(2)	1(8)	0
Episódios de rejeição aguda por paciente						
Pacientes com 1 episódio	52(16)	20(10)	32(22)	41(9)	9(5)	32(11)
Pacientes com 2 episódios	10(3)	5(3)	5(4)	5(1)	2(1)	3(1)
Pacientes com 3 episódios	1(0,3)	0	1(1)	0	0	0
Pacientes com 4 episódios	0	0	0	1(0,2)	0	1(0,3)

^(a) $p = 0,001$, ^(b) $p = 0,046$, ^(c) $p = 0,000$, ^(d) $p = 0,023$, ^(e) $p = 0,030$ com versus sem CMV.

(DP) desvio padrão.

com aqueles tratados para infecção por CMV, sugerindo que outros fatores, como a potência individual da resposta imune ao vírus, seja celular ou o título de anticorpos, podem estar envolvidos.¹⁰

A incidência de recorrência do CMV foi de 36%, comparável a outros estudos.⁸ No entanto, é importante destacar o elevado número de pacientes com mais de um episódio de recorrência, o que resultou em um alto número de episódios tratados, 514 em 330 pacientes. Os pacientes que receberam MPS apresentaram maior incidência e recorrência de infecção ou doença por CMV, e sofreram mais mudanças no

esquema imunossupressor inicial durante o tratamento com CMV em comparação com aqueles que receberam AZA, confirmando observações anteriores.

Este estudo confirma que a idade do receptor, o estado sorológico CMV D+/R- e uso de MPS foram fatores de risco independentes associados à infecção/doença por CMV. O uso de r-ATG foi associado a um risco aumentado de infecção/doença por CMV, quase atingindo significância estatística. Além disso, a função renal ao 1º mês foi associada à incidência de infecção/doença por CMV, achado observado em outro estudo recente de coorte.¹³ Em um interessante estudo de coorte, pacientes

TABELA 5 EFFICACY AND SAFETY ENDPOINTS

Parâmetros	Com CMV			Com CMV		
	Total (n = 336)	MPS (n = 193)	AZA (n = 143)	Total (n = 466)	MPS (n = 178)	AZA (n = 288)
Endpoint composto, N (%)	67 (20)	31 (16)	36 (26)	92 (20)	38 (21)	54 (19)
RACB	34 (10)	11 (6)	23 (16)	27 (6)	7 (4)	20 (7)
Perda do enxerto	8 (2)	4 (2)	4 (3)	19 (4)	12 (7)	7 (2)
Óbito	12 (4)	9 (5)	3 (2)	19 (4)	9 (5)	10 (3)
Perda de seguimento	13 (4)	7 (4)	6 (5)	27 (6)	10 (6)	17 (6)
Sobrevida do paciente, (%)	96,1	95,3	97,2	95,9	94,9	96,5
Sobrevida do enxerto, (%)	92,9	92,2	93,7	91,6	87,6	94,1
Total de perda do enxerto, N (%)	12 (4)	6 (3)	6 (4)	20 (4)	13 (7)	7 (2)
Tempo para perda do enxerto, dias (média ± DP)	81,83 ± 30,0	65,67 ± 23,9	98,00 ± 28,0	75,90 ± 94,4	73,85 ± 97,3	79,71 ± 96,2
Causa para perda do enxerto, N (%)						
Rejeição	2 (17)	1 (17)	1 (17)	4 (20)	2 (15)	2 (29)
Técnica	2 (17)	0	1 (17)	7 (35)	4 (31)	3 (42)
FI/AT	1 (8)	2 (33)	0	8 (40)	6 (46)	2 (29)
Glomerulonefrite	1 (8)	0	1 (17)	0	0 (0)	0
Outra	6 (50)	3 (50)	3 (50)	1 (5)	1 (8)	0
Total de óbitos, N (%)	13* (4)	9 (5)	4 (3)	19 (4)	9 (5)	10 (4)
Tempo até o óbito, dias (media ± DP)	164,54 ± 88,70	149 ± 70,3	199,50 ± 126,3	97,16 ± 114,6	81,11 ± 93,8	111,60 ± 134,0
Causa do óbito, N (%)						
Infecção	11 (84)	7 (78)	4 (100)	11 (58)	5 (56)	6 (60)
AVC	0	0	0	3 (16)	0	3 (30)
Cardiovascular	1 (8)	1 (11)	0	3 (16)	2 (22)	1 (10)
Outra	1 (8)	1 (11)	0	2 (10)	2 (22)	0

MPS: micofenolato de sódio; AZA: azatioprina; RACB: rejeição aguda confirmada por biópsia; DP: desvio padrão; FI/AT: fibrose intersticial e atrofia tubular;

¹ 4 de 12 pacientes que sofreram perda do enxerto tiveram primeiro RACB; 2 de 13 pacientes que morreram tiveram perda do enxerto primeiro; 3 de 20 pacientes que sofreram perda do enxerto tiveram RACB primeiro;

* 1 paciente sofreu perda do enxerto 174 dias antes do óbito.

TABELA 6 FUNÇÃO RENAL

	Com CMV	Sem CMV	p
Total	336	466	
FRE, N (%)	189 (56)	171 (37)	0,000
TFGe a 1 mês, ml/min, média ± DP	41,4 ± 20,7	54,3 ± 28,1	0,000
TFGe aos 12 meses, ml/min, média ± DP	50,0 ± 19,0	61,4 ± 29,4	0,000
Doador vivo	41 (12)	127 (27)	
TFGe a 1 mês, ml/min, média ± DP	52,0 ± 19,0	62,5 ± 21,8	0,006
TFGe aos 12 meses, ml/min, média ± DP	50,7 ± 16,1	60,3 ± 18,9	0,004
Doador falecido de critério padrão	177 (53)	274 (59)	
FRE, n (%)	116 (65)	142 (52)	0,004
TFGe a 1 mês, ml/min, média ± DP	43,4 ± 23,1	54,0 ± 31,0	0,000
TFGe aos 12 meses, ml/min, média ± DP	54,4 ± 20,4	66,1 ± 34,5	0,000
Doador falecido de critério expandido	118 (35)	65 (14)	
FRE, n (%)	87 (74)	37 (57)	0,020
TFGe a 1 mês, ml/min, média ± DP	34,7 ± 14,4	38,8 ± 21,0	0,129
TFGe aos 12 meses, ml/min, média ± DP	42,6 ± 15,2	44,0 ± 17,1	0,606

FRE: Função retardada do enxerto; TFGe: taxa estimada de filtração glomerular pela fórmula MDRD (Modificação da dieta na equação do estudo da doença renal).

com infecção por CMV apresentaram mudanças mais crônicas nos aloenxertos logo no início, mesmo antes de desenvolver infecção por CMV.¹⁴

Isto está de acordo com nossa observação, considerando a maior prevalência de doadores de critérios ampliados e a maior incidência de FTE (Função Tardia do

TABELA 7 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A BAIXA FUNÇÃO RENAL (TFGe < 53 ML/MIN) 12 MESES APÓS O TRANSPLANTE

Variável	Análise univariada		Análise multivariada	
	Odds Ratio (95% CI)	p	Odds Ratio (95% CI)	p
Doador				
Idade, anos	1,06 (1,04-1,07)	< 0,001	1,04 (1,02-1,05)	0,000
Tipo				
Doador vivo (ref.)				
Doador falecido de critério padrão	1,21 (0,83-1,78)	0,321		
Doador falecido de critério expandido	3,92 (2,42-6,38)	< 0,001		
Receptor				
Idade em anos	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001	0,99 (0,98-0,97)	0,113
Masculino	0,87 (0,64-1,18)	0,359		
Tempo em diálise, meses	1,00 (1,00-1,01)	0,021	1,00 (0,99-1,00)	0,791
PRA classe I	1,00 (0,99-1,01)	0,581		
PRA classe II	1,00 (0,99-1,01)	0,237		
Transplante				
Compatibilidade HLA [0-6]	0,84 (0,74-0,95)	0,005	0,94 (0,81-1,09)	0,414
Sorologia para CMV, Doador (+)/Receptor (-)	1,07 (0,57-1,99)	0,831		
Função retardada do enxerto	1,82 (1,35-2,46)	0,001		
Terapia de indução, r-ATG	1,59 (1,07-2,36)	0,023	0,57 (0,33-0,98)	0,041
Terapia de imunossupressão, MPS	2,16 (1,60-2,93)	< 0,001	1,01 (0,67-1,53)	0,944
Rejeição aguda, sim	1,20 (0,78-1,86)	0,407		
Doença/infecção CMV, sim	1,99 (1,47-2,70)	< 0,001	1,14 (0,77-1,68)	0,518
Função renal a 1 mês	0,93 (0,91-0,94)	< 0,001	0,93 (0,92-0,94)	0,000

IC: intervalo de confiança; MPS: micofenolato de sódio.

TABELA 8 ALTERAÇÕES NOS CRONOGRAMAS DE DOSES DE AZATIOPRINA E MICOFENOLATO DE SÓDIO 12 MESES APÓS O TRANSPLANTE

Mês 12	Com CMV (n = 299)			Sem CMV (n = 400)		
	Total (n = 299)	MPS (n = 171)	AZA (n = 128)	Total (n = 400)	MPS (n = 146)	AZA (n = 254)
Sem modificação na imunossupressão inicial, n (%)	112 (37)	54 (32)	58 (45)	277 (69)	77 (53)	200 (78)
Sem modificação na imunossupressão inicial, n (%)	187 (63) ^a	117 (68) ^b	70 (55) ^c	123 (31)	69 (47)	54 (22)
Redução nas doses de MPS/AZA, n (%)	118 (63)	81 (69)	37 (53)	83 (67)	56 (81)	27 (50)
Interrupção permanente no uso de MPS/AZA, n (%)	69 (37)	36 (31)	33 (47)	40 (33)	13 (19)	27 (50)

^a p = 0,000, ^b p = 0,000, ^c p = 0,000, com versus sem CMV, respectivamente.

Enxerto) no grupo de pacientes que posteriormente desenvolveram infecção/doença por CMV. Uma vez que a função renal prejudicada precocemente aumenta o risco de infecção por CMV é desconhecido, mas a vigilância imunológica prejudicada e a farmacocinética e farmacodinâmica alteradas dos medicamentos imunossupressores podem ter participação. Por outro lado, a associação entre o número crescente de incompatibilidades HLA e o risco reduzido de infecção/doença por CMV é menos clara e merece confirmação adicional.

Os pacientes com infecção/doença por CMV apresentaram maior incidência e episódios mais severos de rejeição

aguda, e necessitaram maior número de tratamentos com r-ATG. Como esperado, não foram observadas diferenças na incidência de perda de enxerto ou morte entre os dois grupos no final do primeiro ano, embora uma maior proporção de óbitos fosse devido a infecções no grupo de pacientes que desenvolveram infecção/doença por CMV. É reconhecido que a infecção por CMV também induz uma ampla gama de efeitos indiretos, como a suscetibilidade à rejeição e às infecções oportunistas.¹⁵

Aos 12 meses, a TFGe média foi menor no grupo com CMV do que entre os pacientes sem CMV, sugerindo um possível efeito indireto. No entanto, entre

vários fatores de risco associados à função renal ao final do primeiro ano, apenas a idade do receptor (OR = 1,04 por ano), uso de r-ATG (OR = 0,57) e TFGe ao 1 mês (OR = 0,93 por ml/min/1,73m²) estiveram associados independentemente com a TFG aos 12 meses. A TFGe ao 1 mês foi usada como um marcador substituto para o tipo de doador e FTE.

Durante o primeiro ano, 46% dos pacientes que desenvolveram infecção/doença por CMV exigiram uma alteração temporária ou permanente no esquema imunossupressor, particularmente devido a reações adversas hematológicas como a leucopenia. No final do primeiro ano, 63% dos pacientes com CMV apresentaram alterações no esquema imunossupressor inicial em comparação com apenas 31% no grupo sem CMV.

Os pacientes que receberam MPS apresentaram maior proporção de alterações no esquema imunossupressivo em comparação com aqueles que receberam AZA. Embora a alteração mais comum no MPS tenha sido a redução da dose, para AZA, a interrupção permanente ocorreu em quase 50% dos pacientes, tanto no grupo com quanto naqueles sem CMV. As alterações nos esquemas imunossupressores têm sido associadas ao aumento da incidência de rejeição aguda.¹⁶ É possível especular que essas alterações possam estar associadas a rejeições subclínicas agudas que influenciam a função renal aos 12 meses.

Esta análise tem várias limitações, incluindo a questão do estudo ter sido conduzido em um único centro, as características demográficas da população, os esquemas imunossupressores utilizados e a falta de profilaxia do CMV, mesmo para o grupo CMV D+/R-, de alto risco. Por outro lado, os dados representam bem as estratégias nacionais de abordagem da infecção por CMV, sugerindo que estratégias mais eficazes para reduzir essa infecção devem ser investigadas e implementadas. No contexto do nosso sistema de saúde pública, o uso de inibidores de mTOR pode ser uma estratégia econômica.¹¹

Em resumo, em uma coorte contemporânea de receptores de transplante de rim, a incidência e a taxa de recorrência da infecção por CMV são altas e estão associadas a maior incidência de rejeição aguda e necessidade de alterações nas drogas imunossupressoras durante o primeiro ano após o transplante. Além dos fatores de risco tradicionais, a função renal ao 1 mês foi associada de forma independente à infecção por CMV. Entender essa associação é fundamental, na medida que aumentamos o uso de rins recuperados de doadores de critérios ampliados.

REFERÊNCIAS

- Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1876-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02726.x>

- Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(1). PMID: 20091551
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 357. United States: 2007 Massachusetts Medical Society.; 2007. p. 2562-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067411>
- Gregory CR, Silva HT, Patz JD, Morris RE. Comparative effects of malononitriloamide analogs of leflunomide on whole blood lymphocyte stimulation in humans, rhesus macaques, cats, dogs, and rats. *Transplant Proc.* 1998;30(4):1047-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(98\)00145-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(98)00145-6)
- Gaber AO, Knight RJ, Patel S, Gaber LW. A review of the evidence for use of thymoglobulin induction in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1395-400. PMID: 20620442 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.04.019>
- Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in solid organ transplantation final report. *American Journal of Transplantation.* 2005;5(2):218-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00692.x>
- Suwelack B, Malyar V, Koch M, Sester M, Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplant Rev (Orlando).* 2012;26(3):201-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2011.05.002>
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333-60. PMID: 23896556 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>
- Vincenti F, Qazi Y, Kaplan B, Kim D, Shihab F, McCague K, et al. Influence of Induction Therapy on the Efficacy of Everolimus vs Mycophenolate Based Regimen in De Novo Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2014;98:539-40.
- Henrique Pinto C, Tedesco-Silva H, Jr., Rosso Felipe C, Nicolau Ferreira A, Cristelli M, Almeida Viana L, et al. Targeted preemptive therapy according to perceived risk of CMV infection after kidney transplantation. *Braz J Infect Dis.* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.007>
- Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant.* 2015;15(10):2655-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13327>
- David-Neto E, Triboni AH, Paula FJ, Vilas Boas LS, Machado CM, Agena F, et al. A double-blinded, prospective study to define antigenemia and quantitative real-time polymerase chain reaction cutoffs to start preemptive therapy in low-risk, seropositive, renal transplanted recipients. *Transplantation.* 2014;98(10):1077-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.000000000000189>
- Bataille S, Moal V, Gaudart J, Indreies M, Purgus R, Dussol B, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(6):480-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00533.x>
- Erdbrugger U, Scheffner I, Mengel M, Schwarz A, Haller H, Gwinner W. Long-term impact of CMV infection on allografts and on patient survival in renal transplant patients with protocol biopsies. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(11):F925-32. PMID: 26354882
- De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):118-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.010>
- Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, Evenepoel P, Meijers B, Naeens M, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int.* 2013;26(8):813-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12133>