


## Profilaxia no Transplante Renal

Catarina Cardoso<sup>1,\*</sup> , Pedro Bravo<sup>1</sup> , Ana Messias<sup>1</sup> , Joana Martins<sup>1</sup> , Carlos Oliveira<sup>1</sup> 

1.Hospital Garcia de Orta  – Departamento de Nefrologia – Almada – Portugal.

\*Autor correspondente: [catarina.cardoso@hgo.min-saude.pt](mailto:catarina.cardoso@hgo.min-saude.pt)

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Maio 17, 2024 | Aprovado: Jun 28, 2024

### RESUMO

O transplante renal é o tratamento de excelência para a doença renal em estágio terminal, melhorando a sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes em comparação com a diálise. No entanto, o uso de terapêutica imunossupressora para prevenção da rejeição do enxerto torna os recetores vulneráveis a infeções, uma complicação importante no período pós-transplante. As estratégias de profilaxia são indispensáveis para minimizar os riscos infecciosos e otimizar os resultados obtidos. Esta revisão pretende sistematizar as estratégias de profilaxia nas fases de pré-, peri- e pós-transplante, oferecendo uma visão abrangente das indicações, *timing*, doses e efeitos adversos. A profilaxia pré-transplante envolve a pesquisa meticulosa de infeções ativas, atualização do estado vacinal e tratamento de infeções latentes. A profilaxia peri-transplante concentra-se em abordagens antimicrobianas personalizadas, de forma a reduzir os riscos de infeção cirúrgica e relacionados com o dador durante o período do peri-operatório. A profilaxia pós-transplante é crucial para prevenir infeções oportunistas, com foco na pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e na infeção por citomegalovírus. Esta discussão pretende abranger as diferenças dos diversos regimes profiláticos, destacando a eficácia e os desafios associados aos agentes disponíveis e utilizados na prática clínica. Pretende ainda enfatizar o papel fundamental da instituição de profilaxias na minimização dos riscos infecciosos e na melhoria dos resultados dos recetores de transplante renal, defendendo uma abordagem proativa e multifacetada na gestão de doenças infecciosas nesse contexto.

**Descritores:** Transplante de Rim; Infeção; Profilaxia; Imunossupressão.

### *Prophylaxis in Kidney Transplantation*

### ABSTRACT

Kidney transplantation is the gold standard treatment for end-stage renal disease, improving survival and quality of life compared to dialysis. However, the use of immunosuppressive therapy to prevent allograft rejection renders recipients vulnerable to infections, a major concern in the posttransplant period. Prophylaxis strategies are indispensable in minimizing infectious risks and optimizing patient outcomes. This narrative review synthesizes current prophylaxis strategies across pretransplant, peritransplant, and posttransplant phases, providing a comprehensive overview of indications, timing, dosing, and adverse effects. Pretransplant prophylaxis involves thorough screening for infections, updating immunization status, and managing latent infections. Peritransplant prophylaxis focuses on tailored antimicrobial approaches to mitigate surgical and donor-related infection risks during the perioperative period. Posttransplant prophylaxis is a crucial component against opportunistic infections, particularly focusing on preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and cytomegalovirus infection. This discussion encompasses the nuances of prophylactic regimens, highlighting the efficacy and challenges associated with the agents available and used in clinical practice. This review emphasizes the pivotal role of prophylaxis in minimizing infectious risks and optimizing outcomes in kidney transplant recipients, advocating for a proactive and multifaceted approach to infectious disease management in the transplant setting.

**Descriptors:** Kidney Transplant; Infection; Prophylaxis; Immunosuppression.

## INTRODUÇÃO

O transplante renal (TR) é o melhor tratamento para pacientes selecionados com doença renal em estágio terminal (DRET), melhorando a sobrevida e a qualidade de vida em comparação com pacientes em diálise ou aqueles em diálise aguardando transplante.<sup>1,2</sup> No entanto, o uso de imunossupressão para evitar a rejeição do aloenxerto leva a um aumento do risco de infecção, uma das complicações mais frequentes e temidas no período pós-transplante. A profilaxia é crucial para evitar ou minimizar o risco de infecção e preservar a função renal, melhorando tanto os resultados do enxerto quanto os do paciente.<sup>3</sup>

O objetivo desta revisão é descrever as estratégias de profilaxia atualmente disponíveis, incluindo as suas principais indicações, tempos, ajuste de dose e efeitos adversos, e fornece uma visão sistemática sobre a sua gestão, de modo a simplificar a sua utilização na prática clínica e otimizar as estratégias de profilaxia já existentes.

## MÉTODOS

Uma pesquisa não sistemática do banco de dados PubMed para artigos em inglês, usando as palavras-chave infecção, imunossupressão, transplante renal e profilaxia, foi realizada para construir essa revisão narrativa. Relatos de casos e séries de casos considerados relevantes pelos autores também foram incluídos. Além disso, os artigos de revisão foram pesquisados manualmente para identificar artigos potencialmente pertinentes.

### TR e a necessidade de profilaxia

Em 1933, o Dr. Yuriy Vorony, em Kherson, Ucrânia, tentou realizar o primeiro transplante de rim humano de um doador falecido. O paciente morreu dois dias após o transplante, pois o enxerto era incompatível com o grupo sanguíneo do receptor.<sup>4</sup> Mais tarde, em 1950, em Illinois, Estados Unidos, o Dr. Richard Lawler transplantou com sucesso um rim de um doador falecido. Esse rim foi rejeitado 10 meses depois. Depois de dois anos, em Boston, o Dr. Joseph Murray realizou o primeiro transplante de rim bem-sucedido entre pacientes vivos (gêmeos). Esse transplante durou 8 anos e o receptor morreu de uma causa não relacionada. Ficou mais evidente que a rejeição e a imunossupressão eram alguns dos principais obstáculos à sobrevivência do enxerto. Em 1962, a mesma equipe realizou o primeiro transplante renal bem-sucedido de um doador falecido para um receptor não aparentado, usando a azatioprina como medicamento imunossupressor.<sup>5</sup> Nas décadas seguintes, foram descobertos novos medicamentos imunossupressores e melhores métodos para combinar doadores e receptores. Esses avanços, juntamente com técnicas cirúrgicas aprimoradas, levaram a mais cirurgias de transplante e a resultados mais satisfatórios e sustentáveis. Um longo caminho foi percorrido e, atualmente, o transplante de rim é considerado a opção de tratamento preferencial para pacientes selecionados com DRET.

Apesar do aumento das taxas de sucesso, as complicações e os desafios ainda estão presentes, e a infecção é uma das principais causas da diminuição das taxas de sobrevivência do enxerto e do paciente. Os pacientes transplantados são mais suscetíveis a infecções, que podem ocorrer a qualquer momento durante o período pós-transplante. A maioria dessas infecções é causada por agentes oportunistas, levando a uma doença invasiva no hospedeiro imunocomprometido, e está associada à terapia imunossupressora de longo prazo administrada para evitar a rejeição do aloenxerto e a perda subsequente.<sup>3,6</sup> Devido à disfunção dos linfócitos T inerente à imunossupressão do transplante, as infecções virais são um dos principais contribuintes para a morbidade, resultando em disfunção e rejeição do enxerto, além de um risco maior de outras infecções oportunistas.

É importante lembrar que os sinais clínicos de infecção em pacientes imunocomprometidos são, às vezes, sutis e inespecíficos em comparação com pacientes com função intacta do sistema imunológico, o que dificulta o reconhecimento. A febre, se presente, deve incluir causas não infecciosas em seu diagnóstico diferencial, como rejeição de enxerto ou toxicidade de medicamentos.<sup>6</sup>

O estado imunossupressor é influenciado não apenas pelo tempo, pela dose e pelo medicamento imunossupressor específico, mas também pela perda da integridade mucocutânea (cateteres intravenosos centrais [IV], drenos ou cateteres urinários) e condições metabólicas como diabetes ou uremia. O padrão de infecção e os agentes envolvidos normalmente seguem uma linha de tempo padrão, considerando o tempo após o transplante, os regimes de imunossupressão e as exposições do doador e do receptor.

Nesta revisão, as estratégias de profilaxia serão divididas por períodos pré-transplante, peritransplante e pós-transplante.

### Profilaxia pré-transplante

#### Triagem

Antes do TR, é importante realizar um histórico médico completo, discutindo a exposição e o histórico de infecções anteriores do paciente, bem como o registro de imunização, hobbies, exposição a animais e registros de viagens.<sup>7,8</sup> Esse é o primeiro passo para criar uma estratégia de profilaxia adequada para cada paciente.

Todos os candidatos devem ser testados para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite A, B e C, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (VEB), vírus varicela zoster (VVZ), *Treponema pallidum*, *Toxoplasma* e *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>3</sup> Alguns desses organismos podem estar presentes no hospedeiro imunocompetente e normalmente não causam doença. Entretanto, com a terapia de imunossupressão, há um risco maior de reativação/replicação e doença invasiva, com altas taxas de morbidade e mortalidade.<sup>7</sup>

Além dos testes padrão aplicáveis à maioria dos candidatos, outros patógenos podem ser pesquisados considerando o contexto epidemiológico, como o contato com cães (*Leishmania* spp.) ou gado (*Brucella* spp.). Os pacientes da África, Ásia, América Latina ou de outras áreas endêmicas também devem ser testados para *Strongyloides*.<sup>7</sup> Os hábitos alimentares devem ser considerados, inclusive o uso de água de poço (*Cryptosporidium*), o consumo de carnes não cozidas (Salmonella, Listeriose, hepatite E) e laticínios não pasteurizados (*Listeria*).<sup>9</sup>

As infecções dentárias devem ser examinadas e tratadas adequadamente. As infecções relacionadas a cateteres (hemodiálise e diálise peritoneal) devem ser cuidadosamente pesquisadas e tratadas, se presentes. Se o candidato tiver histórico de infecções recorrentes (por exemplo, infecções de bronquiectasia, infecções do trato urinário (ITU) com cálculos coraliformes, amigdalite), anormalidades anatômicas, doenças sistêmicas e defeitos imunológicos secundários devem ser examinados e tratados.

## Imunização

O registro de imunização deve ser atualizado conforme as diretrizes nacionais e desempenha um papel importante na prevenção de infecções em pacientes imunocomprometidos.<sup>7</sup> Os contatos próximos de receptores de transplante também devem ser totalmente vacinados.<sup>8</sup> A imunização deve ser feita preferencialmente antes do transplante (pelo menos 4 semanas antes), pois a resposta imunológica pode ser comprometida após o transplante, seguindo os regimes imunossupressores. As vacinas vivas são contraindicadas.<sup>8</sup> As vacinas inativadas, se necessárias após o transplante para completar a série ou se o paciente permanecer soronegativo, podem ser administradas de 2 a 6 meses após o transplante. O momento ideal é controverso, e é razoável esperar pelo menos 3 meses e até 12 meses antes da vacinação. A vacina contra a gripe pode ser administrada a partir de 1 mês após o transplante, se necessário (durante surtos). Após o tratamento da rejeição, o momento da vacinação pode ser diferente e, em geral, é evitada por seis meses.<sup>10-12</sup>

A imunização para candidatos e receptores de transplante renal é mostrada na Tabela 1. Deve-se administrar hepatite A e B em pacientes soronegativos, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), influenza (forma inativada), conjugado pneumocócico 13-valente (se ainda não tiver sido recebido, em uma única dose vitalícia) e polissacarídeo pneumocócico 23-valente (em duas doses, com 5 anos de intervalo). As vacinas contra varicela e caxumba, sarampo e rubéola são vacinas vivas/vivas atenuadas e devem ser administradas antes do transplante, se o paciente for soronegativo. A vacina contra varicela zoster deve ser considerada em pacientes com mais de 50 anos e a vacina contra o papilomavírus humano (HPV) em pacientes entre 11 e 26 anos. Pacientes esplenectomizados (ou pacientes que possam precisar de esplenectomia ou eculizumab) devem ser vacinados contra *Haemophilus influenzae* e *meningococcus*.<sup>3,11,12</sup>

Uma das principais preocupações com a imunização é que a vacinação, especialmente contra a gripe, que deve ser administrada anualmente, pode levar ao desenvolvimento de anticorpos contra o antígeno leucocitário humano (HLA). No entanto, vários estudos demonstraram que as vacinas são seguras no contexto pós-transplante e não estão associadas a resultados piores.<sup>13,14</sup>

**Tabela 1.** Imunização para candidatos e receptores de transplante renal.

Tipo de vacina	Objetivo da vacina	Observações/indicações
Inativa (inativada, morta, de subunidade ou recombinante)	Vírus da hepatite B	Todos os receptores não imunes com base em testes sorológicos
	Vírus da hepatite A	Pacientes de alto risco se não tiverem sido previamente vacinados ou imunes (viagem ou residência em uma área endêmica)
	<i>Meningococcus</i> (sorotipos A, B, C, W e Y)	Pacientes de risco não vacinados anteriormente: tratamento com eculizumab; função esplênica prejudicada
	<i>H. influenzae</i>	
	HPV	Todos os receptores não vacinados anteriormente se a indicação baseada na idade for atendida (11-26 anos de idade)
	Vacinas pneumocócicas	Todos os receptores que não foram vacinados anteriormente ou que precisam de doses de reforço (de acordo com as diretrizes nacionais)
	Vírus da gripe sazonal	Todos os receptores anualmente
Ativa, atenuada (pré-transplante)	SARS-CoV-2	Todos os receptores de acordo com as diretrizes nacionais
	VVZ	Todos os receptores com mais de 50 anos de idade
	Sarampo, caxumba e rubéola	Pacientes não vacinados anteriormente e/ou sem evidência de imunidade

Fonte: Elaborada pelos autores.

## Tratamento de infecções latentes

As infecções são mais difíceis de diagnosticar e de tratar quando o paciente está imunocomprometido, e é importante tratar as infecções ativas e latentes antes do transplante. Além disso, as interações medicamentosas com imunossupressores podem limitar as opções de tratamento e aumentar as toxicidades.

A tuberculose (TB) em receptores de transplante pode resultar da transmissão do enxerto ou nosocomial (hospitalar), ou ser adquirida na comunidade, mas, nessa população, ela é vista principalmente como uma reativação de uma infecção latente. Considerando essa epidemiologia, é necessário fazer uma triagem sistemática nos pacientes antes de iniciar a terapia imunossupressora. Todos os pacientes devem ser examinados por meio de uma biópsia de tórax e teste tuberculínico cutâneo (TTC) ou ensaio de liberação de interferon-gama (ELIG). Em candidatos com DRET, o ELIG é preferível, pois parece ter uma sensibilidade maior e distingue entre infecção e resposta imune da vacinação com *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG).<sup>7,15</sup> A profilaxia anti-TB deve ser fornecida para candidatos com histórico de TB tratada inadequadamente, ELIG positivo, reatividade à tuberculina  $\geq 5$  mm ou histórico de reatividade sem profilaxia adequada e contato próximo com TB pulmonar ativa. Os regimes de tratamento que incluem rifampicina devem ser concluídos até duas semanas antes do transplante, pois a rifampicina reduzirá significativamente os níveis séricos de inibidores de calcineurina e glicocorticoides, mesmo semanas após a interrupção da terapia. Os pacientes que receberem um rim de um doador conhecido por ter TB não tratada devem ser tratados após o transplante (se o doador tiver sido totalmente tratado, não será necessário tratamento adicional).<sup>15</sup>

## Profilaxia peritransplante (dentro de 30 dias após o TR)

Não há dados individualizados sobre colonização ou infecção, portanto, a profilaxia antimicrobiana pós-operatória padrão deve ser administrada a todos os receptores de transplante de rim. Em geral, uma cefalosporina de primeira geração (por exemplo, cefazolina) oferece proteção adequada nas primeiras 24 horas e é usada no intraoperatório.<sup>16</sup> Se a posição específica de colonização ou infecção pós-transplante for conhecido, a estratégia de profilaxia deve ser ajustada.

Durante os primeiros dias após a cirurgia, assim como em outros tipos de cirurgias, há um alto risco de infecções relacionadas à cirurgia. Cada centro de transplante é responsável pelo protocolo referente à profilaxia antibacteriana e/ou antifúngica peritransplante, conforme os padrões de suscetibilidade e registros epidemiológicos. Em geral, a profilaxia antifúngica não é necessária em receptores de TR, mas deve ser adaptada conforme os fatores de risco individuais e a posição de colonização.<sup>17</sup> A profilaxia de *Candida* spp. é garantida em transplantes de pâncreas devido ao alto risco de contaminação ou vazamentos anastomóticos nos locais de drenagem exócrina (relevante para o transplante simultâneo de rim e pâncreas). O fluconazol é comumente usado.<sup>18</sup>

As infecções conhecidas do doador também devem ser consideradas ao escolher o regime de profilaxia correto.

## Infecções de pele e tecidos moles

Os receptores de TR têm a menor taxa de infecções de pele e tecidos moles (ISC) entre os transplantes de órgãos sólidos (4-11%).<sup>19,20</sup> No entanto, essa continua sendo uma complicação importante no período inicial pós-transplante, afetando o tempo de permanência no hospital e os custos.

As ISC incluem infecções bacterianas, como celulite, abscessos e infecções de feridas. Os fatores de risco incluem diabetes mellitus ou obesidade do receptor, cirurgias com várias anastomoses (vasculares e ureterais) que predisõem a vazamentos e hematomas considerados locais potenciais de infecção. Além disso, sabe-se que alguns agentes imunossupressores usados com frequência prejudicam a cicatrização de feridas, como glicocorticoides, globulina antitumoral e inibidores do alvo mamífero da rapamicina.<sup>17</sup>

As medidas preventivas para reduzir o risco dessas infecções incluem cuidados completos com a ferida, técnicas estéreis otimizadas e evitar fontes de infecção.<sup>17</sup>

É importante lembrar que algumas infecções virais, incluindo o vírus herpes simplex (HSV) e o VVZ, podem se manifestar como lesões cutâneas e devem ser reconhecidas e tratadas.

## Infecções nosocomiais

As infecções nosocomiais são de importância crescente em receptores de transplante, pois os pacientes têm maior vulnerabilidade no período pós-transplante inicial.

A ITU é a infecção bacteriana mais comum em receptores de TR, com uma incidência de até 80% em algumas séries.<sup>19</sup> Os fatores de risco incluem cateterização da bexiga, trauma cirúrgico, terapia imunossupressora e trauma imunológico associado à rejeição do aloenxerto. Os agentes causadores de ITUs são semelhantes aos da população em geral. No entanto, no ambiente hospitalar, as bactérias multirresistentes (BMR) devem ser consideradas, pois representam um problema de saúde pública exigente e crescente. A incidência cada vez maior de patógenos multirresistentes desafia os tratamentos convencionais e exige abordagens mais complexas e personalizadas para evitar sua disseminação progressiva e o impacto nos resultados dos rins e dos pacientes. As infecções com agentes multirresistentes complicam os protocolos de tratamento, levando a internações hospitalares mais longas, aumento dos custos de saúde e taxas de morbidade e mortalidade mais altas. A resistência aos antibióticos está

crescendo na prática clínica, com o tratamento da bacteriúria assintomática e o uso indevido de antibióticos representando fatores de risco importantes. A seleção de antibióticos deve ser orientada pelos resultados dos testes microbiológicos e a duração da terapia deve ser adaptada e reduzida à dose mínima eficaz. Os agentes BMR mais comuns que causam ITU em receptores de TR incluem, entre outros, bactérias produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado (BLEA) (como *Escherichia coli* e *Klebsiella*) e *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos.<sup>21</sup>

Infecções respiratórias virais ou bacterianas de diferentes gravidades também são muito comuns e podem ser adquiridas de visitantes e da equipe do hospital.

Para minimizar o risco de infecção, os drenos, cateteres vesicais e cateteres venosos centrais devem ser removidos o mais rápido possível. Organismos como *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE, em inglês), *Candida* spp. ou *Staphylococcus aureus* da pele colonizada são frequentemente associados a biofilmes, levando a um risco maior de bacteremia, e devem ser tratados imediatamente se estiverem presentes.<sup>9</sup>

Outra infecção importante durante esse período é a colite por *Clostridium difficile* (incidência de 0,5 a 16% em receptores de TR), que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de diarreia em receptores de transplante. A exposição a antimicrobianos é o fator de risco mais importante, e todos os agentes antimicrobianos podem predispor à colite por *C. difficile*, mas a clindamicina, as cefalosporinas, a ampicilina e as fluoroquinolonas são os mais frequentemente implicados.<sup>22</sup>

### Produto derivado do doador

Infecções assintomáticas ou latentes de doadores podem ser transmitidas ao receptor, incluindo CMV, HIV, HCV, HBV, VEB, HSV e o vírus linfotrópico T humano (HTLV-1/2). A triagem de doadores para esses vírus é garantida, e o conhecimento de sua presença serve para desenvolver estratégias preventivas ou de monitoramento para os receptores.

A sífilis deve ser testada. A transmissão da sífilis por meio do transplante renal é rara e descrita apenas em relatos de casos.<sup>23</sup> Não é uma contraindicação para a doação de órgãos se o receptor receber tratamento pós-transplante com um regime adequado de penicilina.

Devido à escassez de órgãos e à eficácia dos antivirais de ação direta, alguns centros começaram a usar doadores virêmicos de hepatite C para receptores de transplante renal não infectados, se a terapia antiviral puder ser garantida após o transplante.<sup>7,24</sup> Indivíduos infectados pelo HIV também são considerados doadores para receptores infectados pelo HIV, geralmente sob protocolos de pesquisa, e os resultados têm sido progressivamente melhores.<sup>25</sup> Embora essa opção seja promissora para receptores HIV, positivos, ela ainda não está disponível no Brasil. Os doadores com anticorpo central positivo para hepatite B também são considerados seguros, desde que o receptor receba profilaxia antiviral.<sup>26</sup>

Na doação em vida, a faixa de triagem deve ser ampliada e os testes para toxoplasmose e *M. tuberculosis* devem ser realizados.<sup>7</sup> Considerando a tuberculose, a transmissão do doador foi responsável por até 15% dos casos pós-transplante relatados, com a prevalência diminuindo com o uso da profilaxia com isoniazida. Doadores com doença ativa não devem ser considerados.<sup>27</sup> A transmissão de *Trypanosoma cruzi* e *Strongyloides* por transplante foi descrita e os testes devem ser realizados com base em fatores de risco epidemiológicos. O transplante renal não é contraindicado em doadores afetados.<sup>7</sup>

As infecções bacterianas no trato respiratório ou urinário e as infecções da corrente sanguínea devem ser diagnosticadas antes do transplante. A evidência de tratamento e controle de infecção adequados deve ser documentada, e o receptor deve ser tratado adequadamente.

### Remoção do stent

Os stents ureterais são comumente colocados na anastomose ureteral-vesical durante a cirurgia de TR para reduzir o risco de complicações urológicas, como vazamento urinário ou estenose ureteral, mas parecem estar associados a um risco maior de ITU. A remoção precoce do stent ureteral (dentro de 4 semanas após o TR) pode ajudar a prevenir a ITU pós-transplante, e isso deve ser feito sempre que possível.<sup>28</sup>

### Profilaxia pós-transplante

Durante o período inicial após o transplante, os pacientes são suscetíveis a infecções nosocomiais e oportunistas, especialmente nos primeiros seis meses, quando a dose de imunossupressão é maior. A profilaxia desempenha um papel fundamental e é crucial para evitar morbidade e mortalidade significativas.

As infecções seguem um padrão relativamente consistente, considerando o tempo decorrido desde o transplante e a duração da imunossupressão, refletindo a mudança nos fatores de risco ao longo do tempo (hospitalização, cirurgia, imunossupressão, rejeição e tratamento consecutivo, infecção latente e exposições).<sup>3</sup>

### Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) é uma infecção fúngica oportunista grave e com risco de vida que afeta hospedeiros imunocomprometidos. A colonização por *P. jirovecii* é comum na população adulta, mas a infecção primária geralmente é assintomática. A doença invasiva sintomática é rara e limitada a indivíduos imunocomprometidos, geralmente na forma de PPJ.<sup>29</sup>

A incidência de PPJ na maioria dos centros era de 10 a 15% antes do uso regular de regimes de profilaxia, o que reduziu significativamente sua ocorrência para menos de 2%.<sup>30</sup> Entre os receptores de transplante de órgãos sólidos, os receptores de TR têm a menor taxa de PPJ, mas isso continua sendo uma consideração importante. As recomendações atuais sugerem que todos os pacientes recebam profilaxia.<sup>31,32</sup>

O trimetoprim-sulfametoxazol (SMX-TMP) é considerado o regime de primeira escolha para a profilaxia da PPJ, pois é uma combinação de antibióticos conveniente, amplamente disponível, altamente eficaz e acessível.<sup>33,34</sup> Além disso, tem um amplo espectro de ação, prevenindo muitas infecções hospitalares e comunitárias causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterococcus*. Seus efeitos se estendem às espécies de *Toxoplasma*, *Nocardia* e *Listeria* e a algumas cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) adquiridas na comunidade. Isso é particularmente importante considerando-se as infecções respiratórias e de ITU, comuns na infecção pós-transplante, que causam alta morbidade, custos e estadias hospitalares prolongadas.<sup>32</sup>

A dose profilática de SMX-TMP é de um comprimido de dose única (SS) (400 + 80 mg) por dia ou um comprimido de dose dupla (DS) (800 + 160 mg) três a sete vezes por semana, por via oral. Não foi encontrada qualquer diferença entre as doses diárias e as doses três vezes por semana.<sup>34</sup> Este regime deve durar 6 a 12 meses, quando o risco é considerado mais elevado, mas deve ser ajustado individualmente, uma vez que a duração ótima é desconhecida. A profilaxia adicional é geralmente recomendada em alturas de maior imunossupressão, como durante o tratamento da rejeição aguda do enxerto, infecção por CMV ou crises de doença autoimune.<sup>32</sup>

Alguns potenciais efeitos colaterais são reações alérgicas (variando de erupções cutâneas leves a moderadas à síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica), distúrbios gastrointestinais, aumento dos níveis de creatinina sérica e supressão da medula óssea (com subsequente leucopenia e trombocitopenia, especialmente quando usado concomitantemente com outros agentes mielossupressores, como valganciclovir e micofenolato de mofetila). Embora geralmente sejam bem tolerados, esses efeitos colaterais podem levar à interrupção do uso do medicamento. As alternativas para a profilaxia da PPJ incluem a atovaquona ou a dapsona, mas elas não oferecem os mesmos benefícios de amplo espectro que o SMX-TMP e são mais caras. A dapsona é contraindicada em pacientes com deficiência comprovada de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). As doses diárias e o ajuste renal são mostrados na Tabela 2.

Para o diagnóstico presumido ou estabelecido de PPJ, o SMX-TMP é o agente de primeira linha e o medicamento de escolha, e nenhum outro agente apresenta melhores resultados.<sup>32</sup>

**Tabela 2.** Profilaxia e tratamento da PPJ: ajuste da dose do medicamento e da insuficiência renal.

Fármaco	Dosagem diária	Ajuste da insuficiência renal
<b>Profilaxia</b>		
SMX-TMP	1 SS or 1 DS (três vezes por semana)	ClCr 15-30 mL/min: 50% da dose usual ClCr < 15 mL/min: 25-50% da dose usual
Atovaquone	1.500 mg	Nenhum ajuste necessário
Dapsona	50-100 mg	Nenhum ajuste necessário
<b>Tratamento</b>		
SMX-TMP	15-20 mg/kg IV (de trimetoprima)	ClCr 15-30 mL/min: 50% da dose usual ClCr < 15 mL/min: 25-50% da dose usual
Pentamidina	4 mg/kg IV	ClCr < 10 mL/min: 4 mg/kg a cada 24 a 36 horas
Atovaquone	750 mg, 2 vezes ao dia	Nenhum ajuste necessário

Fonte: Elaborado pelos autores. ClCr= Clearance de creatina

### Citomegalovírus

O CMV, assim como outros vírus do herpes, torna-se latente após a infecção primária, mas reativa-se e causa a doença no ambiente imunocomprometido. A soro prevalência na população em geral chega a 60% nos países desenvolvidos e até 100% nos países em desenvolvimento. Os pacientes imunocomprometidos são suscetíveis à infecção por CMV, seja por meio da reativação de uma infecção latente ou como uma infecção primária devido à transmissão derivada do doador.<sup>34</sup>

A posição sorológica do CMV do doador e do receptor é fundamental para prever o risco de infecção após o transplante. É a infecção mais frequente após o transporte de órgãos sólidos, com uma incidência de até 50% em pacientes de alto risco (receptores de TR com um órgão de um doador soropositivo para CMV, especialmente após a depleção de linfócitos T).<sup>35,36</sup> O CMV pode afetar os resultados do paciente e do aloenxerto por meio de efeitos diretos e indiretos. Os efeitos diretos incluem a síndrome do CMV, comumente categorizada como uma síndrome viral (doença febril frequentemente acompanhada de leucopenia, neutropenia, linfócitos atípicos, trombocitopenia ou elevação das enzimas hepáticas) ou doença invasiva do tecido pelo CMV, que pode se manifestar como colite, hepatite, pneumonite, esofagite e, mais raramente, retinite ou miocardite.<sup>36</sup>

Descritos pela primeira vez em 1989 por R. Rubin, os efeitos indiretos incluem a regulação positiva do HLA e das moléculas de adesão, levando à rejeição aguda e crônica, arteriosclerose e doenças cardiovasculares, infecções oportunistas, malignidades e diabetes mellitus.<sup>37</sup> Esses efeitos resultam da resposta imune durante longos períodos de baixo nível de replicação do vírus e são independentes de uma carga viral elevada. Considerando esses efeitos, as estratégias profiláticas são essenciais.<sup>35,37</sup>

Há duas abordagens principais para a profilaxia do CMV (profilaxia universal contra terapia preventiva), e seu uso e duração dependem da população considerada, da posição sorológico do CMV do doador e do receptor e dos fatores de risco individuais.<sup>38,39</sup> A profilaxia universal é a administração de um medicamento antiviral por um período predeterminado (3 a 6 meses, dependendo da posição sorológica e do tipo de imunossupressão), enquanto a preventiva é o acompanhamento da replicação viral do CMV em um protocolo programado e o início do tratamento antiviral quando a carga viral aumenta acima de um limite específico. Entretanto, esses limites não foram padronizados entre os centros. A primeira abordagem tem um risco maior de toxicidade medicamentosa (como neutropenia e leucopenia induzidas por valganciclovir) e custos mais altos. A segunda abordagem exige uma vigilância rigorosa, e seu impacto sobre os efeitos indiretos da replicação de baixo nível do CMV é incerto. Cerca de 90% dos centros europeus usam a profilaxia universal em pacientes de alto risco, que parece ser o regime preferido. As estratégias preventivas são úteis em pacientes de baixo risco (pacientes D-/R), devido ao seu baixo risco de infecção e doença.<sup>36,38,39</sup>

O valganciclovir é o medicamento antiviral de escolha para a profilaxia do CMV, pois é administrado por via oral e tem alta eficácia e biodisponibilidade oral. Ele também ajuda a prevenir infecções causadas por outros vírus do herpes (HSV, VVZ e HHV-6).<sup>38,40</sup> Deve ser iniciado no período pós-transplante imediato. A dose e a duração dependem da função renal do paciente (Tabela 3) e da posição sorológico do CMV entre o doador e o receptor (Tabela 4). A duração ideal é desconhecida e deve ser individualizada.

O ganciclovir (5 mg/kg por dia) também pode ser usado como tratamento de primeira linha, mas sua administração IV é inconveniente para a profilaxia ambulatorial. Ele é reservado para pacientes que não podem tomar medicação oral.

Alguns centros usam o valaciclovir (2 g por via oral a cada 6 horas), mas a neurotoxicidade limita seu uso e ele parece ser menos eficaz do que o valganciclovir.<sup>38,40</sup>

**Tabela 3.** Profilaxia e tratamento do CMV: ajuste da dose do medicamento e da insuficiência renal

Fármaco	Dosagem diária	Ajuste da insuficiência renal
<b>Profilaxia</b>		
Valganciclovir	900 mg diariamente	ClCr 40-60 mL/min: 450 mg ClCr 25-40 mL/min: 450 mg a cada 2 dias ClCr 10-25 mL/min: 450 mg duas vezes por semana ClCr < 10 mL/min: não recomendado
Ganciclovir	5 mg/kg IV	ClCr 50-70 mL/min: 2,5 mg/kg ClCr 25-50 mL/min: 1,25 mg/kg ClCr 10-25 mL/min: 0,625 mg/kg ClCr < 10 mL/min: 0,625 mg/kg Três vezes por semana
Valaciclovir	2 g q6 horas IV	ClCr 30-50 mL/min: 1 g q6 horas ClCr 10-30 mL/min: 500 mg q6 horas ClCr < 10 mL/min: 500 mg (dose única)
Letermovir	480 mg	Nenhum ajuste necessário
<b>Tratamento</b>		
Valganciclovir	900 mg 2 vezes ao dia	ClCr 40-60 mL/min: 450 mg 2 vezes ao dia ClCr 25-40 mL/min: 450 mg diariamente ClCr 10-25 mL/min: 450 mg a cada 2 dias ClCr < 10 mL/min: não recomendado
Ganciclovir	5 mg/kg 2 vezes ao dia IV	ClCr 50-70 mL/min: 2,5 mg/kg 2 vezes ao dia ClCr 25-50 mL/min: 2,5 mg/kg ClCr 10-25 mL/min: 1,25 mg/kg ClCr < 10 mL/min: 1,25 mg/kg Três vezes por semana
Foscarnet	60 mg/kg q8 horas ou 90 mg/kg 2 vezes ao dia IV	Ajustes necessários, consulte outro local
Cidofovir	5 mg/kg uma vez por semana IV (uso concomitante de probenecida)	Se houver desenvolvimento de LRA, reduza para 3 mg/Kg; se houver desenvolvimento de LRA mais grave ou proteinúria, é necessário interromper o tratamento
Maribavir	400 mg 2 vezes ao dia	Nenhum ajuste necessário

Fonte: Elaborado pelos autores. LRA= Lesão Renal Aguda; q6 horas = *quaque* 6 horas (a cada 6 horas)

**Tabela 4.** Condição sorológica e duração da profilaxia para CMV.

Condição sorológica do doador/receptor	Duração da profilaxia
Terapia de indução com anticorpos policlonais	6 meses
D+/R+	3 meses
D-/R+	3 meses
D+/R-	6 meses
D-/R-	Sem necessidade de profilaxia

Fonte: Elaborada pelos autores.

A mielotoxicidade induzida pelo valganciclovir é o principal efeito colateral relatado. A neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/ $\mu$ L) pode levar à redução ou descontinuação de medicamentos mielotóxicos, incluindo, mas não se limitando ao valganciclovir. A interrupção do valganciclovir pode aumentar o risco de infecção por CMV (especialmente em pacientes de alto risco) e requer monitoramento rigoroso da replicação viral. A redução da dose deve ser evitada, pois pode levar à resistência ao medicamento, e a adição de fator estimulador de colônias de granulócitos deve ser considerada primeiro.<sup>41,42</sup>

Recentemente, o letermovir está sendo testado por muitos grupos como prevenção da infecção por CMV em receptores de TR. Ele foi aprovado nos EUA e na UE para a profilaxia da reativação do CMV e da doença em pacientes R+ que receberam um transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Em um estudo de Fase 3 com 601 pacientes, o letermovir foi considerado não inferior ao valganciclovir na prevenção da infecção por CMV e apresentou menos efeitos colaterais.<sup>43</sup> no entanto, há uma interação medicamentosa considerável com o tacrolimus, o que exige uma redução da dose de 40-50% após o início do tratamento e um monitoramento rigoroso dos níveis séricos de tacrolimus para evitar toxicidade.<sup>44</sup> Se o letermovir for usado, será necessário um segundo medicamento para prevenir outros vírus do herpes (HSV, VVZ). O letermovir pode se tornar uma opção valiosa para a profilaxia e eventual tratamento em pacientes com TR com infecções por CMV resistentes a medicamentos. Atualmente, centros em todo o mundo estão testando sua eficácia e seus efeitos colaterais, mas ainda são necessários mais estudos para alterar com segurança as estratégias atuais.<sup>43</sup>

Para o tratamento de CMV refratário (com ou sem resistência), as terapias antivirais incluem maribavir, foscarnet e cidofovir. Entretanto, no CMV resistente, há poucas opções terapêuticas e o maribavir desempenha um papel essencial. Trata-se de um medicamento oral que inibe a proteína quinase UL97 e, conseqüentemente, inibe o DNA do CMV. Ele tem uma atividade anti-CMV multimodal, não dependendo da UL54 DNA polimerase ou da proteína quinase UL97 para ser ativada. As mutações nos genes do CMV nesses locais específicos conferem resistência aos medicamentos de primeira linha. Estudos mostram que o maribavir é muito eficaz na eliminação da viremia e no controle dos sintomas na 8ª semana. Suas vantagens incluem menor toxicidade na medula óssea e nos rins em comparação com os outros agentes mencionados.<sup>45</sup>

Após o tratamento da infecção ou doença por CMV, a profilaxia secundária geralmente não é recomendada. Ocorrem casos muito raros de replicação/infecção precoce por CMV. Entretanto, a doença por CMV de início tardio após o término da profilaxia é comum, e muitos estudos clínicos sugerem que as medições da imunidade mediada por células do CMV podem ser um guia útil para prever seu risco.<sup>38</sup>

## Considerações especiais

### Rituximabe

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 usado em várias situações após o transplante renal, como no tratamento de rejeição crônica ativa mediada por anticorpos, glomerulonefrite recorrente (por exemplo, nefropatia membranosa) ou distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (DLPT). Em geral, o Rituximabe é bem tolerado, mas, como ocorre com outros medicamentos imunossupressores, a principal preocupação é o maior risco de infecção, podendo ocorrer reativação do poliomavírus JC ou da hepatite B.<sup>46</sup> O Rituximabe não deve ser usado se uma infecção viral crônica estiver ativa (hepatite B ou C ou HIV).

O risco de reativação da hepatite B é especialmente importante quando o antígeno de superfície da hepatite B (HbsAg) ou o anticorpo central da hepatite B (anti-HbcAb) são positivos, e todos os pacientes devem ser testados antes de iniciar o tratamento. A maioria dos especialistas considera que os agentes anti-CD20 conferem o maior risco de reativação da hepatite B entre as terapias imunossupressoras. A profilaxia antiviral deve ser iniciada nesse cenário com lamivudina, entecavir ou tenofovir e por pelo menos 12 a 18 meses após a última administração. Os pacientes com histórico de infecção por hepatite B devem ser monitorados de perto durante o tratamento com Rituximabe.<sup>47,48</sup>

O SMX-TMP também deve ser reiniciado, pois alguns estudos sugerem um aumento no risco de PPJ e na eficácia da profilaxia.<sup>49,50</sup>

A reativação do poliomavírus JC pode levar à leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), e sabe-se que a imunossupressão é um fator de risco importante. A LMP é uma doença desmielinizante grave que afeta o sistema nervoso central, e os sintomas variam de estado mental alterado ou déficits motores até a morte. Esse diagnóstico em pacientes tratados com Rituximabe é



extremamente raro e normalmente associado ao comprometimento da imunidade celular, mas deve ser considerado em qualquer paciente com novas manifestações neurológicas.<sup>50,51</sup>

A terapia com Rituximabe em baixas doses em receptores de TR parece não ter influência sobre a incidência de infecção e soroconversão de CMV. No entanto, considerando sua alta incidência, a profilaxia anti-CMV deve ser considerada (especialmente em receptores soronegativos para CMV).<sup>52</sup> Até o momento, a infecção por VEB não foi associada ao Rituximabe.<sup>52</sup>

Considerando as infecções bacterianas, as infecções do trato respiratório superior e inferior são as infecções mais comuns descritas, mas são necessários mais dados para estabelecer essa associação.<sup>52</sup> A reativação da TB não foi fortemente associada à terapia com Rituximabe.<sup>52</sup>

As imunoglobulinas (Ig) basais devem ser verificadas. Os pacientes com um nível basal baixo de IgG correm um risco especial de infecção e o Rituximabe deve ser usado com cautela nesses pacientes, principalmente se a IgG for inferior a 500 mg/dL ou se houver outros fatores de risco (idade avançada e uso de glicocorticoides).<sup>50</sup>

A resposta à vacinação pode ser prejudicada até a recuperação das células B, e recomenda-se que os registros de imunização sejam atualizados até 4 semanas antes do tratamento para garantir a proteção durante o período de depleção das células B. Não há dados de segurança sobre vacinas vivas, e elas não devem ser usadas.<sup>48</sup>

### Eculizumabe

O Eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado contra o componente C5a do complemento. É usado na prevenção ou no tratamento da síndrome hemolítico-urêmica recidivante ou atípica de novo após o TR, e seu papel está sendo estudado no tratamento da rejeição mediada por anticorpos ou na sua prevenção no TR com uma prova cruzada positiva contra doadores vivos. O tratamento com Eculizumabe aumenta o risco de infecções causadas por agentes encapsulados, e os pacientes devem ser vacinados contra o *H. influenzae* e o meningococo.<sup>53</sup> A profilaxia antimicrobiana para infecção meningocócica com penicilina (500 mg por via oral duas vezes ao dia) deve ser administrada por duas semanas se for necessário um tratamento urgente e a vacinação não tiver sido possível ou tiver sido administrada nas duas semanas anteriores. Alguns centros recomendam que a profilaxia antibacteriana seja mantida durante o tratamento com Eculizumabe.<sup>53</sup>

### Alemtuzumabe

O alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao CD52, levando à lise das células-alvo. No transplante de órgãos sólidos, ele é usado como terapia de indução (raramente) e como parte do tratamento da rejeição aguda mediada por células T. Os pacientes têm um risco maior de infecção, especialmente por agentes oportunistas, pois o alemtuzumabe induz uma depleção grave de linfócitos do sangue periférico (células T e B). O risco de infecção é dose-dependente.<sup>48,54</sup>

Os pacientes em tratamento com alemtuzumabe devem reiniciar a profilaxia para CMV e PPJ, conforme explicado anteriormente. Os pacientes com baixo risco de CMV devem receber profilaxia anti-herpesvírus com aciclovir (200-400 mg *bis in die [bid]*). Recomenda-se o teste de anticorpos anti-VVZ e a vacinação deve ser considerada se os pacientes forem soronegativos.<sup>55</sup>

A duração da profilaxia não está bem estabelecida, mas deve ser continuada por até 6 meses após o término da terapia ou até que a contagem de células T CD4<sup>+</sup> > 200 µL.

Pacientes do sexo feminino devem ser examinadas anualmente para HPV, pois sua incidência é maior nessa população.<sup>48,55</sup>

Relatos de casos descrevem reativação de hepatite B e C, listeriose e TB, mas sua associação e incidência real ainda não foram estudadas. A terapia antiviral deve ser administrada a pacientes com um HbsAg positivo e é sugerida para pacientes com um HbcAb positivo.<sup>48</sup>

### Globulina antitimócito de coelho

A globulina antitimócito de coelho (timoglobulina) é um agente imunossupressor policlonal usado como terapia de indução em pacientes de alto risco imunológico ou no tratamento de rejeição aguda mediada por células T com classificação Banff II ou superior. Os pacientes tratados com timoglobulina devem reiniciar a profilaxia antimicrobiana e antiviral por pelo menos três meses com um esquema idêntico ao administrado no período pós-transplante imediato, ou seja, contra CMV e PPC. A profilaxia antifúngica varia de acordo com o centro.<sup>56</sup>

### Belatacept

O belatacept é uma proteína de fusão composta por uma fração de uma IgG1 humana e o domínio extracelular do antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), bloqueando os sinais coestimulatórios e resultando na inibição das células T. É usado como terapia imunossupressora quando os inibidores de calcineurina não são tolerados ou há suspeita de não adesão (administração IV).<sup>57</sup>

Foi relatada uma taxa mais alta de infecções oportunistas (como doença por CMV e PPC) após a conversão para belatacept.<sup>58</sup> Recomenda-se o monitoramento da replicação de CMV, poliomavírus BK e VEB durante a terapia.<sup>57</sup> Não há necessidade de profilaxia específica.

O uso do belatacept em receptores de TR soronegativos foi associado a infecções atípicas por VEB e a distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, e seu uso nesses pacientes não é recomendado.<sup>57</sup>

## CONCLUSÃO

A implementação de estratégias profiláticas nas últimas décadas tem desempenhado um papel importante na otimização dos resultados e na redução das complicações infecciosas no transplante renal. Com uma abordagem individualizada das terapias de imunossupressão e profilaxia, os centros de transplante podem minimizar efetivamente o risco de infecção e rejeição e, ao mesmo tempo, maximizar a sobrevida do enxerto e do paciente. No entanto, as doenças infecciosas e as respostas imunológicas exigem pesquisas contínuas e uma melhor adaptação para garantir a evolução contínua no campo da TR. Isso exige um esforço colaborativo entre clínicos e pesquisadores de várias áreas para desenvolver estratégias futuras no padrão de atendimento para transplante renal, alcançando, em última análise, o objetivo compartilhado de melhorar o bem-estar dos receptores de transplante em todo o mundo.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo:** Cardoso C, Bravo P, Messias A, Martins J, Oliveira C; **Concepção e projeto:** Cardoso C, Bravo P, Messias A, Martins J, Oliveira C; **Escrita do manuscrito:** Cardoso C; **Revisão crítica:** Bravo P, Messias A, Martins J, Oliveira C; **Aprovação Final:** Cardoso C.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analizados no presente artigo.

## FINANCIAMENTO

Não aplicável.

## AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

## REFERÊNCIAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
2. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, et al. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 917-22. <https://doi.org/10.1681/ASN.V115917>
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMra064928>
4. Matevossian E, Kem H, Huser N, Doll D, Sonpok Y, Nahrig J, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) – a pioneer in the history in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int* 2009; 22(12): 1132-9. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x>
5. Snyder A, Joseph E Murray. *Lancet* 2012; 381: 110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60038-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60038-0)
6. Fishman JA. Opportunistic infections – Coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a015669 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015669>

7. Malinis M, Boucher HW. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transpl* 2019; 33: e13548. <https://doi.org/10.1111/ctr.13548>
8. Green M, Avery RK, Preiksaitis JK. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004 [cited in 05 Apr 2024]; 4 (Suppl 10): 51-8. Disponível em: <https://www.cabdigitalibrary.org/doi/full/10.5555/20043193371>
9. Fishman JA, Costa SF, Alexander BD. Infection in kidney transplant recipients. *Kidney Transplantation-Principles and Practice* 2019: 517-38. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53186-3.00031-0>
10. Chong PP, Avery RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther* 2017; 39(8): 1581-98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.07.005>
11. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman E, Davies G, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3): e44-100. <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
12. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9): e13563. <https://doi.org/10.1111/ctr.13563>
13. Vermeiren P, Aubert V, Sugamele R, Aubert J-D, Venetz J-P, Meylan P, et al. Influenza vaccination and humoral alloimmunity in solid organ transplant recipients. *Transpl Int* 2014; 27: 903-8. <https://doi.org/10.1111/tri.12345>
14. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5): 1192-7. <https://doi.org/10.2215/CJN.05430610>
15. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 990-1013. <https://doi.org/10.1183/09031936.00000712>
16. Bratzler DW, Dellinger P, Olsen KM, Perl RM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(3): 195-283. <https://doi.org/10.2146/ajhp120568>
17. Anesi JA, Blumberg EA, Abbo LM. Perioperative antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections in solid organ transplantation. *Transplantation* 2018; 102(1): 21-34. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001848>
18. Shaikh SA, Zimmerman A, Nolan A, Cooper M, Abrams PL. The incidence of fungal infections in pancreas transplant recipients in the absence of systemic antifungal prophylaxis. *Clin Transplant* 2019; 33(10): e13691. <https://doi.org/10.1111/ctr.13691>
19. Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006; 63(2): 117-23. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.10.018>
20. Cowan J, Bennett A, Fergusson N, McLean C, Mallick R, Cameron DW, et al. Incidence rate of post-kidney transplant infection: a retrospective cohort study examining infection rates at a large Canadian multicenter tertiary-care facility. *Can J Kidney Health Dis* 2018; 5: 2054358118799692. <https://doi.org/10.1177/2054358118799692>
21. Bharuka V, Meshram R, Munjewar PK. Comprehensive review of urinary tract infections in renal transplant recipients: clinical insights and management strategies. *Cureus* 2024; 16(2): e53882. <https://doi.org/10.7759/cureus.53882>. PMID: 38465031
22. Dubberke ER, Burdette SD; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Clostridium difficile* infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(Suppl 4): 42-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.12097>
23. Cortes NJ, Afzali B, MacLean D, Goldsmith DJ, O'Sullivan H, Bingham J, et al. Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2497-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01461.x>
24. Durand CM, Bowring MG, Brown DM. Direct-acting antiviral prophylaxis in kidney transplantation from hepatitis C virus-infected donors to noninfected recipients: an open-label nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2018; 168(8): 533-40. <https://doi.org/10.7326/M17-2871>
25. Botha J, Fabian J, Etheredge H, Conradie F, Tiemessen CT. HIV and solid organ transplantation: where are we now? *Curr HIV/AIDS Rep* 2019; 16(5): 404-13. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00460-7>
26. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus – Positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015; 15: 1162-72. <https://doi.org/10.1111/ajt.13187>
27. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5): 1266-77. <https://doi.org/10.1086/514993>
28. Thompson ER, Hosgood SA, Nicholson ML, Wilson CH. Early versus late ureteric stent removal after kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1): CD011455. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011455.pub2>
29. Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3): 347-53. <https://doi.org/10.1086/649868>

30. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(8): 1397-405. <https://doi.org/10.1086/323129>
31. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, Rial MDC, Guardia O, Seu F, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003; 5(2): 84-93. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.2003.00018.x>
32. Fishman JA, Gans H; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9): e13587. <https://doi.org/10.1111/ctr.13587>
33. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(10): CD005590. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005590>
34. Fowler K, Mucha J, Neumann M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health* 2022; 22: 1659. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13971-7>
35. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant* 2013;13(3): 24-40. <https://doi.org/10.1111/ajt.12006>
36. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and challenges in the prevention, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2020; 34:1. <https://doi.org/10.1128/cmr.00043-19>
37. Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA* 1989; 261(24): 3607-9. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420240121038>
38. Meesing A, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after transplantation. *Drugs* 2018; 78(11): 1085-103. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0943-1>
39. Kotton CN, Kumar D, Caliendo A, Hupriker S, Sunwen C, 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>
40. Ruenroengbun N, Numthavaj P, Sapankaew T, Chaiyakittisophon K, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Transpl Int* 2021; 34(12): 2720. <https://doi.org/10.1111/tri.14122>
41. Hellemans R, Abramowicz D. Cytomegalovirus after kidney transplantation in 2020: moving towards personalized prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(5): 810-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa249>
42. Chemaly RF, Chow S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Resistant definitions working group of the cytomegalovirus drug development forum. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2019; 68(8): 1420-6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy696>
43. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DFJ, Carroll RP, et al. Letermovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330(1): 33-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.9106>
44. Winstead RJ, Kumar D, Brown A, Yakubu I, Song C, Thacker L, et al. Letermovir prophylaxis in solid organ transplant – Assessing CMV breakthrough and tacrolimus drug interaction. *Transpl Infect Dis* 2021; 23(4): e13570. <https://doi.org/10.1111/tid.13570>
45. Avery RK, Alain S; SOLSTICE Trial Investigators. 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>. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2023; 76(3): 560. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac970>
46. Sood P, Hariharan S. Anti-CD20 blocker rituximab in kidney transplantation. *Transplantation* 2018; 102(1): 44-58. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001849>
47. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 221-44: e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>
48. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(Suppl 2): S71-S82. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.003>
49. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia* in patients treated with rituximab. *Chest* 2013; 144(1): 258-65. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0477>
50. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(6): 997-1001. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key023>

51. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011; 68(9): 1156-64. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.103>
52. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011; 15(1) :e2-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.025>
53. Grenda R, Durlik M. Eculizumab in renal transplantation: a 2017 update. *Ann Transplant* 2017; 22: 550-4. <https://doi.org/10.12659/aot.905917>
54. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 204-12. <https://doi.org/10.1086/510388>
55. Wray S, Havrdova E, Snyderman DR, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler* 2019; 25(12): 1605-17. <https://doi.org/10.1177/1352458518796675>
56. Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(10): 1601-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw368>
57. Darres A, Ulloa C, Brakemeier S, Garrouste C, Bestard O, Del Bello A, et al. Conversion to belatacept in maintenance kidney transplant patients: a retrospective multicenter European study. *Transplantation* 2018; 102(9): 1545-52. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002192>
58. Bertrand D, Chavarot N, Gatault P, Garrouste C, Bouvier N, Grall-Jezequel A, et al. Opportunistic infections after conversion to belatacept in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(2): 336-45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz255>