

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Helen Kris Zanetti

**Incidência de Infecção e Doença por
Citomegalovírus pelo Manejo
Preemptivo no Transplante Renal**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2018**

Helen Kris Zanetti

Incidência de Infecção e Doença por Citomegalovírus pelo Manejo Preemptivo no Transplante Renal

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Prof. Dra. Elizete Keitel

**Porto Alegre
2018**

Catálogo na Publicação

Zanetti, Helen Kris

Incidência de infecção e doença por citomegalovírus pelo manejo preemptivo no transplante renal / Helen Kris Zanetti. -- 2018.

40 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2018.

Orientador(a): Elizete Keitel.

1. Transplante de rim. 2. Citomegalovírus. 3. Prevenção de doenças . I. Título.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Dra. Elizete Keitel, pela oportunidade, incentivo e aprendizado, não apenas no âmbito acadêmico como também profissional.

À minha família, em especial ao Augusto Mantovani, por estar sempre ao meu lado, dando apoio e motivação nesta jornada.

Aos meus colegas amigos da Pesquisa Clínica em Nefrologia e Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e aos profissionais do Serviço em Nefrologia e Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Ao Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Sumário

1. Introdução	6
1.1. Transplante Renal	6
1.2. Imunossupressão	8
1.3. Citomegalovírus	11
1.3.1. Diagnóstico do CMV	14
1.3.2. Estratégias de prevenção do CMV	15
1.3.3 Tratamento do CMV	17
1.4. Referências bibliográficas	19
2. Objetivos	24
3. Artigo científico redigido em inglês	25
4. Considerações finais	40

Lista de abreviaturas utilizadas

ATG: *anti-thymocyte globulin*, globulina antitimócito

CMV: citomegalovírus

D(-): doadores negativos

D(+): doadores positivos

HLA: *human leukocyte antigen*, antígeno leucocitário humano

IgG: imunoglobulina G

LDL: *low-density lipoprotein*, lipoproteínas de baixa densidade

mTOR: *mammalian target of rapamycin*, alvo da rapamicina de mamíferos

PCR: *polymerase chain reaction*, reação em cadeia da polimerase

pmp: por milhão de população

R(-): receptores negativos

R(+): receptores positivos

RAM: reações adversas a medicamentos

Resumo da Dissertação

Introdução: O citomegalovírus (CMV) é a infecção oportunista mais frequente nos primeiros 6 meses após o transplante renal (Tx). Existem duas principais estratégias para prevenção do CMV: manejo preemptivo e profilaxia universal. O objetivo deste estudo é avaliar o manejo preemptivo em um hospital do Sul do Brasil através da incidência de infecção e doença por CMV nos 3 e 6 meses após o transplante renal, o número de tratamentos e recidivas e o tempo entre a coleta de antigenemia e o início do tratamento. **Materiais e métodos:** Estudo coorte retrospectivo analisando 221 transplantados renais adultos. Antigenemia foi realizada semanalmente dos 30-90 dias e quinzenalmente dos 91-180 dias após o Tx. **Resultados:** A incidência cumulativa de infecção por CMV foi 66% nos 3 e 72% nos 6 meses. Considerando replicação viral acima de 10^5 células/10⁵ granulócitos, a incidência foi 42% nos 3 e 48% nos 6 meses. A média de tempo entre a coleta de antigenemia e o início de tratamento foi 4 dias; 50,2% dos pacientes foram tratados com ganciclovir IV. Dos 11 pacientes com sorologia CMV IgG negativa pré-transplante, 2 não tiveram replicação, 3 tiveram 1-10+células, 1 teve 11-40+células e 5 tiveram >40+células. Dos 210 pacientes com sorologia CMV IgG positiva, 28,6% não tiveram replicação, 34,3% tiveram 1-10+células, 20,5% tiveram 11-40+células e 16,6% tiveram >40+células. **Conclusão:** A incidência de doença por CMV nos 6 meses foi um quarto da amostra. O manejo preemptivo foi realizado apropriadamente, com um curto tempo entre o diagnóstico e tratamento, evitando doença por CMV na maior parte dos pacientes e tratando metade deles.

Palavras-chave: citomegalovírus, manejo preemptivo, transplante renal.

1. Introdução

1.1. Transplante Renal

A ideia da substituição de órgãos ou tecidos debilitados é muito antiga e o anseio por longevidade com o restabelecimento da saúde está presente na história de muitas culturas (Evans e cols., 2010).

O rim foi o primeiro órgão transplantado a ser estudado em animais, em 1902, na cidade de Viena, foi realizado o primeiro transplante renal experimental bem-sucedido, um autotransplante em cão, feito por Emerich Ullmann (Cinquabre e Kahan, 2002).

Em humanos, o rim também foi o primeiro órgão transplantado. A experiência adquirida com a anastomose vascular em animais e a situação crítica de pacientes em anúria levaram às primeiras cirurgias. Após anos de tentativas falhas e, baseando-se na descrição da resposta imunológica por Peter Medawar - que através de experimentos acreditava que somente o transplante entre gêmeos univitelinos poderia ser bem-sucedido -, Ronald Herrick doou um rim ao irmão gêmeo Richard Herrick, no final de 1954. O enxerto apresentou função imediata, abrindo assim precedente para o transplante entre gêmeos univitelinos (Murray, 1991 e 2001).

Para o transplante de órgãos se tornar uma solução para todos que necessitassem, e não apenas para aqueles com sistema imunológico idêntico, desenvolveram-se estudos em três caminhos: o da histocompatibilidade, o da tolerância e o da imunossupressão (Hamburguer, 1991).

A partir de 1965, o transplante de rim tornou-se uma prática rotineira no tratamento da insuficiência renal. Os avanços na terapêutica dialítica também

permitiram um melhor preparo para o transplante renal, assim como a tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) em 1962 e a prova cruzada entre células do doador e soro do receptor, desenvolvida por Terasaki em 1966 e introduzida por Kissmeyer-Nielsen em 1966 levando esta última a significativa diminuição na rejeição hiperaguda (Van Rood e Van Leeuwen 1963; Terasaki e cols., 1966; Kissmeyer-Nielsen e cols., 1966). Já na década de 80, ocorreu a revolução nos transplantes, com o desenvolvimento do imunossupressor inibidor da calcineurina, ciclosporina (Riella e Neto, 2010).

O primeiro transplante renal bem-sucedido no Brasil foi em 1965, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o receptor recebeu o rim do irmão, tendo falecido oito anos após por carcinoma de fígado, e com enxerto renal funcional (Ilanhez, 1994). O primeiro transplante renal com doador falecido foi realizado em fevereiro de 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Ciconelli e cols., 1968). O primeiro transplante renal no Rio Grande do Sul foi realizado em 1970, no Hospital Moinhos de Vento. A receptora recebeu o rim de sua mãe, e viveu por mais de 26 anos com o enxerto funcionando normalmente, tendo falecido por complicações de doença cerebral (Vieira e cols., 2013).

Os avanços que ocorreram nos últimos anos no transplante renal, sejam na preservação de órgãos, técnica cirúrgica, imunossupressão ou na identificação e manejo de rejeição e infecções, tornaram-no a terapia de substituição de escolha na doença renal crônica. Quando comparado à diálise, mostra-se superior em diversos aspectos como na qualidade de vida, morbidades e custos econômicos (Perovic & Jankovic, 2009; Tonelli e cols., 2011).

No Brasil, de Janeiro a Junho de 2017, foram realizados 2918 transplantes de rim, 28,3 por milhão de população (pmp), sendo 2337 com doador falecido. No mesmo período de 2016 haviam sido realizados 2682 transplantes de rim. Atualmente são 122 equipes em 21 estados brasileiros, variando de 4,2 pmp transplantes de rim no Alagoas a 50,7 pmp no Paraná (ABTO, 2016 e 2017).

1.2. Imunossupressão

Todos os receptores de transplante renal necessitam de medicamentos imunossupressores para evitar a rejeição, exceto no transplante entre gêmeos idênticos univitelinos.

Os imunossupressores têm como principal alvo os linfócitos T (CD3), interferindo em sua ativação, proliferação e/ou síntese de citocinas. A imunossupressão atua em várias etapas da ativação linfocitária, promovendo uma adaptação do sistema imune à presença de antígenos e permitindo a preservação do órgão (Riella e Neto, 2010).

A terapia de indução é o tratamento com agentes biológicos, seja um anticorpo policlonal depletor de linfócitos ou anticorpo monoclonal antagonista do receptor de interleucina-2. Pode ser realizada antes, no momento ou imediatamente após o transplante. O propósito da terapia de indução é esgotar ou modular a resposta das células T no momento da apresentação do antígeno. A terapia de indução se destina a melhorar a eficácia dos imunossupressores ao reduzir a rejeição aguda ou ao permitir a redução do regime imunossupressor (KDIGO, 2009)

Os anticorpos monoclonais mais utilizados são: basiliximabe e daclizumabe e os policlonais são globulina antitimócito (ATG) e muromonabe CD3 (KDIGO, 2009).

Os anticorpos monoclonais antagonistas do receptor de interleucina-2, como basiliximabe, podem reduzir a frequência de rejeições agudas sem ocasionar maior incidência de infecções ou de doença linfoproliferativa, com resultados equiparáveis aos obtidos com ATG ou muromonabe CD3 em pacientes de menor risco imunológico (Ponticelli, 2001; Mckeage & McCormack, 2010). Já a ATG é mais efetiva para receptores de maior risco imunológico, como os sensibilizados, pacientes com tempo de isquemia fria prolongada (mais de 18 horas) e retransplantados, pois previne rejeições agudas e aumenta a sobrevida de enxertos (Brennan e cols., 2006; Mourad e cols., 2004).

Na fase da terapia de manutenção, em geral, é utilizada a imunossupressão tripla - uma combinação do inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com um agente antiproliferativo (azatioprina ou ácido micofenólico) e um corticoide (KDIGO, 2009).

Também são utilizados os inibidores da m-TOR (mammalian target of Rapamycin), sirolimo e everolimo, em substituição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com neoplasia, pois os inibidores da mTOR apresentam efeitos antilinfoproliferativos favoráveis em casos de câncer ou nas situações de pacientes com doença por citomegalovírus resistente aos antivirais (Letanevier e cols., 2005).

No geral, há evidência de benefício do uso de tacrolimo comparado à ciclosporina. Embora não haja evidências claras de diferença em termos de

mortalidade do paciente, incidência de malignidade, infecção, atraso no início da função do enxerto ou níveis de pressão arterial; há evidências de que o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), rejeição aguda e perda de enxerto são maiores com ciclosporina *versus* tacrolimo. No entanto, há evidências de que diabetes pós-transplante é mais comum com tacrolimo do que ciclosporina (KDIGO,2009).

Em diversos estudos clínicos randomizados, o micofenolato reduziu a incidência de rejeição aguda aos 6 meses de transplante quando comparado a azatioprina, 20% *versus* 36% respectivamente, usando também ciclosporina e corticoide como esquema imunossupressor (The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996). Além disso, uma redução na rejeição aguda de 29% para 7% foi observada quando combinado com tacrolimo e corticoide (Miller e cols.,2000).

Mais recentemente, foi aprovado o primeiro agente biológico usado na terapia de manutenção, o belatacept, fármaco que bloqueia a co-estimulação atuando no sinal 2 da linfoproliferação, indicado em substituição aos inibidores da calcineurina, com o objetivo de reduzir a nefrotoxicidade destes (Pestana e cols., 2012).

A possibilidade dos imunossupressores atuarem em diferentes sítios faz com que a associação dos medicamentos resulte em efeitos sinérgicos, possibilitando a utilização de doses menores e contribuindo para a diminuição das reações adversas a medicamentos (RAM), como infecções, cânceres, nefrotoxicidade, dislipidemia, hipertensão e diabetes (Halloran, 2004).

A escolha da combinação ideal de imunossupressores depende principalmente de características como doença de base do receptor,

comorbidades, idade e fatores imunológicos tanto do receptor quanto do doador (BRASIL, 2014).

1.3. Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como herpes vírus humano tipo V (HHV-5), é um vírus da família *herpesviridae* e subfamília beta-herpes vírus que causa infecção primária em 50 a 85% da população durante a infância. A primo-infecção geralmente é assintomática, seguida pela excreção do vírus sobretudo na saliva, permanecendo em estado de latência principalmente em leucócitos do hospedeiro (Bate e cols., 2010; Lopo e cols., 2011; de Ory e cols., 2004).

O genoma do CMV é constituído por DNA fita dupla linear. O proteoma do CMV é complexo e inclui proteínas regulatórias, estruturais, facilitadoras da evasão da resposta imune e proteínas moduladoras da transcrição. O vírion é dividido estruturalmente em três regiões: capsídeo, tegumento e envelope. A pp65 é a maior e mais abundante proteína no tegumento viral, responsável pela modulação da resposta imune do hospedeiro durante a infecção, e também é o principal constituinte do vírion, embora não seja essencial para a produção de novas partículas virais infecciosas. Essa proteína está implicada na neutralização de ambas as respostas inata e adaptativa durante o processo infeccioso. Nesse processo, a proteína é capaz de impedir o reconhecimento das proteínas antigênicas imediatas precoces pelo hospedeiro, além de inibir a síntese de vários componentes envolvidos na resposta imune. Devido à pp65 ser expressa pouco tempo após a infecção ativa, sua detecção tem sido

empregada para o diagnóstico da infecção primária ou recorrente por CMV (Crough & Khanna, 2009).

A infecção primária ou a reativação da infecção latente pelo CMV são responsáveis por morbidade e eventual mortalidade em pacientes imunossuprimidos, como os receptores de transplante renal (Zhang e cols., 2011).

O CMV é a infecção oportunista mais frequente no primeiro ano após o transplante renal, principalmente nos 6 primeiros meses. A sua ocorrência pode resultar em perda da função do enxerto a curto e longo prazo ou, até mesmo, causar o óbito do paciente. A infecção pelo CMV no transplante renal tem alta prevalência e causa uma variedade de síndromes clínicas associadas. A capacidade imunomoduladora do vírus aumenta o risco de surgimento de outras infecções oportunistas e de desenvolvimento de neoplasias (Zhang e cols., 2011).

O status sorológico do par receptor (R) / doador (D) é um marcador de prognóstico a longo prazo. A infecção em pacientes soronegativos, que podem ser infectados por vírus carregado pelo órgão enxertado, resulta em um quadro de infecção primária, com intensa dinâmica de replicação do vírus e incapacidade do hospedeiro para suprimir a ação viral (Razonable e Hayden, 2013). Esse tipo de infecção ocorre em 20% dos pacientes e é o quadro mais preocupante, uma vez que pode assumir maior gravidade, dependendo do estado de imunossupressão do indivíduo, da precocidade do diagnóstico e da resposta a terapia empregada (Sagedal e cols., 2005).

Pacientes que possuem anticorpos de isotipo IgG (imunoglobulina G) específicos contra o CMV formados a partir de uma infecção prévia podem

apresentar infecção secundária a partir da reativação do vírus que estava latente (granulócitos, monócitos, células endoteliais) até atingir a circulação e causar lesão em tecidos-avos (Zhang e cols., 2011).

O controle da infecção pelo CMV, mantendo a sua forma latente, depende de mecanismos imunes intactos, tanto celulares como humorais. Todavia, a maioria das drogas imunossupressoras disponíveis para uso clínico atualmente agem essencialmente inibindo as respostas de tipo celular, esta que é a principal via para o controle das infecções virais, responsável pela lise de células com replicação viral (Kotton e cols., 2013).

Dependendo do padrão sorológico do par doador/receptor e do tipo de imunossupressão utilizada, mais de 60% dos transplantados de órgãos sólidos apresentam infecção ativa por CMV e mais de 25% desenvolve doença citomegálica (Sagedal e cols., 2005).

A infecção ativa por CMV em receptores de órgãos é, frequentemente, pouco sintomática em fase precoce, mas pode ser grave ou mesmo fatal em fases mais tardias quando a carga viral geralmente é alta se não tratada (Kalil e cols., 2005).

O paciente pode apresentar evidências de replicação viral na ausência de sintomas (infecção por CMV) ou manifestações clínicas da doença. A doença por CMV pode se manifestar como uma síndrome febril inespecífica com ou sem leucopenia, mialgia, diarreia, mal-estar e doença invasiva, na qual há evidências de inclusão viral em células de órgãos ou tecidos: pneumonite, hepatite, colite, pancreatite, retinite e, mais raramente, encefalite (KDIGO, 2009).

Um estudo realizado por Helantera e cols. (2014), mostrou que 19% dos transplantados renais apresentaram doença citomegálica, sendo que sintomas gastrointestinais e febre foram os mais comuns, ao passo que mielossupressão e hepatopatia foram vistas com menos frequência entre os casos estudados. Os efeitos indiretos desta infecção sobre o órgão transplantado podem resultar em disfunção crônica do enxerto. A gravidade da infecção está diretamente relacionada ao nível de imunossupressão a que o paciente é submetido e à carga viral atingida (Sadegal e cols., 2005).

A ATG, um depletor de linfócitos utilizado como terapia de indução no transoperatório, está relacionado a reativação do vírus latente, assim como corticoides utilizados em altas doses para tratar episódios de rejeição (Kotton e cols., 2013).

Em um estudo realizado por Tedesco-Silva e cols. (2015), receptores de transplante renal *de novo* que não receberam profilaxia para CMV e receberam tacrolimo em dose reduzida e everolimo, apresentaram redução na incidência de infecção e doença por CMV em comparação com a dose padrão de tacrolimo e micofenolato de sódio.

1.3.1. Diagnóstico do CMV

O diagnóstico precoce feito pela antigenemia - pp65 - ou PCR (Reação em cadeia da polimerase) em tempo real - detecção de ácido nucleicos - é muito importante, uma vez que estudos mostram que o tratamento precoce de uma infecção ativa assintomática reduz efetivamente morbidade e mortalidade em transplantados renais (De Keyzer e cols., 2011; Kotton e cols., 2013).

A antigenemia para CMV consiste na coloração direta de leucócitos de sangue periférico, com anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína pp65 da matriz viral. Essa proteína é expressa desde a fase precoce de replicação viral e pode ser detectada em grandes quantidades após 48 a 72 horas da infecção. Os pontos de corte para o início da terapia antiviral variam entre os centros de transplante, de um modo geral para transplantados renais tem-se 10 células positivas/100.000 granulócitos como valor preditivo para o início do tratamento, com base na antigenemia por imunofluorescência (Schroeder e cols., 2009).

O PCR em tempo real tem correlacionado gravidade da infecção e doença com o grau de replicação viral. A infecção ativa por CMV é indicada por altos valores de carga viral ou uma tendência crescente da carga viral detectados no PCR, enquanto que as cargas virais de baixo nível podem indicar presença do vírus latente (Razonable & Rayden, 2013).

Atualmente, considera-se que tanto a antigenemia quanto o PCR quantitativo podem ser utilizados para a monitorização na terapia preemptiva, diagnóstico de doença ou para monitorização da resposta à terapia antiviral. A escolha entre um dos métodos deve ocorrer de acordo com a realidade dos diferentes centros de transplante (Kotton e cols., 2013).

1.3.2. Estratégias de prevenção do CMV

Não há consenso sobre a melhor alternativa para prevenir a doença por CMV (Zhang e cols., 2011; Reischig e cols., 2008; Spinner e cols., 2010). Comumente, duas abordagens são amplamente utilizadas, a profilaxia e o tratamento preemptivo (Miller e cols., 2008).

A profilaxia consiste em administrar ganciclovir oral ou valganciclovir para todos os pacientes em risco (R-/D+ e R+) por pelo menos três meses após o transplante e durante seis semanas para pacientes que receberam tratamento com anticorpo depletor de linfócitos (KDIGO, 2009). A profilaxia é menos trabalhosa e requer monitoramento menos intensivo e dispendioso, no entanto, a exposição prolongada a medicamentos antivirais pode aumentar o risco de resistência e a toxicidade relacionada a este tipo de tratamento (Kotton e cols., 2013).

Estudos em populações de alto risco demonstraram que a profilaxia antiviral reduziu em 60% a incidência de doença por CMV. O uso de profilaxia antiviral também demonstrou a redução da incidência de mortalidade associada ao CMV, da mortalidade por todas as causas e também da incidência de doenças devido a infecções oportunistas (Hodson e cols., 2005).

Na terapia preemptiva os pacientes são monitorados em intervalos frequentes para identificação da replicação viral, seja com detecção por antigenemia ou PCR, antes do aparecimento de sintomas ou da invasão tecidual. Somente os pacientes com replicação viral recebem doses terapêuticas de tratamento antiviral. Esta estratégia tem se mostrado efetiva em pacientes com moderado risco (R+/D- e R+/D+) para desenvolver doença por CMV, além de reduzir custos e toxicidade relacionada à exposição a medicamentos antivirais (Razonable & Rayden, 2013). O manejo preemptivo depende de logística adequada em cada centro de transplante devido ao intenso monitoramento necessário para o diagnóstico do CMV. Por definição, a terapia preemptiva não pretende prevenir a infecção, mas sim, evitar a doença por CMV (Miller e cols., 2008; Kotton e cols., 2013).

A estratégia de prevenção selecionada difere entre as instituições, dependendo dos recursos disponíveis e dos fatores de risco da população envolvida. Uma metanálise recente de sete ensaios clínicos randomizados envolvendo 560 pacientes concluiu que protocolos preemptivos são tão eficazes quanto os de profilaxia universal na redução do risco de doença por CMV em receptores de transplante renal (Zhang e cols., 2011).

1.3.3. Tratamento do CMV

Recentes evidências sugerem que o uso de valganciclovir oral foi eficaz no tratamento de doença por CMV (Asberg e cols., 2007). Embora os resultados deste estudo sejam encorajadores, a determinação de qual nível de doença é apropriada para a terapia oral *versus* tratamento com ganciclovir por via intravenosa não está clara. Há uma tendência entre os especialistas em utilizar terapia oral em adultos com doença leve por CMV. Não existe um consenso sobre quais pacientes com doença invasiva podem ser candidatos à terapia oral. Claramente, os pacientes com doenças mais graves, incluindo aqueles com risco de morte, devem ser hospitalizados e tratados com ganciclovir por via intravenosa (KDIGO, 2009).

A resistência do CMV ao ganciclovir é comumente prevista por mutações no gene UL97, que codificam a quinase viral que catalisa sua fosforilação. As mutações no gene UL54, que codificam a polimerase do DNA do CMV, conferem resistência (ou resistência cruzada) ao ganciclovir, cidofovir e/ou foscarnet (Kotton e cols., 2013).

Embora a resolução dos sinais e sintomas clínicos seja crítica no tratamento da doença do CMV, a carga viral fornece informações úteis

adicionais. O uso do monitoramento da carga viral identifica a resposta virológica, que orienta a duração da terapia, bem como a possível presença de resistência antiviral. A presença de carga viral detectável no final da terapia está associada a uma taxa aumentada de doença recorrente (Humar e cols., 2002).

Os fatores de risco para a recidiva da infecção por CMV incluem: infecção primária por CMV, transplante com doador falecido, presença de alta carga viral inicial, lenta redução da carga viral no tratamento, viremia persistente quando em profilaxia secundária e tratamento para rejeição ao enxerto concomitante com o tratamento antiviral (Arthurs e cols., 2008; Browne e cols., 2010).

A redução da imunossupressão utilizada como parte do tratamento da doença por CMV coloca os pacientes em algum risco para o desenvolvimento de rejeição. A presença de infecção e doença por CMV é associada ao desenvolvimento de rejeição, independentemente da redução da imunossupressão. Consequentemente, um monitoramento cuidadoso da função do enxerto renal é necessário durante o tratamento para orientar o uso da imunossupressão (KDIGO, 2009).

O CMV é a infecção oportunista mais comum no primeiro ano pós-transplante renal e a sua presença pode causar complicações tanto no paciente como no rim transplantado. O manejo preemptivo necessita uma logística adequada para a sua execução. Dessa forma, torna-se necessário avaliar os resultados da prevenção do CMV no serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

1.4. Referências Bibliográficas

1. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, *et al.* Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):840-846.
2. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, *et al.* Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(9):2106-2113
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro de Transplantes, ano XXIII (2) Jan./Jun. 2017. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-leitura-sem.pdf>. Acessado em: 01 de dezembro de 2017.
4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro de Transplantes, ano XXII (2) Jan./Jun. 2016. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/1semRBT2016%20leitura.pdf>. Acessado em: 01 de dezembro de 2017.
5. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. *Clin Infect Dis.* 2010;50(11):1439-1447.
6. BRASIL. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão no transplante renal. Brasília, DF, Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0712_13_08_2014.html. Acessado em: 01 de dezembro de 2017.
7. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-1977.
8. Browne BJ, Young JA, Dunn TB, Matas AJ. The impact of cytomegalovirus infection ≥ 1 year after primary renal transplantation. *Clin Transplant.* 2010;24(4):572-577.
9. Ciconelli AJ, Martins ACP, Corrado AP. Transplante Renal de Doador Cadáver. 1968. Trabalho apresentado no IV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Porto Alegre, 1968.
10. Cinqualbre J, Kahan BD. René Küss: fifty years of retroperitoneal placement of renal transplants. *Transplant Proc.* 2002;34(8):3019-3025.

11. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):76-98.
12. 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):118-126.
13. De Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagues MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(1):85-89.
14. Evans RW, Applegate WH, Briscoe DM, Cohen DJ, Rorick CC, Murphy BT, *et al.* Cost-Related Immunosuppressive Medication Nonadherence Among Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2323-2328.
15. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2715-2729.
16. Hamburguer J. Memories of old times. In: Terasaki, P. *History of transplantation: thirty-five recollections.* Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991. p. 61-71.
17. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, *et al.* Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):568-577.
18. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):1-198.
19. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis.* 2002;186(6):829-833.
20. Ianhez LE. Transplante Renal no Brasil: história, evolução e problemas atuais. *J Bras Nefrol.* 1994;16:5-16.
21. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):870-880.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):1-155.
23. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet.* 1966;2(7465):662-665.

24. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-360.
25. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation*. 2005;80(9):1198-1203.
26. Lopo S, Vinagre E, Palminha P, Paixao MT, Nogueira P, Freitas MG. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002–2003. *Euro Surveill*. 2011;16(25):23-25.
27. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs*. 2010;24(1):55-76.
28. Miller GG, Kaplan B. Prophylaxis versus preemptive protocols for CMV: do they impact graft survival? *Am J Transplant*. 2008;8(5):913-914.
29. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 2000;69(5):875-880.
30. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2004;78(4):584-590.
31. Murray JE. *Surgery of the soul: Reflexions on a curious career*. Boston: Boston Medical Libr., 2001.
32. Murray JE. The first successful organ transplantation in man. In: Terasaki, P. *History of transplantation: thirty-five recollections*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991. p. 121-143.
33. Perović S, Janković S. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(8):639-644.
34. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12(3):630-639.
35. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72(7):1261-1267.

36. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):703-727.
37. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(1):69-77.
38. Riella LV, Neto ED. Uso de Drogas Imunossupressoras e seus Mecanismos de Ação. In: Riella, CM. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.1081-1098.
39. Sagedal S, Hartmann A, Rollag H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(7):518-530.
40. Schroeder RB, Michelon T, Wurdig J, Keitel E, Neumann J. Comparação entre técnicas de imunoistoquímica e de imunofluorescência para antigenemia pp65 do citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante. *J Bras Transpl.* 2009;12:1101-1104.
41. Spinner ML, Saab G, Casabar E, Bowman LJ, Storch GA, Brennan DC. Impact of prophylactic versus preemptive valganciclovir on long-term renal allograft outcomes. *Transplantation.* 2010;90(4):412-418.
42. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant.* 2015;(10):2655-2664.
43. Terasaki PI, Vredevoe DL, Porter KA, Mickey MR, Marchioro TL, Faris TD *et al.* Serotyping for homotransplantations. *Transplantation.* 1966;4(6):688-699.
44. The TH, van den Berg AP, Harmsen MC, van der Bij W, van Son WJ. The cytomegalovirus antigenemia assay: a plea for standardization. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1995;99:25-29.
45. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation.* 1996;61(7):1029-1037.
46. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, *et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(10):2093-2109.

47. Van Rood JJ, Van Leeuwen A. Leucocyte grouping: a method and its application. *J Clin Invest.* 1963;42:1382-1390.
48. Vieira C, Antonello I, Barros E. Fragmentos da história da nefrologia gaúcha. In: Seção E - História do transplante renal no Rio Grande do Sul. 1. Ed. Porto Alegre: Next Comunicação Sustentável, 2013. p. 138-150.
49. Zhang LF, Wang YT, Tian JH, Yang KH, Wang JQ. Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):622-632.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral:

- a) Avaliar as estratégias de prevenção do CMV no serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, manejo preemptivo e profilaxia - apenas para pacientes de alto risco -, através da incidência de infecção e doença por CMV nos 3 e 6 meses após o transplante renal.

2.2 Objetivos específicos:

- a) Avaliar o número de tratamentos para CMV.
- b) Avaliar o número de recidivas por CMV.
- c) Avaliar o tempo entre a coleta da antigenemia para CMV e o início do tratamento.

3. Artigo científico redigido em inglês

HOW RELIABLE IS THE MANAGEMENT OF CYTOMEGALOVIRUS BY PREEMPTIVE THERAPY AFTER RENAL TRANSPLANTATION?

CMV Preemptive Therapy in Kidney Tx

Helen Kris Zanetti^{1,2}, Roger Kist², Gisele Meinerz², Cynthia Keitel da Silva²,
Jorge Neumann³, Valter Duro Garcia², Elizete Keitel^{1,2}.

¹Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ²Kidney Transplantation Department, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ³Immunology Transplant Laboratory, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

A ser enviado para publicação na Revista "Transplant Infectious Disease".

Abstract

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent opportunistic infection after renal transplantation (Tx). There are two major CMV prevention strategies: preemptive therapy and universal prophylaxis. The study objective was to evaluate preemptive therapy in a hospital in Southern Brazil by analyzing CMV infection and disease incidence at 3 and 6 months post-Tx, number of treatments, and interval between antigenemia collection and treatment initiation.

Materials and Methods: This retrospective cohort study analyzed 221 adult renal transplant recipients. Antigenemia assay was performed weekly 30–90 days post-Tx and fortnightly 91–180 days post-Tx. **Results:** CMV infection cumulative incidence was 66% at 3 months and 72% at 6 months. Considering significant viral replication as >10 positive cells/ 10^5 granulocytes, CMV infection incidence was 42% at 3 months and 48% at 6 months. CMV disease cumulative incidence was 21% and 25% at 3 and 6 months, respectively. The mean time between antigenemia collection and treatment initiation was 4 days; 50.2% of patients were treated with IV ganciclovir. Of the 11 CMV IgG-negative recipients, only 2 had negative antigenemia; 3 had 1–10 positive cells, 1 had 11–40 positive cells, and 5 had >40 positive cells. Of the 210 CMV IgG-positive recipients, 28.6% had negative antigenemia, 34.3% had 1–10 positive cells, 20.5% had 11–40 positive cells, and 16.6% had >40 positive cells. **Conclusion:** Preemptive therapy was properly performed, having a short time between diagnosis and treatment, preventing CMV disease in most patients, and obviating the need for treatment in half of them.

Keywords: cytomegalovirus, preemptive therapy, renal transplantation.

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) belongs to the family of β -herpesviruses. CMV seroprevalence ranges between 50 and 85% worldwide¹⁻³. In the general immunocompetent population, CMV establishes a lifelong latent infection without significant clinical manifestations following primary infection⁴.

CMV infection is one of the most common postoperative complications of kidney transplantation (Tx), adversely affecting allograft and patient survival in a direct or indirect manner⁵.

The risk of CMV disease in transplant recipients is associated with pre-existing CMV-specific immunity, the use of immunosuppressive agents, treatment of allograft rejection, and viral co-infections⁶.

The combination of donor (D) and recipient (R) CMV serostatus plays a definitive role in defining the risk of post-transplant CMV infection. Recipients without pretransplant CMV-specific immunity who receive organs from CMV-positive donors (D+/R-) constitute the high-risk group⁷.

There are two major strategies used for CMV prevention: preemptive therapy and universal prophylaxis. The preemptive approach consists in the periodic monitoring of CMV presence by quantitative nucleic acid amplification testing (QNAT) or antigenemia assay and therapeutic intervention when the virus is detected. The prophylactic approach consists in the systematic administration of an antiviral drug for at least 90 days to all patients at high risk for CMV infection⁸.

The guidelines recommend different approaches based on pretransplantation donor and recipient serology. In case of D+/R- serology (high risk), the use of prophylactic therapy is almost universally accepted. In

case of D-/R- (low risk), it is recommended to abstain from any therapy. However, in case of D+/R+ (intermediate risk), the use of prophylaxis versus preemptive therapy is still debated⁸⁻⁹.

The objective of this study was to evaluate the results of prophylaxis (in high-risk patients) and preemptive therapy in our service by analyzing the incidence of CMV infection and disease at 3 and 6 months after Tx, the number of treatments, and the interval between antigenemia collection and the beginning of treatment.

Materials and Methods

This is a retrospective cohort study analyzing 221 adult renal transplant recipients. Transplantations were performed between May 2015 and June 2016 and followed up at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. Data were collected from medical records and pp65 antigenemia assay results from the immunology laboratory. pp65 antigenemia assay was performed weekly 30–90 days after kidney Tx and fortnightly 91–180 days after kidney Tx.

CMV infection was defined as the presence of CMV replication without symptoms. CMV disease was defined as CMV infection accompanied by clinical signs and symptoms, including viral syndrome, which manifests as fever and/or malaise, leukocytopenia, or organ diseases (e.g., gastrointestinal disease, pneumonitis, and hepatitis)⁸.

For patients with CMV symptoms, preemptive therapy was started at any number of positive cells detected. For patients without symptoms, 10 positive cells/100.000 granulocytes was the threshold for preemptive therapy initiation.

Patients in the D+/R- group received oral ganciclovir prophylaxis for 3 months. These high-risk patients were monitored for pp65 antigenemia, and changed to intravenous (IV) ganciclovir when any number of positive cells was detected. All patients receiving thymoglobulin induction also received IV ganciclovir prophylaxis during hospitalization and antigenemia monitoring.

Treatment with IV ganciclovir was maintained until two consecutive negative antigenemia results after a minimum of 2 weeks of treatment.

This study was approved by the local Ethics Committee.

Cumulative incidences of CMV infection and disease were analyzed by the Kaplan–Meier method. All analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

Results

The mean age of the 221 recipients was 49 ± 14.1 years; 45.2% were female and 90.5% received a deceased-donor Tx. Induction therapy was used in 216 patients, thymoglobulin in 40.3%, and basiliximab in 57.5%. Maintenance therapy consisted of tacrolimus, mycophenolate, and prednisone and was administered to 94.1% of patients (Table 1).

The cumulative incidence of CMV infection (any number of positive cells) was 66% at 3 months and 72% at 6 months after Tx; the first infection was detected 22 days post-Tx (Figure 1A and 1B). Considering significant viral replication as >10 positive cells/100.000 granulocytes, CMV infection incidence was 42% at 3 months and 48% at 6 months (Figure 2). The cumulative incidence of CMV disease was 21% at 3 months and 25% at 6 months after Tx;

no case of CMV disease occurred in the first month post-Tx (Figure 2). Gastrointestinal symptoms were the most common manifestations.

The mean time from antigenemia collection to treatment initiation was 4 days (95% CI 3.60–5.07), regardless of the form of communication between laboratory and Tx staff.

One hundred and eleven (50.2%) patients were treated with IV ganciclovir. The relapse incidence of CMV infection or disease was 29%; 25 patients relapsed once and 8 patients twice. There was no case of three or more relapses. Of the 11 CMV IgG-negative (R-) patients (4.9%), only 2 (18.2%) had no viral replication; 3 patients (27.3%) had 1–10 positive cells, 1 (9.1%) had 11–40 positive cells, and 5 (45.5%) had >40 positive cells. Despite prophylaxis, 3 patients developed CMV infection and 6 patients CMV disease. Only one case of late-onset CMV disease was observed.

From the 210 recipients who had positive CMV IgG serology (R+) pre-transplant, 60 (28.6%) had negative antigenemia results, 34.3% had 1–10 positive cells, 20.5% had 11–40 positive cells, and 16.6% had >40 positive cells.

Discussion

In this cohort of kidney transplant recipients managed with preemptive or prophylactic therapy, we aimed to ascertain whether these strategies were carried out appropriately at our service.

Despite high-risk recipients (D+/R-) having received ganciclovir prophylaxis, one patient developed late-onset CMV disease after prophylaxis discontinuation. Similar occurrences have been reported by previous studies

evaluating universal prophylaxis. In the PV16000 study, which used a 3-month prophylactic regimen, 18% of patients had late-onset CMV disease at 12 months post-Tx¹⁰. In the Improved Protection Against Cytomegalovirus in Transplantation (IMPACT) study, D+/R- kidney recipients who received a 200-day antiviral prophylaxis (21.3%) had a decreased risk of CMV disease in comparison with recipients who received the 100-day therapy (36.8%)¹¹.

In the present study, eight patients developed CMV while receiving oral ganciclovir prophylaxis. A large study comparing oral ganciclovir to valganciclovir therapy in D+/R- transplant patients concluded that the two drugs had a similar efficacy¹⁰. Although oral ganciclovir is no longer available in some countries, it is still used in Brazil. In the state of Rio Grande do Sul, where our study was conducted, oral ganciclovir is the standard antiviral drug used for CMV prophylaxis in the national health system.

In the intermediate-risk group (R+), 37.2% of the patients had >10 positive cells/100.000 granulocytes. These data support that serostatus is the most important factor associated with CMV infection and disease.

Infection and disease relapse rate was low in the studied population. The majority of patients had only one relapse and no patient experienced more than two relapses. On the basis of the literature¹², we consider this low relapse rate to be the result of a successful preemptive strategy.

There is an ongoing debate about which management strategy is best for kidney transplant recipients with intermediate-risk CMV serology. In a retrospective cohort of 187 intermediate-risk kidney transplant recipients, preemptive and prophylactic CMV treatments were compared. The latter reduced CMV replication rates during the first year post-Tx, but a higher three-

year patient mortality was observed and there were no protective effects on allograft survival or kidney function over the 3-year follow-up¹³. In the present study, as most patients were in the intermediate-risk group, preemptive therapy seems to be more cost-effective than universal prophylaxis because it limits the use of antiviral agents to patients with subclinical CMV infection.

The cumulative incidence of CMV infection was 66% at 3 months and 72% at 6 months, whereas the cumulative incidence of CMV disease was 21% at 3 months and 25% at 6 months. These CMV infection and disease rates were similar to those of an observational study with 471 kidney transplant recipients, in which the incidence of CMV infection and disease in the 100 days post-Tx was 63% and 23%, respectively¹⁴. Our data were also similar to those of another Brazilian cohort study including a 12-month follow-up, in which the overall incidence of CMV infection was 65% and CMV disease was 35%¹⁵.

The antigenemia cut-off value of 10 positive cells/100.000 granulocytes adopted in the present study was based on a previous study by our research group¹⁶, but which value should be used as a threshold is still under debate. In a small prospective cohort study conducted in Italy with 47 kidney transplant recipients, antigenemia tests were performed in the first 6 months post-Tx and a very low threshold of 2 antigen-positive cells/200.000 leukocytes was used; 53.2% of this cohort received treatment, and none of the patients developed CMV disease. The authors observed a positive correlation between the number of CMV antigen-positive cells and the time required to convert to the first negative test, suggesting that the earlier the treatment starts, the shorter its duration may be¹⁷. In a study by Jung et al. the cut-off value was 50 antigen-positive cells/400.000 leukocytes and patients were classified into two groups

according to their peak antigenemia. In the higher antigenemia group, 46% of the patients developed CMV disease. There was a strong association between symptomatic disease and the higher cut-off value, which had high specificity and positive predictive value¹⁸.

The mean time from antigenemia collection to the beginning of treatment was 4 days (95% CI 3.6–5.07), which we believe to be adequate considering the daily number of patients attended and exams performed. Rapid initiation of treatment was a result of good communication between laboratory and Tx staff as well as promptness in contacting patients to start IV ganciclovir. We consider that the success in preemptive therapy achieved at our service was greatly due to these factors.

This study has some limitations, such as having been conducted in a single center and its retrospective nature. The strengths of this study lie in the number of participants; in the demographic characteristics of the studied population, which embraces the vast ethnic and social differences of the Brazilian people; in being a real-life study, which is especially important in preemptive settings because of the intensive monitoring and its logistic aspects.

We believe that the results of our study are encouraging and that preemptive therapy was properly performed at our service, as the mean time from diagnosis to treatment initiation was short, preventing the development of CMV disease in most patients and obviating the need for treatment in half of them.

References

1. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1439-1447.
2. Lopo S, Vinagre E, Palminha P, Paixao MT, Nogueira P, Freitas MG. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002–2003. *Euro Surveill*. 2011;16(25):23-25.
3. de Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagues MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol*. 2004;19(1):85-89.
4. Lollinga WT, Rurenga-Gard L, van Doesum W, et al. High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function - a retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30(8):817-826
5. Pretagostini R, Poli L, Lai Q, et al. Pre-emptive therapy for the treatment of cytomegalovirus after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(4):638-641.
6. Greiner M, Cusini A, Ruesch M, Schiesser M, Ledergerber B, Fehr T, et al. A stringent preemptive protocol reduces cytomegalovirus disease in the first 6 months after kidney transplantation. *Infection*. 2012;40(6):669-675.
7. Fernández-Ruiz M, Arias M, Campistol JM, et al. Cytomegalovirus prevention strategies in seropositive kidney transplant recipients: an insight into current clinical practice. *Transpl Int*. 2015;28(9):1042-1054
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 3):1-155.

9. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-360.
10. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(4):611-620.
11. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1228-1237.
12. Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, de Paula MI. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *J Bras Nefrol*. 2017;39(4):413-423.
13. Werzowa J, Schwaiger B, Hecking M, Strassl R, Schmaldienst S, Bohmig GA. Prophylactic CMV therapy does not improve three-yr patient and graft survival compared to preemptive therapy. *Clin Transplant*. 2015;29(12):1230-1238.
14. Smedbråten YV, Sagedal S, Leivestad T, et al. The impact of early cytomegalovirus infection after kidney transplantation on long-term graft and patient survival. *Clin Transplant*. 2014;28(1):120-126.
15. Henrique Pinto C, Tedesco-Silva Jr H, Rosso Felipe C, et al. Targeted preemptive therapy according to perceived risk of CMV infection after kidney transplantation. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(6):576-584.
16. Schroeder R, Michelon T, Fagundes I, et al. Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation: choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2781-2783.
17. Saracino A, Colucci R, Latorraca A, et al. The effects of preemptive therapy using a very low threshold of a pp65 antigenemia to prevent cytomegalovirus

disease in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2013;45(1):182-184.

18. Jung GO, Kim SJ, Choi GS, et al. The effect of cytomegalovirus antigenemia titer on the efficacy of preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(3):804-810.

Table 1. Characteristics of the study population (n = 221).

Variable	Value N (%)
Age at transplant (years)	49.19 +- 14.1 (SD)
Male Gender	121 (54.8)
Cause of end-stage renal disease	
Diabetes	35 (15.8)
Hypertension	16 (7.2)
Polycystic kidneys	30 (13.6)
Glomerulonephritis	30(13.6)
Lupus	4 (1.8)
Reflux nephropathy	6 (2.7)
Obstructive nephropathy	2 (0.9)
Alport syndrome	1 (0.5)
Other	17 (7.7)
Unknown (End-stage Renal Disease at diagnosis)	80 (36.2)
Donor type	
Deceased	200 (90.5)
Living-related	21 (9.5)
Immunosuppressive induction	
Thymoglobulin	89 (40.3)
Basiliximab	127 (57.5)
Immunosuppressive maintenance	
Tacrolimus + Mycophenolate + Prednisone	208 (94.1)
Cyclosporine + Azathioprine + Prednisone	1 (0.5)
Everolimus + Tacrolimus + Prednisone	12 (5.4)

Figure 1. A: **Cumulative incidence of CMV infection (any positive antigenemia).** B: **Cumulative incidence of CMV antigenemia above 10+ cells/100.000 granulocytes.**

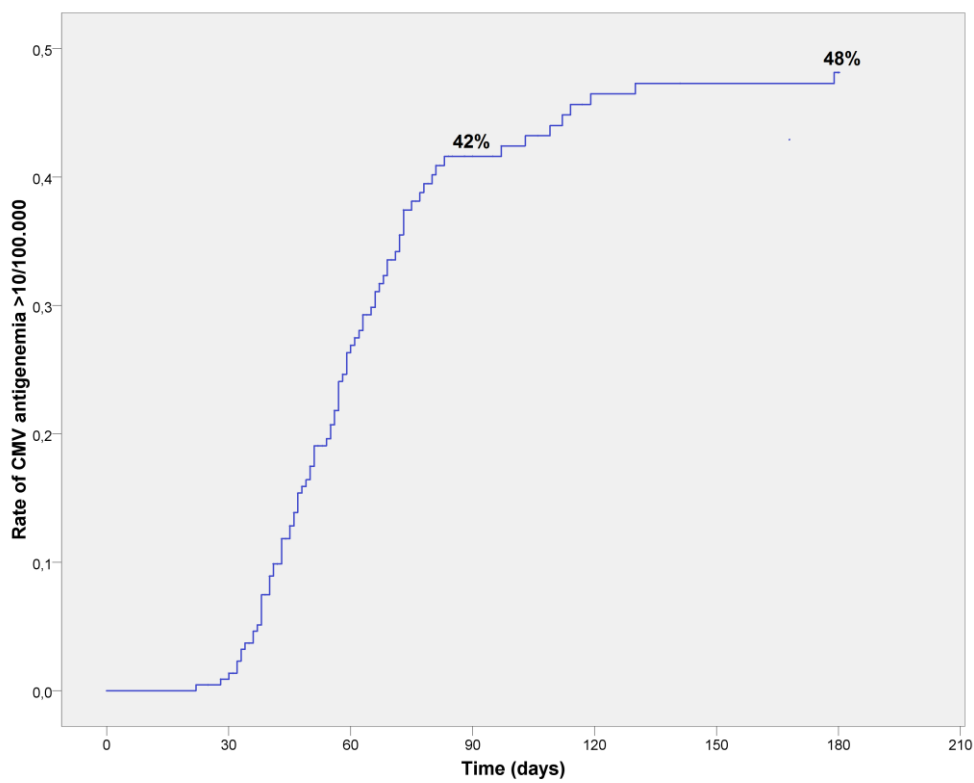
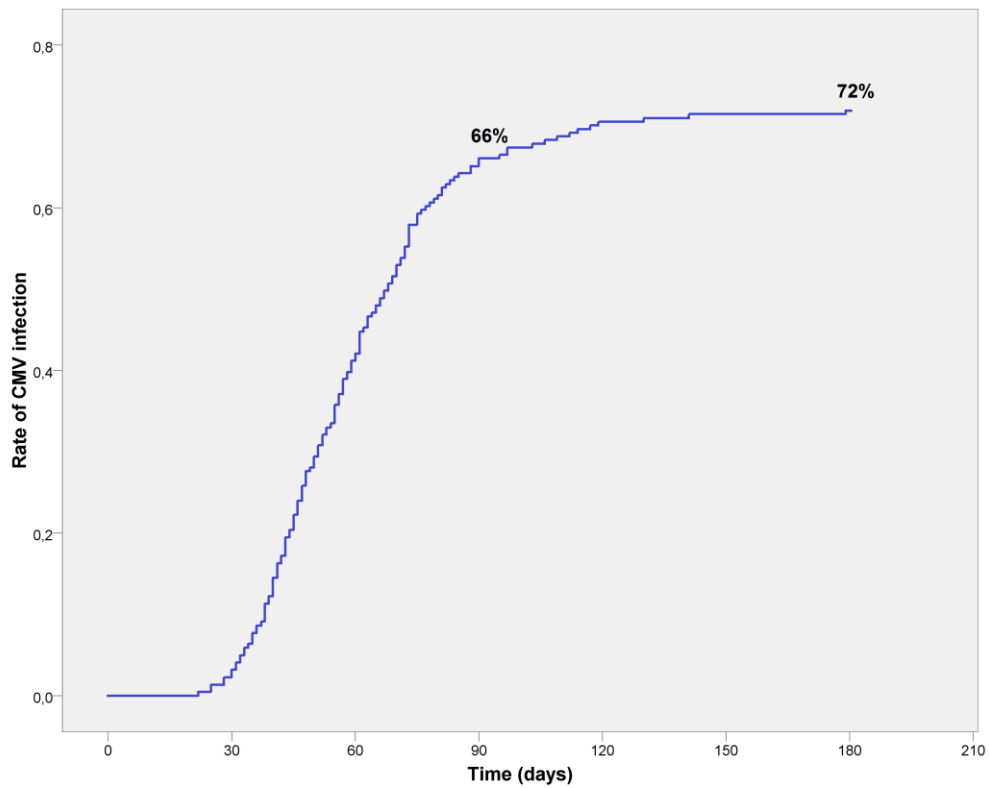
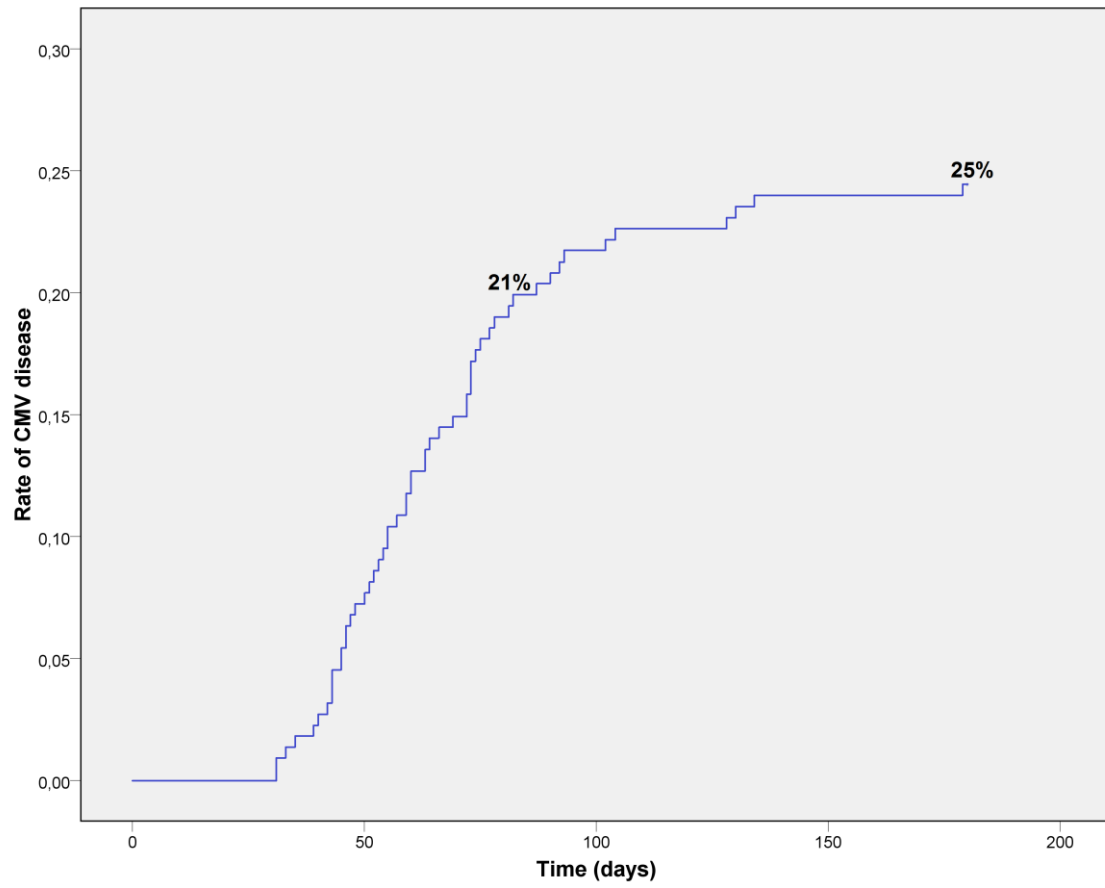


Figure 2. Cumulative incidence of CMV disease.



4. Considerações finais

O CMV é a infecção oportunista mais comum no primeiro ano pós-transplante renal e a sua presença afeta tanto o paciente quanto o rim transplantado. Avaliar os resultados da prevenção do CMV através do manejo preemptivo realizado no nosso serviço permitiu confirmar a alta prevalência de infecção por CMV e verificar a efetividade do manejo preemptivo em impedir o avanço para doença em metade da nossa amostra. Desta forma, esta estratégia de prevenção mostrou-se adequada e factível de ser realizada em nosso serviço.