

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
NEFROLOGIA

Infeção oportunista por citomegalovírus no transplante renal

Luís Miguel Sousa Rodrigues

M

2025



Infeção oportunista por citomegalovírus no transplante renal

AUTOR

Luís Miguel Sousa Rodrigues

Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número de Estudante: 201904946

Endereço Eletrónico: up201904946@up.pt

ORIENTADORA

Dra. Catarina Isabel Correia Dias Ribeiro

Assistente Hospitalar de Nefrologia no Serviço de Nefrologia / Unidade de Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santo António

Docente do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço Eletrónico: catarina.ribeiro.nefrologia@chporto.min-saude.pt

COORIENTADORA

Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no Serviço de Nefrologia / Unidade de Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço Eletrónico: lasaletemartins.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2025

Declaração de Integridade

Autor | Luís Miguel Sousa Rodrigues

Orientadora | Dra. Catarina Isabel Correia Dias Ribeiro

Coorientadora | Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Porto, junho de 2025

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dr.^a Catarina Isabel Ribeiro, por me ter possibilitado aprofundar a minha curiosidade pela Nefrologia, pelo seu admirável conhecimento clínico e por o ter partilhado comigo, por se apresentar disponível sempre, com críticas construtivas, que me ajudaram a melhorar o meu senso clínico e por ter, de forma incansável, ajudado no decorrer da preparação desta dissertação.

À minha coorientadora, Professora Doutora Maria de La Salette Soares Silva, por se ter disponibilizado para participar nesta dissertação, sempre com observações pertinentes e incentivo à melhoria do projeto final.

Aos meus pais e irmã, pelo apoio que, sem hesitar, me prestam todos os dias e pela admiração que a eles tenho, por serem o meu maior exemplo de trabalho e resiliência.

Aos amigos, por estarem sempre disponíveis para me ouvir e ajudar quando necessário, mas também por tornarem memoráveis estes últimos anos.

RESUMO

Introdução: O Citomegalovírus, vírus da família herpesvírus, é um microrganismo frequentemente causador de infecção em doentes submetidos a transplante de órgãos, adquirindo particular relevância pela severidade clínica que pode alcançar e pela sua marcada prevalência entre imunocomprometidos. O diagnóstico e tratamento de infecções oportunistas como o Citomegalovírus revelam-se fulcrais na gestão dos doentes transplantados, com enfoque na melhoria da sua qualidade de vida e da sobrevida dos mesmos. Pela crescente investigação realizada sobre o impacto do Citomegalovírus, tanto na função do enxerto como nos resultados a longo prazo, é essencial compreender fatores que permitam otimizar estratégias terapêuticas e redigir diretrizes que possam tornar a sua gestão mais eficaz.

Objetivos: A presente revisão visa destacar os mais variados aspetos da infecção oportunista por Citomegalovírus nos doentes transplantados renais. Tem como objetivos rever a prevalência deste vírus em doentes submetidos a transplante renal, a clínica associada à infecção pelo mesmo e a qualidade da resposta imunológica neste grupo de doentes; rever os fatores de risco que podem propiciar a infecção por este agente; compilar as manifestações clínicas associadas à infecção por Citomegalovírus; refletir acerca do estudo das técnicas que permitam o seu diagnóstico e a profilaxia e terapêutica instituída; rever aspetos no prognóstico e impacto na sobrevida do enxerto e seu recetor, com vista a uma melhor compreensão da sua relevância nos *outcomes* finais.

Metodologia: Foram analisados artigos científicos da plataforma MEDLINE-Pubmed, guidelines *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e de outras instituições consideradas relevantes. Pesquisa realizada entre outubro de 2024 e maio de 2025, sem limite tempo para publicação de artigos selecionados.

Conclusão: Nos primeiros meses após o transplante renal, a infecção por citomegalovírus (CMV) é uma complicação frequente e relevante, associada a elevados níveis de morbilidade, rejeição aguda e perda do enxerto, quando não diagnosticada e tratada atempadamente. A análise dos principais fatores de risco, com destaque para o estado serológico do par dador/recetor e o papel da PCR na vigilância destes doentes complementam as estratégias preventivas e novas opções terapêuticas existentes, com ênfase na necessidade de uma abordagem individualizada e multidisciplinar para melhorar o seu prognóstico.

Palavras-Chave: “*Kidney Transplantation*”, “*Graft Survival*”, “*Graft Rejection*”, “*Immunosuppression Therapy*”, “*Complications*”, “*Kidney Diseases*”, “*Cytomegalovirus Infection*”, “*Opportunistic Infections*”

ABSTRACT

Introduction: Cytomegalovirus, a virus from the herpesvirus family, is a microorganism that frequently causes infection in patients undergoing organ transplantation and is particularly important due to the clinical severity it can reach and its high prevalence among immunocompromised patients. The diagnosis and treatment of opportunistic infections such as cytomegalovirus are central to the management of transplant patients, with a focus on improving their quality of life and survival. Following the growing research into the impact of cytomegalovirus on both graft function and long-term results, it is essential to understand factors that will allow us to optimize therapeutic strategies and draw up guidelines that can make its management more effective.

Objectives: This review aims to highlight the most varied aspects of opportunistic cytomegalovirus infection in kidney transplant patients. Its objectives are to review the prevalence of this virus in patients undergoing kidney transplantation, the clinic associated with infection by it and the quality of the immune response in this group of patients; to review the risk factors that can lead to infection by this agent; to compile the clinical manifestations associated with cytomegalovirus infection; to reflect on the study of techniques that allow its diagnosis and the prophylaxis and therapy instituted; to review aspects of prognosis and impact on the survival of the graft and its recipient, with a view to better understanding its relevance in the final outcomes.

Methodology: Scientific articles were analyzed from the MEDLINE-Pubmed platform, from *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines* and from other institutions considered relevant. Research conducted between October of 2024 and May of 2025, without limit time for publication of articles selected.

Conclusion: In the first few months after kidney transplantation, cytomegalovirus (CMV) infection is a frequent and relevant complication, associated with important levels of morbidity, acute rejection, and graft loss, when not diagnosed and treated in time. The analysis of the main risk factors, especially the serological status of the donor/recipient pair and the role of PCR in the surveillance of these individuals complement the existing preventive strategies and new therapeutic options, with emphasis on the need for an individualized and multidisciplinary approach to improve their prognosis.

Keywords: “Kidney Transplantation”, “Graft Survival”, “Graft Rejection”, “Immunosuppression Therapy”, “Complications”, “Kidney Diseases”, “Cytomegalovirus Infection”, “Opportunistic Infections”

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
-------------	-------------

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
BKV	Vírus BK
CMV D-/R-	Recetores seronegativos para CMV de rins de dadores seronegativos para CMV
CMV D-/R+	Recetores seropositivos para CMV
CMV D+/R-	Recetores seronegativos para CMV de rins de dadores seropositivos para CMV
CMV	Citomegalovírus
DLPT	Distúrbio linfoproliferativo pós-transplante
DRC	Doença Renal Crónica
EBV	Vírus Epstein-Barr
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG CMV	Imunoglobulina G de CMV
IgM CMV	Imunoglobulina M de CMV
ITU	Infeção do Trato Urinário
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
mg	Miligrama
mg/kg	Miligrama por quilograma
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCP	<i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
VHS	Vírus Herpes Simplex
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
VVZ	Vírus Varicela-zoster

Índice

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO.....	iii
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE TABELAS.....	x
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS.....	3
METODOLOGIA.....	3
INFECÇÃO OPORTUNISTA NO CONTEXTO DO DOENTE TRANSPLANTADO	4
<i>INFECÇÃO POR CMV NO TRANSPLANTE RENAL</i>	<i>7</i>
<i>FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO E DOENÇA POR CMV</i>	<i>9</i>
<i>DIAGNÓSTICO E VIGILÂNCIA</i>	<i>12</i>
<i>PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR CMV NO DOENTE TRANSPLANTADO</i>	<i>16</i>
<i>PROFILAXIA E TRATAMENTO NA DOENÇA POR CMV.....</i>	<i>18</i>
<i>PERSPETIVAS FUTURAS</i>	<i>21</i>
CONCLUSÃO	24
APÊNDICE	25
REFERÊNCIAS	29

LISTA DE TABELAS

Tabela I | Infecções derivadas do dador em transplante de órgãos

Tabela II | Efeitos diretos e indiretos da infecção por CMV no transplante

Tabela III | Nefropatia Associada ao CMV – Fatores de Risco

Tabela IV | Profilaxia e Tratamento da Infecção por CMV no Transplante Renal

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de eleição em doentes que se apresentam em estadio terminal de Doença Renal Crónica (DRC) G5 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ^[1]. Este tratamento além de melhorar significativamente a qualidade de vida do doente, reduz também a mortalidade associada à DRC, em comparação com a manutenção em tratamento dialítico crónico ^{[2], [3], [4]}.

Os doentes submetidos a transplante são alvo de um seguimento rigoroso, visto ser necessária a execução de regimes imunossupressores que visam evitar a rejeição do enxerto.

Embora apresentem elevada eficácia, os doentes tornam-se mais suscetíveis a infeções, doenças cardiovasculares e neoplasias malignas. Associadamente, a presença de outras comorbilidades, relacionadas com a própria progressão da doença renal neste grupo de doentes, pode agravar o seu estado clínico.

A diminuição da atividade do sistema imunitário nos doentes sujeitos a transplante renal potencia um largo espectro de infeções oportunistas, sendo possível verificar uma maior incidência neste grupo de doentes ^{[5], [6], [7]}.

Entre os microorganismos mais prevalentes estão o Citomegalovírus (CMV), Poliomavírus, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *carinii*) *pneumonia* (PCP), vírus Hepatite B (HBV) e C (HCV), vírus Herpes simplex (VHS), vírus Varicella-zoster (VVZ), vírus Epstein-Barr (EBV) e *Mycobacterium tuberculosis*. De entre estes agentes patogénicos, o CMV destaca-se pela sua relevância clínica e prevalência.

Embora a doença grave seja rara em indivíduos imunocompetentes, o CMV ganha extrema importância em doentes imunocomprometidos, incluindo recetores de transplante de órgãos sólidos, recetores de transplante de células hematopoiéticas, doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doentes tratados com fármacos imunomoduladores.

O CMV torna-se latente após infeção primária, mas reativa frequentemente e causa doença em recetores de transplante renal no contexto de imunossupressão ^[8]. Após o transplante renal, a infeção ativa por CMV com doença estabelecida está associada a um risco aumentado de falência do enxerto e morte, pelo que estratégias de prevenção e diagnóstico precoce são essenciais.

A terapia preventiva diminui a reativação no contexto de infecção latente no recetor de transplante e/ou aquisição de infecção aguda em recetores seronegativos para CMV de enxertos de dadores seropositivos. No entanto, a doença por CMV ainda pode ocorrer apesar desta, especialmente quando não são cumpridas adequadamente ou após a descontinuação da profilaxia ^{[9], [10]}.

A infecção por CMV no transplante renal assume, deste modo, uma importante relevância clínica, visto que a sua correta gestão é fundamental para garantir a longevidade do enxerto e a melhoria da sobrevida deste grupo de doentes.

OBJETIVOS

A presente revisão visa destacar os mais variados aspetos da infeção oportunista por CMV nos doentes transplantados renais. Tem como objetivos rever a prevalência deste vírus em doentes submetidos a transplante renal, bem como a clínica associada à infeção pelo mesmo e a qualidade da resposta imunológica neste grupo de doentes; rever os fatores de risco que podem propiciar a infeção por este agente; compilar as manifestações clínicas associadas à infeção por Citomegalovírus; refletir acerca do estudo das técnicas que permitem o seu diagnóstico e a profilaxia e terapêutica instituída, incluindo a abordagem de novos fármacos recentemente aprovados.

Incidir-se-á também na revisão do prognóstico e do impacto na sobrevida do enxerto e seu recetor, com vista a uma melhor compreensão da sua relevância nos *outcomes* finais.

METODOLOGIA

Foram analisados artigos científicos da plataforma MEDLINE-Pubmed e de guidelines de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e de outras instituições consideradas relevantes atendendo às seguintes palavras-chave (MeSH): “*Kidney Transplantation*”, “*Graft Survival*”, “*Graft Rejection*”, “*Immunosuppression Therapy*”, “*Complications*”, “*Kidney Diseases*”, “*Cytomegalovirus Infection*”, “*Opportunistic Infections*”.

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida e realizada entre outubro de 2024 e maio de 2025, sem limite de tempo para publicação de artigos selecionados, privilegiando os artigos mais recentes. A inclusão de artigos mais antigos deveu-se à sua pertinência histórica.

Os artigos científicos foram selecionados em duas fases distintas, que abrangeram a análise do título e do resumo. Os artigos foram incluídos atendendo aos seguintes critérios: 1) pertinência para os objetivos; 2) textos redigidos em língua inglesa; 3) enfoque na idade adulta.

INFECÇÃO OPORTUNISTA NO CONTEXTO DO DOENTE TRANSPLANTADO

No primeiro mês após o transplante, surgem duas principais causas de infecção em transplante de órgãos sólidos: infecção preexistente do dador ou recetor e complicações infecciosas da cirurgia que resultou em transplante e hospitalização subsequente. Os principais efeitos da imunossupressão exógena poderão ainda não ser muito evidentes neste primeiro mês, porém, doentes que recebam imunossupressão anterior ao transplante ou com imunodeficiências subjacentes poderão ser exceção.

A identificação de infeções bacterianas e fúngicas oriundas de órgãos de dadores aumentou com a transmissão de estirpes resistentes a antimicrobianos, incluindo Enterococos resistentes à vancomicina, Estafilococos resistentes à meticilina, bactérias gram-negativas resistentes a carbapenemos e multirresistentes e espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol. Infeções virais associadas ao enxerto (vírus da Coriomeningite linfocítica, vírus do Nilo Ocidental, raiva e HIV) e infeções por parasitas (Toxoplasmose, doença de Chagas, *B. mandrillaris*) são menos comuns, mas podem igualmente apresentar risco acrescido no doente imunodeprimido [11], [12].

A infecção pode resultar da recorrência de uma anterior ao transplante, pelo que é fundamental diagnosticar e tratar infeções prévias, quando possível. Algumas infeções comuns (causadas, por exemplo pelo HCV e HBV) podem reemergir imediatamente após o transplante. Por outro lado, a tuberculose derivada do recetor, micobactérias não tuberculosas, a histoplasmose ou toxoplasmose tendem a surgir mais tardiamente [13].

Existem também complicações infecciosas relacionadas com a cirurgia em que resulta o transplante, que surgem habitualmente no pós-operatório precoce, entre as quais, infeções do local cirúrgico/ferida, infecção do trato urinário, infeções associadas ao cateter venoso central, sonda vesical e drenos cirúrgicos. Os recetores de transplante apresentam risco aumentado de sobre-infeção dos tecidos isquémicos ou danificados do enxerto. São ainda frequentes coleções de fluido, como hematomas e urinomas / fístulas urinárias.

Entre as anteriores, a infecção do trato urinário (ITU) é uma infecção bastante comum após o transplante renal. O desenvolvimento de bacteremia, a rejeição aguda do aloenxerto mediada por células T, a função comprometida do aloenxerto e a perda do mesmo estão associados à ITU, com risco aumentado de hospitalização e morte. A morbilidade e mortalidade por ITU podem filiar-se a quadros de sépsis recorrente e/ou grave.

Entre os doentes transplantados, os que apresentam maior probabilidade de desenvolver infecção em ambiente hospitalar são os que carecem de suporte ventilatório prolongado ou com função pulmonar diminuída, ascite persistente, coágulo intravascular ou tecido isquêmico do aloenxerto, dispositivos médicos implantados ^{[14], [15]}. Indivíduos com função tardia do enxerto ou que necessitam de nova intervenção cirúrgica também apresentam maior risco de infecção, particularmente por fungos ou bactérias multirresistentes.

No período de um a seis meses após o transplante, a natureza das infecções mais comuns altera-se. A imunossupressão apresenta maior efeito e as infecções oportunistas revelam um risco acrescido nestes doentes. No entanto, complicações residuais do período perioperatório podem persistir.

Há uma variação geográfica e institucional significativa na ocorrência de infecções oportunistas durante os primeiros seis meses após o transplante, que se reflete na epidemiologia local, com habitual adoção de estratégias imunossupressoras distintas e a profilaxia antimicrobiana dirigida neste período. A prevenção da ocorrência destas infecções depende de terapêutica profilática adequada, embora a profilaxia atrase, mas não elimine, a infecção pelos diversos agentes patogénicos após a sua conclusão.

De entre as demais infecções neste período, os vírus, particularmente o CMV e outros vírus herpes, como o EBV, herpesvírus humano (HHV)-6, -7 e -8 (associados ao sarcoma de Kaposi), são causa frequente de infecções oportunistas nos doentes transplantados. Também as infecções por pelo HBV e HCV podem surgir caso não sejam tratadas. O poliomavírus BK (BKV) revela-se também prevalente neste grupo de doentes. Além disso, vírus respiratórios adquiridos na comunidade, como influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório (VSR), adenovírus, metapneumovírus e coronavírus, são importantes neste contexto ^{[8], [16]}. Infecções latentes, como doenças protozoárias, incluem *strongiloidíase*, *toxoplasmose* e, com menos frequência, *leishmaniose* ^[17]. A tuberculose e, cada vez mais, as micobactérias não tuberculosas também são relevantes neste período ^{[18], [19]}. Por fim, parasitas gastrointestinais, como *Cryptosporidium* e *Microsporidium*, assim como vírus como CMV e Norovirus, podem estar associados a diarreia persistente ^[20].

Seis a 12 meses ou mais após o transplante, a maioria dos doentes está a receber níveis estáveis e mais baixos de imunossupressão. Estes doentes estão principalmente sujeitos a

outros agentes patogénicos na comunidade.

A doença tardia por CMV pode surgir em doentes que receberam profilaxia durante os primeiros três a seis meses ^{[21], [22]}, uma vez concluído o esquema imunossupressor. No entanto, o desenvolvimento de novas estratégias na prevenção de infeções tardias, incluindo a extensão da profilaxia e a vigilância da função imunológica adquirida contra certos agentes patogénicos ou da função imunológica inata foi acompanhado pela diminuição destes casos ^{[23], [24]}. A infeção por CMV pode ainda desenvolver-se em doentes tratados para a rejeição do enxerto.

INFEÇÃO POR CMV NO TRANSPLANTE RENAL

Como outros membros da família do herpesvírus, o CMV estabelece infecção latente após resolução da infecção aguda (ou primária), como ocorre nos doentes seropositivos para CMV. A doença secundária sintomática pode apresentar-se mais tarde, refletindo a reativação do CMV latente ou, menos frequentemente, a reinfeção com uma nova estirpe exógena. O risco de reativação do CMV é mais elevado no contexto de imunossupressão sistêmica.

O CMV pode apresentar-se em recetores de transplante renal como infecção ou doença por CMV [8], [23], [24], [25]. A infecção ativa por CMV é definida como a presença de replicação de CMV no sangue, independentemente da presença de sinais ou sintomas. Por outro lado, a doença por CMV corresponde à presença de CMV detetável em uma amostra sanguínea acompanhada de outras manifestações clínicas, podendo esta manifestar-se como síndrome CMV ou doença invasiva tecidual por CMV.

Na síndrome CMV há presença de replicação viral detetável no sangue acompanhada de sintomas e sinais atribuíveis (por exemplo, febre, mal-estar geral, artralgia, leucopenia, trombocitopenia) na ausência de doença tecidual invasiva. Por outro lado, na doença invasiva dos tecidos por CMV os doentes têm sintomas e sinais clínicos de doença de órgão-alvo (por exemplo, enterite, colite, hepatite, nefrite, pneumonite, meningite, encefalite e retinite).

A manifestação clínica mais comum da doença invasiva tecidual por CMV em recetores de transplante renal é a doença gastrointestinal [9], [26]. Entre recetores de transplante renal que desenvolveram doença por CMV após completar três meses de profilaxia com CMV, a doença gastrointestinal demonstra maior prevalência, embora o atingimento de outros órgãos como o rim, fígado, pulmão e pâncreas possa ocorrer de forma esporádica neste grupo de doentes [9].

A doença gastrointestinal por CMV pode manifestar-se por esofagite, enterite e/ou colite, disfagia, náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor abdominal. Neste grupo de doentes, verifica-se uma maior incidência de doença gastrointestinal inferior, embora a doença gastrointestinal superior se verifique mesmo que numa proporção menor de doentes, podendo estas entidades apresentar-se concomitantemente [26].

A hepatite toma relevo neste contexto quando há aparente elevação do aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) na presença de CMV quando excluídas outras causas, bem como a pancreatite, em contexto de dor abdominal com enzimas pancreáticas (amilase e lipase) elevadas a sugerir este diagnóstico.

A pneumonite, num doente que se apresente com tosse, dispneia e infiltrados pulmonares ao exame radiológico, deverá motivar a realização de lavado broncoalveolar pela hipótese de infeção por com afetação do trato respiratório.

A meningoencefalite, tipicamente se caracterizada por cefaleia, rigidez da nuca e alterações do estado mental ou paralisia, deverá motivar a colheita de líquido cefalorraquidiano onde o CMV poderá ser possivelmente detetado, de forma a confirmar a suspeita.

Para além destas, a retinite por CMV, que se apresenta tipicamente por um ou mais focos discretos de edema ou necrose da retina, com ou sem hemorragia retiniana ou revestimento inflamatório dos vasos da retina no exame fundoscópico pode ser manifestação da infeção nestes doentes ^[27].

Por fim, a disfunção renal na presença de características microbiológicas e histológicas de infeção numa amostra de biópsia renal, pode confirmar e caracterizar a presença de nefrite por CMV.

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO E DOENÇA POR CMV

O principal fator de risco para infecção ou doença por CMV é o status serológico para CMV do par dador/recetor. Entre os recetores de transplante renal, cerca de 18% são recetores seronegativos para CMV de rins de dadores seropositivos para CMV (CMV D+/R-), 61% são doentes seropositivos para CMV (CMV D-/R+) e 21 % são recetores seronegativos de rins de dadores seronegativos (CMV D-/R-) ^{[28], [29]}.

A proporção de transplantes de CMV D+/R- tem aumentado ao longo do tempo e prevê-se que continue a aumentar ^[28].

Tanto os doentes com CMV D+/R- como CMV D-/R+ estão em risco substancial de reativação do CMV, embora os doentes do par CMV D+/R- estejam em maior risco de desenvolver doença por CMV comparativamente aos anteriores ^{[30], [31], [32], [33]}.

Entre os doentes em que ocorre reativação do CMV, a carga viral aparenta ser superior no par serológico CMV D+/R- ^[30].

Antes da era da prevenção eficaz do CMV, a infecção ativa por este agente ocorria em 69 e 67 % dos doentes do par CMV D+/R- e CMV D-/R+, respetivamente, e a doença por CMV em 56 e 20 % dos doentes com CMV D+/R- e CMV D-/R+, respetivamente ^[31].

Embora tenha havida uma adoção revolucionária e generalizada de estratégias de prevenção do CMV, a doença por CMV continua a ser frequente entre os recetores de transplante, mas de um modo geral, tende a ocorrer mais tarde após a interrupção da abordagem preventiva.

Entre os doentes com CMV D+/R-, que realizam tratamento profilático durante três meses, 29% dos doentes desenvolvem doença por CMV após a interrupção da profilaxia antiviral, dos quais 49% correspondem a síndrome CMV e 51% a doença invasiva dos tecidos por CMV ^[9].

Em recetores de transplante renal, a doença por CMV que ocorre > 100 dias após o transplante é identificada em 4% dos doentes, enquanto a doença por CMV que ocorre < 100 dias após o transplante é identificada em apenas 1,2% dos doentes ^[10].

Outro fator de risco para o desenvolvimento de doença por CMV inclui o agravamento

dos estados de imunossupressão, com declínio de função do sistema imune.

O uso de agentes depletivos de linfócitos (por exemplo, globulina antitimócito ^[ATG]) para imunossupressão de indução pode aumentar o risco de doença por CMV, particularmente em doentes com CMV D+/R- ^{[33], [34], [35], [36], [37]}, bem como a utilização de Micofenolato de Mofetil para imunossupressão de manutenção ^[38].

A administração de terapia de depleção de linfócitos ou corticóide em altas doses para tratar a rejeição aguda mediada por células T ou outros distúrbios (por exemplo, exacerbações de gota ou exacerbações de doenças autoimunes) ^{[26], [39], [40]} e a linfopenia pré ou pós-transplante são também fator de risco nestes doentes ^{[41], [42]}, juntamente a estados de hipogamaglobulinemia ^{[38], [43]}.

A utilização inicial de Belatacept para imunossupressão de manutenção ^[44] ou a conversão para este fármaco ^[45] pode também traduzir risco acrescido de infeção oportunista.

O transplante de múltiplos órgãos, como o transplante simultâneo de rim e pâncreas, parece também aumentar o risco de contrair infeção ou doença por CMV. Tal pode dever-se aos esquemas imunossupressores de maior intensidade utilizados em transplantes de múltiplos órgãos e/ou ao aumento da probabilidade de transmissão do vírus do dador para o recetor em caso de maiores volumes de tecido ^[46].

O CMV aumenta a mortalidade e a perda do enxerto, tendo um impacto na função e sobrevivência do enxerto. A infeção ativa por CMV e a doença estão associadas a um risco 1,4 e 2,5 vezes superior, e a um risco de morte 2,8 e 4,7 vezes superior, respetivamente de rejeição aguda do enxerto ^{[31], [47], [48], [49]}.

O CMV tem efeitos diretos e indiretos nos resultados do transplante renal. Os efeitos diretos da infeção por CMV são citopáticos nas células do enxerto renal, podendo causar nefropatia e perda do enxerto. ^{[47], [50], [51], [52]}, ou morte por doença grave ^{[9], [10], [30]}. Os efeitos indiretos refletem a expressão de vias pró-inflamatórias em células infetadas, bem como a depressão dos recetores de eliminação e outros mecanismos de defesa ^[53].

Entre os efeitos diretos da infeção por CMV, destacam-se a rejeição aguda do enxerto, a perda do enxerto, a morte, as infeções bacterianas, fúngicas e virais, as doenças cardiovasculares e os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (DLPT) ^{[54], [55]}.

No contexto da reativação do CMV, a rejeição do enxerto é mediada pela libertação de

citocinas pró-inflamatórias e/ou pela up-regulation de antígenos de histocompatibilidade ou proteínas de adesão [9], [56], [57]. Em caso de rejeição do enxerto, pode ser necessário aumentar a abordagem imunossupressora, o que consequentemente também aumenta o risco de infecção oportunista.

Em doentes com infecção por CMV D-/R+ que desenvolveram doença por CMV após interromper a profilaxia antiviral, a doença por CMV foi associada a um risco 2,8 vezes superior de perda do enxerto ou morte (49% com síndrome por CMV e 51% com doença por CMV invasiva de tecidos) [9].

Foi observada uma associação entre a carga viral de CMV no doente e um risco aumentado de rejeição comprovada por biópsia renal, dentro de quatro semanas após a detecção da infecção [58]. Neste acaso, prevê-se uma razão de risco de rejeição após o transplante renal de 1,58.

As manifestações dos efeitos indiretos incluem imunossupressão e predisposição para infecção oportunista. Assim, a coinfeção por CMV tem sido implicada no curso acelerado da infecção pelo HCV com cirrose e perda do enxerto, e pelo EBV com risco aumentado de DLPT (nomeadamente linfoma de células B).

A oncogénese é também relevante neste contexto, uma vez que vários vírus predis põem a neoplasia (como o HCV e EBV) ou à proliferação celular (no caso de infecção pelo CMV poderá ocorrer aterogénese acelerada) [24].

DIAGNÓSTICO E VIGILÂNCIA

Quanto à abordagem ao diagnóstico, esta varia consoante a apresentação clínica e o local da infeção. De um modo geral, o teste preferido para detetar o CMV no sangue é a reação em cadeia da polimerase quantitativa (PCR) ^[24].

A presença de CMV no órgão afetado é necessária para o diagnóstico de outras doenças invasivas do tecido, como a enterite por CMV ^[24].

A escolha do teste varia caso a caso, sendo que testes quantitativos de PCR e testes de antigenemia pp65 do CMV estão disponíveis para a deteção de DNA viral e antígenios, respetivamente ^{[59], [60], [61]}.

Em comparação com o teste de antigenemia, os ensaios quantitativos de PCR apresentam várias vantagens, nomeadamente uma maior padronização do ensaio, uma maior estabilidade da amostra, um menor volume de amostra e a capacidade de testar doentes com leucopenia.

A PCR é, por conseguinte, mais amplamente utilizada do que o teste de antigenemia, sendo preferencial tanto no diagnóstico como no acompanhamento de doentes imunocomprometidos com infeção e doença por CMV ^{[24], [62]}.

Quanto aos resultados observáveis nos testes quantitativos de PCR, estes devem ser comparados aos limites definidos como padrão pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Uma vez que a replicação viral pode ocorrer no contexto de reativação assintomática, a utilização de testes qualitativos de DNA do CMV tem uma utilidade clínica limitada, não sendo utilizados de forma rotineira ^[24].

Relativamente aos recetores de transplantes de órgãos sólidos, a realização de estudos de PCR revelou uma carga viral mais elevada em doentes com doença ativa por CMV, em comparação com os que apresentam infeção assintomática ^{[63], [64], [65], [66], [67]}.

O diagnóstico é feito através da medição da carga viral por PCR do plasma ou sangue total em doentes com doença sintomática em que se presume síndrome CMV (por exemplo, febre, mal-estar geral, leucopenia e/ou linfocitose na ausência de doença de órgão final), uma vez que o teste de carga viral é reconhecido como sensível ^{[68], [69]}.

Num doente com uma síndrome clinicamente compatível (em quem outras causas parecem improváveis), uma carga viral elevada é considerada diagnóstica. No entanto, a significância de cargas virais muito baixas (ou seja, cargas virais detetáveis, mas não quantificáveis, ou cargas virais próximas do limite inferior do ensaio) não é clara. Por conseguinte, a repetição da auferição da carga viral serve de confirmação e proposta de tratamento antiviral, tendo em consideração o contexto clínico.

Caso o resultado do teste seja negativo (por exemplo, uma carga viral indetetável), é frequentemente suficiente para descartar o CMV como causa dos sintomas de um doente. Todavia, em alguns doentes com doença invasiva de tecido (particularmente enterite por CMV), as cargas virais plasmáticas e de sangue total podem ser indetetáveis, apesar da replicação do CMV no tecido ^[70].

Não foi ainda estabelecido o tipo de amostra ideal para o teste quantitativo de PCR (sangue total versus plasma). Ambos os ensaios são utilizados na prática clínica, mas não são permutáveis ^{[61], [71]}.

Embora os ensaios de sangue total possam ser mais sensíveis que os ensaios de plasma, estes últimos parecem ser mais específicos. Como a quantidade de vírus detetada difere entre os tipos de amostra, não é necessário alterar o tipo de amostra nem o ensaio utilizado ao monitorizar doentes.

Tradicionalmente, a antigenemia pp65 do CMV era utilizada para o diagnóstico da síndrome do CMV, mas foi amplamente suplantada pela PCR quantitativa. Deve evitar-se a utilização da serologia Imunoglobulina G (IgG) e Imunoglobulina M (IgM) de CMV para o diagnóstico de uma infeção ativa por CMV ou doença em recetores de transplante de órgãos sólidos.

Nos doentes com doença invasiva tecidual por CMV, mais concretamente com suspeita de meningoencefalite, deve ser obtida uma PCR do líquido cefalorraquidiano (LCR), além da PCR do sangue.

As elevadas cargas virais periféricas de CMV são geralmente corroborativas, mas podem ser negativas mesmo na presença de doença tecidual invasiva ativa.

Como a eliminação viral é comum nas vias aéreas e no trato gastrointestinal, a PCR quantitativa não é aplicável a outras áreas do corpo. Ao invés disso, para o diagnóstico definitivo são preferíveis biópsias seguidas de coloração imuno-histoquímica.

A retinite por CMV é diagnosticada através de um exame oftálmico e, em alguns casos, é também necessária a colheita de humor vítreo para confirmar o diagnóstico ^[72].

Os níveis de carga viral podem apresentar-se acentuadamente elevados ou aumentar rapidamente. As características de desempenho do ensaio de PCR variam. De um modo geral, cargas virais superiores a 10.000 cópias/mL são consideradas altas, ao passo que cargas próximas ou excedendo o limite superior de quantificação são muito altas ^[60].

Na ausência de uma definição consensual de carga viral em rápido aumento, não é possível determinar se este aumento é ou não significativo. No entanto, um aumento triplo (para valores na faixa média do ensaio) e um aumento quádruplo (para valores na faixa inferior do ensaio) indicam um aumento biologicamente significativo na replicação viral ^[60].

No caso de doença invasiva de tecido (por exemplo, enterocolite, pneumonite ou meningoencefalite), é habitualmente considerada grave, mais concretamente quando há evidência clínica de disfunção orgânica.

No caso dos doentes com doença invasiva tecidual, o diagnóstico motiva a realização de terapia antiviral intravenosa. Os doentes com cargas virais marcadamente altas ou com rápido aumento, particularmente os que completam esquemas fortes de imunossupressão, o par CMV D+/R- está em maior risco de rejeição.

Os recetores de transplante renal que não estejam a receber terapia de profilaxia para CMV devem realizar um teste de ácido nucleico (ou seja, um teste de PCR) para CMV, semanalmente durante os três primeiros meses após o transplante.

A quantificação da carga viral é útil para acompanhar a resposta à terapia antiviral em recetores de transplante.

A monitorização da resposta ao tratamento deve ter em atenção que os valores da carga viral obtidos em testes de CMV diferentes não são comparáveis ^[24] e os doentes devem, portanto, ser monitorizados com o mesmo ensaio.

Uma vez que a carga viral é mais elevada na maioria dos doentes em amostras de sangue total do que em amostras de plasma, deve ser utilizado o mesmo tipo de amostra para monitorizar a resposta à terapêutica ^[71].

O seguimento dos doentes deve incluir a quantificação de carga viral no dia em que a terapia antiviral é iniciada e a sua repetição semanal. Com base na meia-vida do CMV no plasma,

o teste deve ser realizado com uma frequência não superior a cinco a sete dias ^[24], ^[60].

O tratamento com um agente antiviral é administrado até que a carga de CMV seja negativa e por um período mínimo de duas semanas ^[24].

Ao utilizar um teste de carga viral altamente sensível (limite inferior de quantificação 200 unidades internacionais/mL), o tratamento pode ser interrompido após a obtenção de um resultado negativo. O teste de carga viral confirmatório deve ser realizado uma semana após a interrupção da terapia ^[24].

Uma vez iniciada a terapia, os valores de carga viral tornam-se, geralmente, indetetáveis, embora a depuração do ADN seja demorada em casos de valores iniciais de carga viral mais elevados e quando o teste é realizado em amostras de sangue total em comparação com plasma ^[73], ^[74], ^[75].

Se forem detetados níveis baixos (cl clinicamente insignificantes) de ADN de CMV, um teste de carga viral excessivamente sensível pode conduzir ao sobretratamento da infeção ^[71]. Doentes com resistência documentada a antivirais (como o Ganciclovir) podem apresentar valores de carga viral persistentemente elevados durante o tratamento ^[73], p. 200].

A presença persistente de CMV após duas semanas de terapia está associada a uma infeção recorrente por CMV ^[76], pelo que é recomendado o tratamento até que o ADN viral deixe de ser detetado no plasma ou no sangue total ^[24].

O nível de carga viral e a presença de supressão da carga viral durante as primeiras semanas de terapia antiviral são preditivos da resposta à terapia.

De igual modo, a análise da cinética de carga viral pode ser útil para identificar doentes com maior probabilidade de desenvolverem doença recorrente por CMV ^[76]. O tempo médio para a eliminação viral é significativamente maior nos doentes com doença recorrente por CMV do que nos doentes sem recorrência ^[77].

Por outro lado, a monitorização da cinética da carga viral permite identificar doentes em risco de contrair a doença de novo por CMV num período inicial do tratamento, possibilitando a otimização do tratamento antiviral.

PREVENÇÃO DA INFEÇÃO POR CMV NO DOENTE TRANSPLANTADO

Tendo em conta que o CMV causa morbilidade e mortalidade consideráveis e que foi identificado como fator de risco para rejeição em recetores de transplante renal, tem havido maior interesse na sua prevenção, sendo classicamente usadas duas estratégias: o tratamento preventivo e a profilaxia universal.

No que se refere à profilaxia universal, esta consiste na administração de fármacos antivirais a todos os recetores de transplante ou a um subconjunto de doentes de alto risco, iniciada após o transplante e continuada por um período limitado (três a seis meses, de acordo com os protocolos vigentes nas Unidades de Transplante), sendo o Valganciclovir o fármaco mais utilizado.

O tratamento preventivo consiste na vigilância regular dos doentes submetidos a transplante renal, através de exames que permitam a deteção de CMV.

Quando a replicação viral é detetada num limiar estabelecido (carga viral superior a 143 cópias/mL), é iniciado o tratamento com fármaco antiviral. Este intervalo pode apresentar alguma variabilidade, consoante os padrões adotados e o ensaio em questão.

Como estratégia adicional que combina estas duas abordagens, destaca-se a "vigilância após profilaxia" (anteriormente denominada "abordagem híbrida"), que é uma estratégia menos comum.

Em consonância com as diretrizes internacionais de 2018 sobre a gestão do CMV em transplantes de órgãos sólidos, a abordagem para a prevenção do CMV tem tido resultados modestos ^[8]. A escolha da estratégia de prevenção vai depender principalmente do estado serológico do par dador-recetor.

No caso de doentes recetores de transplante renal que tenham recebido este órgão de um dador seropositivo para CMV, a profilaxia universal é habitualmente preferida. Esta preferência resulta da facilidade de administração do antiviral por via oral e da possível prevenção da replicação do CMV, que pode ser potencialmente prejudicial.

A abordagem preventiva é aplicada aos doentes com baixo risco de infeção por CMV (ou seja, CMV D-/R-). Por norma, a profilaxia universal não é administrada a doentes em que o par dador/recetor é seronegativo.

Adicionalmente, é possível recorrer a uma abordagem híbrida, na qual os doentes de maior risco recebem terapia farmacológica profilática após o transplante, sendo posteriormente realizada uma vigilância regular que permita a deteção de infeção ativa por CMV. Se for detetada replicação viral, são administrados fármacos em doses terapêuticas ^[61].

PROFILAXIA E TRATAMENTO NA DOENÇA POR CMV

O tratamento profilático é preferencialmente feito com Valganciclovir, devido à sua elevada eficácia e biodisponibilidade oral. O Letermovir é uma alternativa razoável para doentes com contraindicações ou limitações para o uso de Valganciclovir.

A profilaxia é iniciada imediatamente após o transplante e a sua duração depende da combinação de serotipos de CMV do par dador-recetor.

Quanto aos doentes com CMV D+/R-, é usado o Valganciclovir, numa dose de 900 mg por via oral, uma vez ao dia, devendo a dose ser ajustada de acordo com a função renal.

Em doentes que não toleram Valganciclovir devido a citopenias ou que tenham função do enxerto atrasada ou instável, tornando difícil a dosagem deste fármaco, é utilizado o Letermovir, numa dose de 480 mg por via oral, uma vez ao dia.

Os doentes que estão a receber Letermovir também devem realizar uma profilaxia com um segundo antiviral, como o Aciclovir, para prevenir a infeção por vírus da família herpesvírus.

Nos doentes com CMV D-/R+, é usado Valganciclovir 900 mg por via oral, uma vez ao dia, com ajuste da dose também dependente da função renal.

Tendo em conta o exposto acima, os doentes do par serológico CMV D-/R- não recebem, por norma, profilaxia universal para CMV.

Adicionalmente, as bases do suporte para a utilização da profilaxia universal baseiam-se em vários ensaios randomizados que equiparam estratégias profiláticas e preventivas entre recetores de transplante renal [32], [36], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85].

Em comparação com a profilaxia universal, os níveis de infeção por CMV são mais elevados com o tratamento preventivo, mas não há diferenças significativas nas taxas de doença por CMV, rejeição aguda do enxerto, perda do enxerto ou morte entre as duas estratégias [86].

O tratamento oral com Valganciclovir parece reduzir as taxas de infeção e doença por CMV nos 12 meses após o transplante, particularmente no par CMV D+/R+ (16% versus 54% e 4% versus 19%, respetivamente) [83], sendo que este benefício poderá persistir por até sete anos após o transplante, momento em que as taxas de perda do enxerto, morte e rejeição são semelhantes nos dois grupos [84].

Como desvantagem potencial da profilaxia universal, há o risco aumentado de doença por CMV de início tardio (ou seja, doença por CMV que ocorre após a interrupção da profilaxia) em comparação com uma abordagem preventiva ^{[87], [88]}.

Há indicação de que o tratamento preventivo, quando iniciado num nível inferior de carga viral, está associado a uma menor incidência de doença por CMV nos 12 meses após o transplante, em comparação com a profilaxia universal ^[36].

Ao comparar o Valganciclovir, o Ganciclovir, o Valaciclovir e o Aciclovir, em administração oral ou endovenosa na prevenção da infecção ou doença por CMV em recetores de transplante renal, constatou-se que, entre as terapias antivirais, o Valganciclovir pode apresentar uma relação benefícios/riscos mais favorável neste cenário ^[89].

A comparação de Valganciclovir (900 miligramas (mg) por via oral, diariamente) e Valaciclovir (2 gramas (g) quatro vezes ao dia) por três meses após o transplante, demonstra eficácia semelhante na prevenção da infecção e doença por CMV entre os regimes. Contudo, as taxas de rejeição aguda comprovada por biópsia são superiores em doentes em que o tratamento foi realizado com Valaciclovir ^[90].

O Letemovir, apresenta-se como a principal alternativa ao Valganciclovir, tendo demonstrado a sua eficácia na prevenção de doença por CMV em doentes do par CMV D+/R-. As taxas de doença por CMV após o transplante são comparáveis entre grupos de doentes que realizam Letemovir e Valganciclovir ao fim de 52 semanas (10,4% e 11,8%, respetivamente). A taxa de leucopenia ou neutropenia é menor no grupo de doentes tratados com Letemovir do que no grupo Valganciclovir (26% versus 64%), e menos doentes no grupo Letemovir suspenderam a profilaxia devido a eventos adversos relacionados com o medicamento (2,7% versus 8,8%).

Não existe uma duração ideal para a profilaxia, uma vez que uma duração prolongada pode ser considerada caso se preveja um risco aumentado de doença por CMV de início tardio ^[91], tendo em conta que a administração prolongada de Valganciclovir diminuiu a taxa de infecção ativa por CMV e a incidência de doença em doentes com CMV D+/R-, em comparação com a administração num período menor ^[91].

Em termos de toxicidade, o Valganciclovir apresenta um perfil semelhante ao do princípio ativo que lhe deu origem, o Ganciclovir. A supressão hematológica, em particular a leucopenia (incluindo neutropenia), tende a ser o efeito adverso mais significativo e comum associado a estes agentes. Quando ocorre leucopenia, deve ser evitada a redução da dose de

Valganciclovir, dado o risco de promover resistência. Deve proceder-se à avaliação dos doentes para identificar outras possíveis causas de leucopenia (por exemplo, Micofenolato e Trimetoprim-sulfametoxazol) e deve ponderar-se a adição de um fator de crescimento de granulócitos antes de se descontinuar a administração de Valganciclovir.

O tratamento com Valganciclovir é administrado por via oral, duas vezes ao dia, na dose de 900 mg, enquanto o tratamento com Ganciclovir é administrado por via intravenosa, duas vezes ao dia, na dose de 5 mg/kg.

Todos os recetores de transplante renal devem manter um ajuste apropriado de imunossupressão, de forma que não seja excessiva nem insuficiente para o tratamento. A imunossupressão excessiva, particularmente a linfopenia, aumenta o risco de infeção por CMV [41], [42].

Assim, é prestada especial atenção às contagens de linfócitos e os regimes imunossupressores são ajustados frequentemente (por exemplo, redução da dose do antiviral) quando a linfopenia está presente, além de serem avaliadas outras potenciais causas.

A interrupção do antiviral após transplante renal num doente em que foi detetada a presença de CMV foi associada a uma baixa incidência de rejeição comprovada por biópsia (8,8% num período médio de 1,6 anos após a interrupção) [49].

Para recetores de transplante renal que estão a receber tratamento para rejeição aguda com, pode ainda estar indicada a administração de imunoglobulina específica anti-CMV a uma dose de 100 mg/kg/semana, especialmente durante o internamento. A profilaxia é administrada por um período mínimo de três meses, com um regime idêntico ao administrado no período pós-transplante imediato.

Por fim, após tratamento bem-sucedido da infeção por CMV, é recomendada profilaxia secundária com Valganciclovir 900 mg/dia por um período de 1 a 3 meses, ajustado à função renal, sobretudo em doentes de alto risco imunológico.

PERSPETIVAS FUTURAS

O tratamento da infecção por CMV em doentes imunodeprimidos tem vindo a beneficiar de novas opções terapêuticas nos últimos anos.

Com mecanismos de ação distintos dos antivirais tradicionais, o Letermovir e o Maribavir destacam-se neste grupo, como alternativas para doentes com infecção resistente ou refratária ao tratamento padrão.

Ao atuar como um inibidor da *terminase* viral do CMV, o Letermovir bloqueia a maturação e o empacotamento do ADN viral, representando uma abordagem inovadora. Comparativamente aos análogos de nucleosídeos, o Letermovir apresenta uma baixa toxicidade hematológica e renal.

O Maribavir tem-se destacado como um dos antivirais mais promissores para o tratamento de infeções refratárias ou resistentes. O inibidor de proteína quinase *UL97* do CMV impede a replicação viral através de um mecanismo diferente dos análogos de nucleosídeos, reduzindo assim a probabilidade de resistência cruzada.

Em comparação com a terapia convencional, o Maribavir é mais eficaz no tratamento de infeções refratárias ao Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet e Cidofovir em doentes transplantados, com menor incidência de efeitos adversos, especialmente toxicidade hematológica ^[92]. Contudo, o seu uso pode induzir o desenvolvimento de resistência viral, particularmente em mutações específicas do gene *UL97*, sendo necessária uma monitorização genotípica para otimizar a sua eficácia.

Uma das moléculas ainda em investigação para o tratamento da infecção por CMV em doentes submetidos a transplante renal é o Brincidofovir, um análogo do Cidofovir com maior biodisponibilidade oral e menor nefrotoxicidade.

Embora o Brincidofovir tenha demonstrado uma forte atividade antiviral contra o CMV e outros vírus oportunistas em estudos iniciais, o seu desenvolvimento clínico tem sido dificultado por efeitos secundários gastrointestinais significativos ^[93].

Estes novos antivirais representam um avanço significativo no tratamento da infecção por CMV, especialmente para doentes que desenvolvem resistência às terapias convencionais.

A avaliação de risco em diversas áreas da biomedicina, nomeadamente no diagnóstico clínico, no acompanhamento de doenças infecciosas, na avaliação da resposta imunitária e na avaliação da segurança dos produtos biológicos, é um dos principais domínios de aplicação dos ensaios clínicos.

Ao permitirem a deteção e quantificação de biomarcadores específicos, estas ferramentas possibilitam a identificação precoce de riscos associados a infeções, rejeição de aloenxerto, imunogenicidade de fármacos e reações adversas a terapias biológicas.

Com a evolução das técnicas laboratoriais, os ensaios imunológicos tornam-se cada vez mais sensíveis e específicos, aumentando a sua utilidade na prática clínica e na investigação translacional.

Na área do diagnóstico clínico, ensaios como o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), o *Western Blot* e a imunofluorescência são amplamente utilizados para detetar anticorpos e antígenos.

O método ELISA, por exemplo, é altamente sensível utilizado para quantificar proteínas no sangue, sendo essencial no diagnóstico de doenças autoimunes, infeções virais e na avaliação da resposta imunológica a vacinas ^[94]. A identificação de indivíduos com risco aumentado de contrair determinadas doenças é fundamental para permitir a aplicação precoce de medidas preventivas e terapêuticas.

Os ensaios imunológicos desempenham um papel crucial na avaliação do risco de rejeição e infeção. A possibilidade de prever complicações pós-transplante e ajustar a imunossupressão de forma personalizada, assenta na combinação da monitorização da carga viral do CMV por PCR com ensaios imunológicos para detetar a resposta imunitária do hospedeiro ^[24].

Os testes imunológicos são também amplamente utilizados para avaliar a segurança dos produtos biológicos. Os testes de imunogenicidade são utilizados para detetar a presença de anticorpos neutralizantes contra terapias biológicas, como os anticorpos monoclonais e os agentes imunomoduladores. A presença destes anticorpos pode comprometer a eficácia terapêutica e aumentar o risco de reações adversas graves.

Por outro lado, a integração da inteligência artificial tem simplificado a interpretação de grandes volumes de dados, contribuindo para uma avaliação de risco mais precisa e personalizada ^[95].

O futuro desta área aponta para a incorporação de novas tecnologias e abordagens analíticas que prometem aumentar ainda mais a precisão, a rapidez e a aplicabilidade destes testes na medicina personalizada e na saúde pública ^[95].

CONCLUSÃO

No período pós-transplante renal, particularmente durante os primeiros meses após a transplantação, o CMV é uma das infecções mais prevalentes e clinicamente relevantes, fase caracterizada por uma maior intensidade de imunossupressão, tendo a presente revisão permitido consolidar o conhecimento acerca da sua patogenia e manifestações clínicas, bem como fatores de risco associados, marcha diagnóstica, medidas preventivas e opções atualmente disponíveis para o seu tratamento.

As complicações mais relevantes associadas ao CMV incluem a rejeição aguda do aloenxerto, a perda do mesmo, o aumento da suscetibilidade a outras infecções oportunistas e a morbidade cardiovascular, o que reforça a sua implicação prognóstica adversa. Se associada a estratégias profiláticas individualizadas, a monitorização imunológica e virológica integrada poderá otimizar a gestão clínica destes doentes.

Considerando que o maior fator de risco identificado é a seropositividade do dador associada à seronegatividade do recetor, é necessária uma abordagem preventiva mais intensiva. Na vigilância e monitorização da terapêutica, as técnicas de quantificação de carga viral por PCR assumem um papel fulcral, ao permitirem a deteção precoce da replicação viral, ao avaliar a resposta ao tratamento antiviral instituído e possibilitarem a prevenção da progressão para doença invasiva tecidual.

Com a introdução de novos agentes antivíricos, como o Letermovir e o Maribavir, o leque terapêutico tem vindo a ampliar-se, sobretudo em casos de infeção resistente ou refratária, sendo o seu potencial de integração em esquemas terapêuticos promissor, apesar da necessidade de monitorização genotípica e farmacocinética individualizada.

É necessária uma abordagem multidisciplinar, centrada na estratificação do risco, na vigilância rigorosa e na adaptação dinâmica da imunossupressão e da terapêutica antiviral, com vista a prevenir e controlar eficazmente a infeção por CMV no transplante renal.

O foco da investigação futura deverá continuar a incidir na personalização da terapêutica e no reconhecimento antecipado de biomarcadores preditivos de infeção e desfechos adversos que permitam aprimorar de forma equilibrada a sobrevida do enxerto e do recetor.

APÊNDICE

Tabela I | Infecções derivadas do dador em transplante de órgãos

Tabela I | Infecções derivadas do dador em transplante de órgãos

Infecções derivadas do dador em transplante de órgãos			
Vírus	Bactérias	Fungos	Parasitas
○ Herpesvírus, Citomegalovírus, vírus Epstein- Barr, Herpesvírus humano, Vírus herpes simplex, Vírus varicela- zóster ○ Vírus T- linfotrópico humano I e II ○ VIH ○ Vírus do Nilo Ocidental ○ Raiva ○ Vírus da coriomeningite linfocitária ○ Vírus da síndrome Respiratória aguda grave 2 (pulmões)	○ Tuberculose ○ Micobactérias não tuberculosas ○ Meningococo ○ Sífilis ○ Bacteremia ou fungemia no momento da doação (muitos organismos) ○ Microrganismos resistentes a antimicrobianos (colonização ou infecção)	○ Espécies de Candida (frequentemente relacionadas com cateter venoso central) ○ Aspergillus ○ Micoses endémicas (Histoplasma Capsulatum, Coccidioides spp, Cryptococcus gattii) ○ Cryptococcus neoformans	○ Toxoplasma gondii ○ Trypanosoma cruzi ○ Malária ○ Babesia ○ Strongyloides stercoralis ○ Balamuthia mandrillaris

Tabela II | Efeitos diretos e indiretos da infecção por Citomegalovírus no transplante

Tabela II | Efeitos diretos e indiretos da infecção por Citomegalovírus no transplante

Abreviaturas: HCV: vírus da hepatite C; EBV: vírus Epstein-Barr; HHV: herpesvírus humano; HSV: vírus herpes simplex; PTLD: doença linfoproliferativa pós- transplante.

Efeitos do Citomegalovírus no transplante	
Efeitos diretos	Efeitos Indiretos
▪ Infecção dos tecidos nativos ▪ Disseminação viral assintomática (pulmões, urina) ▪ Síndromes virais agudas - doença tipo gripe ou monotipo (febre, mialgia) ▪ Leucopenia, trombocitopenia, febre ▪ Pneumonia ▪ Retinite ▪ Enterite e/ou colite ▪ Pancreatite ▪ Encefalite ▪ Adrenalite e insuficiência suprarrenal ▪ Infecção do aloenxerto ▪ Hepatite ▪ Pneumonite ▪ Nefrite ▪ Miocardite ▪ Pancreatite	▪ Aumento do risco de infecções bacterianas e fúngicas ▪ Ativação ou aceleração da infecção devido a outros vírus (HCV, EBV, HHV6, HSV) ▪ Lesão e rejeição do aloenxerto ▪ Oncogénese e síndromes proliferativos: ▪ PTLD associada ao EBV ▪ Aterogénese acelerada (cardíaca) ▪ Bronquiolite obliterante (pulmões) ▪ Toxicidades da terapêutica ▪ Custo da profilaxia e da terapia

Tabela III | Nefropatia Associada ao Citomegalovírus – Fatores de Risco

Tabela III | Nefropatia Associada ao Citomegalovírus – Fatores de Risco

Abreviaturas: CMV: Citomegalovírus; HLA: Antígeno Leucocitário Humano

Nefropatia associada ao Citomegalovírus – Fatores de Risco		
Fatores do Dador	Fatores do Recetor	Fatores Relacionados ao Transplante/Tratamento
* Seropositividade CMV (D+)	* Seronegatividade CMV (R-) * Imunossupressão elevada * Co-infecções	* Indução de imunossupressão intensa * Tratamento de rejeição aguda * Disfunção do enxerto * Reperfusão de Isquemia (no caso do enxerto) * Incompatibilidade HLA (em alguns contextos)

Tabela IV | Profilaxia e Tratamento da Infecção por CMV no Transplante Renal

Tabela IV | Profilaxia e Tratamento da Infecção por CMV no Transplante Renal

EV: via endovenosa; TFG: Taxa de filtração glomerular; PCR: *Polymerase Chain Reaction*; D-/R-: Recetores seronegativos para CMV de rins de dadores seronegativos para CMV; D-/R+: Recetores seropositivos para CMV; D+/R-: Recetores seronegativos para CMV de rins de dadores seropositivos para CMV

Situação Clínica	Fármaco	Dose	Duração	Observações
D+/R- (alto risco)	Valganciclovir	900 mg/dia (450 mg 12/12h)	6 meses	Ajustar à TFG; Considerar imunoglobulina
R+/D+, R+/D- (risco intermédio)	Valganciclovir	900 mg/dia	≥ 6 meses	Com agentes de indução
R+/D+, R+/D- (baixo risco)	Valganciclovir	900 mg/dia	3 meses	Sem imunossupressão intensa
D-/R- (sem risco)	—	—	—	Sem necessidade de profilaxia
Virémia <143 cópias/mL	Valganciclovir	900 mg/dia	Até negativação em PCR	Monitorização semanal
Virémia ≥143 cópias/mL ou doença	Valganciclovir	900 mg 12/12h	≥ 2 semanas	Ajustar à TFG
Doença grave por CMV	Ganciclovir EV	5 mg/kg 12/12h	≥ 2 semanas	Pneumonite Colite Encefalite
Infecção refratária	Maribavir Letermovir	Conforme indicação	Variável	Necessário teste de resistência
Pós-tratamento	Valganciclovir	900 mg/dia	1–3 meses	Profilaxia secundária

REFERÊNCIAS

- [1] M. Suthanthiran e T. B. Strom, «Renal transplantation», *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, n.º 6, pp. 365–376, ago. 1994, doi: 10.1056/NEJM199408113310606.
- [2] A. O. Ojo, F. K. Port, R. A. Wolfe, E. A. Mauger, L. Williams, e D. P. Berling, «Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients», *Am J Kidney Dis*, vol. 24, n.º 1, pp. 59–64, 1994, doi: 10.1016/s0272-6386(12)80160-0.
- [3] F. K. Port, R. A. Wolfe, E. A. Mauger, D. P. Berling, e K. Jiang, «Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients», *Jama*, vol. 270, n.º 11, pp. 1339–1343, 1993.
- [4] P. Schnuelle, D. Lorenz, M. Trede, e F. J. V. D. Woude, «Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up», *J Am Soc Nephrol*, vol. 9, n.º 11, pp. 2135–2141, 1998, doi: 10.1681/asn.V9112135.
- [5] J. A. Fishman, «Infection in solid-organ transplant recipients», *N Engl J Med*, vol. 357, n.º 25, pp. 2601–2614, 2007, doi: 10.1056/NEJMra064928.
- [6] «Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients», *Am. J. Transplant.*, vol. 9, n.º s3, pp. S1–S155, 2009, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>.
- [7] D. J. Winston, C. Emmanouilides, e R. W. Busuttil, «Infections in liver transplant recipients», *Clin Infect Dis*, vol. 21, n.º 5, pp. 1077–89; quiz 1090–1, 1995, doi: 10.1093/clinids/21.5.1077.
- [8] R. R. Razonable e A. Humar, «Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice», *Clin. Transplant.*, vol. 33, n.º 9, set. 2019, doi: 10.1111/Ctransplante renal.13512.
- [9] S. K. Arthurs *et al.*, «Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 46, n.º 6, pp. 840–846, mar. 2008, doi: 10.1086/528718.
- [10] C. A. Q. Santos, D. C. Brennan, V. J. Fraser, e M. A. Olsen, «Delayed-onset cytomegalovirus disease coded during hospital readmission after kidney transplantation», *Transplantation*, vol. 98, n.º 2, pp. 187–194, jul. 2014, doi: 10.1097/TP.0000000000000030.
- [11] P. P. Chong e R. R. Razonable, «Diagnostic and management strategies for donor-derived infections», *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 27, n.º 2, pp. 253–270, jun. 2013, doi: 10.1016/J.IDC.2013.02.001.
- [12] D. Snyderman, J. A. Fishman, M. A. Greenwald, e P. A. Grossi, «Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 55, n.º 5, pp. 720–727, set. 2012, doi: 10.1093/CID/CIS519.
- [13] R. A. Floto *et al.*, «US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary», *Thorax*, vol. 71, n.º 1, pp. 88–90, jan. 2016, doi: 10.1136/THORAXJNL-2015-207983.
- [14] J. A. Fishman, «Vancomycin-resistant Enterococcus in liver transplantation: what have we left behind?», *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 5, n.º 3, pp. 109–111, set. 2003, doi: 10.1034/J.1399-3062.2003.00028.X.
- [15] S. Hadley e A. W. Karchmer, «Fungal infections in solid organ transplant recipients», *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 9, n.º 4, pp. 1045–1074, 1995, doi: 10.1093/oso/9780195148091.003.0031.
- [16] H. H. Hirsch e P. S. Randhawa, «BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice», *Clin. Transplant.*, vol. 33, n.º 9, set. 2019, doi: 10.1111/Ctransplante renal.13528.
- [17] N. Fernández-Sabé *et al.*, «Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, n.º 3, pp. 355–361, fev. 2012, doi: 10.1093/CID/CIR806.
- [18] K. Doucette e J. A. Fishman, «Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 38, n.º 10, pp. 1428–1439, mai. 2004, doi: 10.1086/420746.
- [19] A. K. Subramanian e N. M. Theodoropoulos, «Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ

- transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation», *Clin. Transplant.*, vol. 33, n.º 9, set. 2019, doi: 10.1111/Ctransplante renal.13513.
- [20] R. Schorn *et al.*, «Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 51, n.º 3, pp. 307–314, ago. 2010, doi: 10.1086/653939.
- [21] A. Humar *et al.*, «The IMPACT Study: Valganciclovir Prophylaxis for until 200 Days Post-Transplant in High Risk Kidney Recipients Substantially Reduces the Incidence of CMV Disease.», *Am. J. Transplant.*, vol. 9, pp. 248–249, 2009.
- [22] C. Muheim *et al.*, «Determinants of protracted cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients», *Transplantation*, vol. 74, n.º 2, pp. 226–236, jul. 2002, doi: 10.1097/00007890-200207270-00014.
- [23] C. A. Q. Santos, D. C. Brennan, e M. A. Olsen, «Accuracy of Inpatient International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Coding for Cytomegalovirus After Kidney Transplantation», *Transplant. Proc.*, vol. 47, n.º 6, pp. 1772–1776, jul. 2015, doi: 10.1016/J.transplante renalANSPROCEED.2015.04.087.
- [24] C. N. Kotton *et al.*, «The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation», *Transplantation*, vol. 102, n.º 6, pp. 900–931, jun. 2018, doi: 10.1097/TP.0000000000002191.
- [25] C. A. Q. Santos e D. C. Brennan, «Cytomegalovirus: A Guide for the Perplexed», *Transplantation*, vol. 102, n.º 6, pp. 898–899, jun. 2018, doi: 10.1097/TP.0000000000002203.
- [26] A. J. Eid, S. K. Arthurs, P. J. Deziel, M. P. Wilhelm, e R. R. Razonable, «Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 10, n.º 1, pp. 157–161, jan. 2010, doi: 10.1111/J.1600-6143.2009.02861.X.
- [27] A. J. Eid, S. J. Bakri, S. Kijpittayarit, e R. R. Razonable, «Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation», *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 10, n.º 1, pp. 13–18, fev. 2008, doi: 10.1111/J.1399-3062.2007.00241.X.
- [28] H. Imlay, M. M. Wagener, P. Vutien, J. Perkins, N. Singh, e A. P. Limaye, «Increasing Proportion of High-risk Cytomegalovirus Donor-positive/Recipient-negative Serostatus in Solid Organ Transplant Recipients», *Transplantation*, vol. 107, n.º 4, pp. 988–993, abr. 2023, doi: 10.1097/TP.0000000000004352.
- [29] M. A. Schnitzler, R. S. Woodward, D. C. Brennan, E. L. Spitznagel, W. C. Dunagan, e T. C. Bailey, «Impact of cytomegalovirus serology on graft survival in living related kidney transplantation: Implications for donor selection», *Surgery*, vol. 121, n.º 5, pp. 563–568, 1997, doi: 10.1016/S0039-6060(97)90112-4.
- [30] K. C. Abbott *et al.*, «Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States», *Ann. Epidemiol.*, vol. 12, n.º 6, pp. 402–409, 2002, doi: 10.1016/S1047-2797(01)00283-6.
- [31] A. Hartmann, S. Sagedal, e J. Hjelmæsæth, «The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients», *Transplantation*, vol. 82, n.º 2 Suppl, jul. 2006, doi: 10.1097/01.TP.0000230460.42558.B0.
- [32] J. A. Khoury *et al.*, «Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 6, n.º 9, pp. 2134–2143, set. 2006, doi: 10.1111/J.1600-6143.2006.01413.X.
- [33] F. L. Luan, M. Samaniego, M. Kommareddi, J. M. Park, e A. O. Ojo, «Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients», *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 12, n.º 6, pp. 473–479, dez. 2010, doi: 10.1111/J.1399-3062.2010.00532.X.
- [34] D. C. Brennan, J. A. Daller, K. D. Lake, D. Cibrik, e D. D. Castillo, «Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation», *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, n.º 19, pp. 1967–1977, nov. 2006, doi: 10.1056/NEJMOA060068.
- [35] M. I. de Paula *et al.*, «Decreased incidence of acute rejection without increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection in kidney transplant recipients receiving rabbit anti-thymocyte globulin

- without CMV prophylaxis - a cohort single-center study», *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, vol. 34, n.º 2, pp. 339–352, fev. 2021, doi: 10.1111/transplante.renall.13800.
- [36] L. Kumar *et al.*, «A Systematic Review and Meta-analysis of Optimized CMV Preemptive Therapy and Antiviral Prophylaxis for CMV Disease Prevention in CMV High-Risk (D+R-) Kidney Transplant Recipients», *Transplant. Direct*, vol. 9, n.º 8, jul. 2023, doi: 10.1097/TXD.0000000000001514.
- [37] H. Tedesco-Silva *et al.*, «Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 15, n.º 10, pp. 2655–2664, out. 2015, doi: 10.1111/AJT.13327.
- [38] J. M. Sarmiento, D. H. Dockrell, T. R. Schwab, S. R. Munn, e C. V. Paya, «Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients», *Clin. Transplant.*, vol. 14, n.º 2, pp. 136–138, 2000, doi: 10.1034/J.1399-0012.2000.140206.X.
- [39] D. J. Conti, B. M. Freed, T. P. Singh, M. Gallichio, S. A. Gruber, e N. Lempert, «Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplants recipients», *Arch. Surg. Chic. Ill 1960*, vol. 130, n.º 11, pp. 1217–1222, 1995, doi: 10.1001/ARCHSURG.1995.01430110075014.
- [40] P. L. Hibberd *et al.*, «Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial», *Ann. Intern. Med.*, vol. 123, n.º 1, pp. 18–26, jul. 1995, doi: 10.7326/0003-4819-123-1-199507010-00002.
- [41] A. L. Corona-Nakamura, F. J. Monteón-Ramos, R. Troyo-Sanromán, M. J. Arias-Merino, e R. Anaya-Prado, «Incidence and predictive factors for cytomegalovirus infection in renal transplant recipients», *Transplant. Proc.*, vol. 41, n.º 6, pp. 2412–2415, jul. 2009, doi: 10.1016/J.transplante.renalANSPROCEED.2009.05.008.
- [42] B. J. Gardiner, N. E. Nierenberg, J. K. Chow, R. Ruthazer, D. M. Kent, e D. R. Snyderman, «Absolute Lymphocyte Count: A Predictor of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 67, n.º 9, pp. 1395–1402, out. 2018, doi: 10.1093/CID/CYI295.
- [43] S. Mawhorter e M. H. Yamani, «Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients», *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 13, n.º 6, pp. 581–585, dez. 2008, doi: 10.1097/MOT.0B013E3283186BBC.
- [44] G. Karadkhele *et al.*, «CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 21, n.º 1, pp. 208–221, jan. 2021, doi: 10.1111/AJT.16132.
- [45] N. Chavarot *et al.*, «Increased incidence and unusual presentations of CMV disease in kidney transplant recipients after conversion to belatacept», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 21, n.º 7, pp. 2448–2458, jul. 2021, doi: 10.1111/AJT.16430.
- [46] T. Schachtner, M. Zaks, N. M. Otto, A. Kahl, e P. Reinke, «Simultaneous pancreas/kidney transplant recipients are predisposed to tissue-invasive cytomegalovirus disease and concomitant infectious complications», *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 19, n.º 5, out. 2017, doi: 10.1111/TID.12742.
- [47] Z. Hakimi *et al.*, «Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting», *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 19, n.º 5, out. 2017, doi: 10.1111/TID.12732.
- [48] S. Sagedal *et al.*, «The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 2, n.º 9, pp. 850–856, out. 2002, doi: 10.1034/J.1600-6143.2002.20907.X.
- [49] S. Sagedal *et al.*, «Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival», *Kidney Int.*, vol. 66, n.º 1, pp. 329–337, 2004, doi: 10.1111/J.1523-1755.2004.00735.X.
- [50] P. E. Birk e B. M. Chavers, «Does cytomegalovirus cause glomerular injury in renal allograft recipients?», *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 8, n.º 11, pp. 1801–1808, 1997, doi: 10.1681/ASN.V811801.
- [51] H. Liapis, G. A. Storch, D. A. Hill, J. Rueda, e D. C. Brennan, «CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: a retrospective analysis of qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR», *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur.*

- Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 18, n.º 2, pp. 397–402, fev. 2003, doi: 10.1093/NDT/18.2.397.
- [52] A. A. Vichot, R. N. Formica, e G. W. Moeckel, «Cytomegalovirus glomerulopathy and cytomegalovirus interstitial nephritis on sequential transplant kidney biopsies», *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 63, n.º 3, pp. 536–539, 2014, doi: 10.1053/J.AJKD.2013.08.021.
- [53] M. Carbone, D. Mutimer, e J. Neuberger, «Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation», *Transplantation*, vol. 95, n.º 6, pp. 779–786, mai. 2013, doi: 10.1097/TP.0b013e318273fec4.
- [54] A. T. Borchers, R. Perez, G. Kaysen, A. A. Ansari, e M. E. Gershwin, «Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms», *Transpl. Immunol.*, vol. 7, n.º 2, pp. 75–82, 1999, doi: 10.1016/S0966-3274(99)80023-9.
- [55] P. Griffiths, «The direct and indirect consequences of cytomegalovirus infection and potential benefits of vaccination», *Antiviral Res.*, vol. 176, abr. 2020, doi: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104732.
- [56] P. Sen *et al.*, «Linking indirect effects of cytomegalovirus in transplantation to modulation of monocyte innate immune function», *Sci. Adv.*, vol. 6, n.º 17, abr. 2020, doi: 10.1126/SCIADV.AAX9856.
- [57] S. Beck e B. G. Barrell, «Human cytomegalovirus encodes a glycoprotein homologous to MHC class-I antigens», *Nature*, vol. 331, n.º 6153, pp. 269–272, 1988, doi: 10.1038/331269A0.
- [58] M. Stern *et al.*, «Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment», *Transplantation*, vol. 98, n.º 9, pp. 1013–1018, 2014, doi: 10.1097/TP.000000000000160.
- [59] A. M. Caliendo, «The long road toward standardization of viral load testing for cytomegalovirus», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 56, n.º 3, pp. 374–375, fev. 2013, doi: 10.1093/CID/CIS905.
- [60] C. S. Kraft, W. S. Armstrong, e A. M. Caliendo, «Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, n.º 12, pp. 1793–1797, jun. 2012, doi: 10.1093/CID/CIS212.
- [61] R. R. Razonable e A. Humar, «Cytomegalovirus in solid organ transplantation», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 13 Suppl 4, n.º SUPPL.4, pp. 93–106, mar. 2013, doi: 10.1111/AJT.12103.
- [62] H. Eguchi *et al.*, «Diagnostic test accuracy of antigenaemia assay for PCR-proven cytomegalovirus infection—systematic review and meta-analysis», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 23, n.º 12, pp. 907–915, dez. 2017, doi: 10.1016/J.CMI.2017.05.009.
- [63] A. V. Cope, C. Sabin, A. Burroughs, K. Rolles, P. D. Griffiths, e V. C. Emery, «Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation», *J. Infect. Dis.*, vol. 176, n.º 6, pp. 1484–1490, 1997, doi: 10.1086/514145.
- [64] A. Ferreira-Gonzalez *et al.*, «Clinical utility of a quantitative polymerase chain reaction for diagnosis of cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients», *Transplantation*, vol. 68, n.º 7, pp. 991–996, out. 1999, doi: 10.1097/00007890-199910150-00016.
- [65] A. Hassan-Walker, I. Kidd, C. Sabin, P. Sweny, P. Griffiths, e V. Emery, «Quantity of human cytomegalovirus (CMV) DNAemia as a risk factor for CMV disease in renal allograft recipients: Relationship with donor/recipient CMV serostatus, receipt of augmented methylprednisolone and antithymocyte globulin (ATG)», *J. Med. Virol.*, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-9071(199906)58:2.
- [66] T. C. Roberts *et al.*, «Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients», *J. Infect. Dis.*, vol. 178, n.º 3, pp. 626–635, 1998, doi: 10.1086/515383.
- [67] A. Weinberg, T. N. Hodges, S. Li, G. Cai, e M. R. Zamora, «Comparison of PCR, antigenemia assay, and rapid blood culture for detection and prevention of cytomegalovirus disease after lung transplantation», *J. Clin. Microbiol.*, vol. 38, n.º 2, pp. 768–772, 2000, doi: 10.1128/JCM.38.2.768-772.2000.
- [68] L. Barber *et al.*, «A prospective study of a quantitative PCR ELISA assay for the diagnosis of CMV pneumonia in lung and heart-transplant recipients», *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 19, n.º 8, pp. 771–780, 2000, doi: 10.1016/S1053-2498(00)00136-4.
- [69] R. R. Razonable e R. T. Hayden, «Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation», *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 26, n.º 4, pp. 703–727, out. 2013, doi: 10.1128/CMR.00015-13.

- [70] C. M. Durand *et al.*, «Detection of cytomegalovirus DNA in plasma as an adjunct diagnostic for gastrointestinal tract disease in kidney and liver transplant recipients», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 57, n.º 11, pp. 1550–1559, dez. 2013, doi: 10.1093/CID/CIT521.
- [71] L. F. Lisboa *et al.*, «The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response», *Transplantation*, vol. 91, n.º 2, pp. 231–236, jan. 2011, doi: 10.1097/TP.0B013E3181FF8719.
- [72] P. Ljungman *et al.*, «Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials», *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 64, n.º 1, pp. 87–91, jan. 2017, doi: 10.1093/CID/CIW668.
- [73] A. M. Caliendo *et al.*, «Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients», *J. Clin. Microbiol.*, vol. 38, n.º 6, pp. 2122–2127, 2000, doi: 10.1128/JCM.38.6.2122-2127.2000.
- [74] A. M. Caliendo, K. S. George, J. Allega, A. C. Bullotta, L. Gilbane, e C. R. Rinaldo, «Distinguishing cytomegalovirus (CMV) infection and disease with CMV nucleic acid assays», *J. Clin. Microbiol.*, vol. 40, n.º 5, pp. 1581–1586, 2002, doi: 10.1128/JCM.40.5.1581-1586.2002.
- [75] A. Humar *et al.*, «Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients», *Transplantation*, vol. 68, n.º 9, pp. 1305–1311, nov. 1999, doi: 10.1097/00007890-199911150-00015.
- [76] I. G. Sia, J. A. Wilson, C. M. Groettum, M. J. Espy, T. F. Smith, e C. V. Paya, «Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation», *J. Infect. Dis.*, vol. 181, n.º 2, pp. 717–720, 2000, doi: 10.1086/315242.
- [77] A. Humar, D. Kumar, G. Boivin, e A. M. Caliendo, «Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease», *J. Infect. Dis.*, vol. 186, n.º 6, pp. 829–833, set. 2002, doi: 10.1086/342601.
- [78] T. Reischig, P. Jindra, O. Hes, M. Svecová, J. Klaboch, e V. Treska, «Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 8, n.º 1, pp. 69–77, jan. 2008, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02031.x.
- [79] E. M. Hodson *et al.*, «Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials», *Lancet Lond. Engl.*, vol. 365, n.º 9477, pp. 2105–2115, jun. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)66553-1.
- [80] G. F. M. Strippoli, E. M. Hodson, C. Jones, e J. C. Craig, «Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients», *Transplantation*, vol. 81, n.º 2, pp. 139–145, jan. 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000183970.71366.da.
- [81] A. C. Kalil, J. Levitsky, E. Lyden, J. Stoner, e A. G. Freifeld, «Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients», *Ann. Intern. Med.*, vol. 143, n.º 12, pp. 870–880, dez. 2005, doi: 10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00005.
- [82] V. Kliem, L. Fricke, T. Wollbrink, M. Burg, J. Radermacher, e F. Rohde, «Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 8, n.º 5, pp. 975–983, mai. 2008, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02133.x.
- [83] O. Witzke *et al.*, «Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial», *Transplantation*, vol. 93, n.º 1, pp. 61–68, jan. 2012, doi: 10.1097/TP.0b013e318238dab3.
- [84] O. Witzke *et al.*, «Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial», *Transplantation*, vol. 102, n.º 5, pp. 876–882, mai. 2018, doi: 10.1097/TP.0000000000002024.
- [85] T. Reischig *et al.*, «A Randomized Trial of Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Kidney Transplant Recipients», *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 34, n.º 5, pp. 920–934, mai. 2023, doi: 10.1681/ASN.0000000000000090.
- [86] L.-F. Zhang, Y.-T. Wang, J.-H. Tian, K.-H. Yang, e J.-Q. Wang, «Preemptive versus prophylactic protocol to

- prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials», *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 13, n.º 6, pp. 622–632, dez. 2011, doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00652.x.
- [87] H. Kaminski, L. Couzi, I. Garrigue, J.-F. Moreau, J. Déchanet-Merville, e P. Merville, «Easier Control of Late-Onset Cytomegalovirus Disease Following Universal Prophylaxis Through an Early Antiviral Immune Response in Donor-Positive, Recipient-Negative Kidney Transplants», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 16, n.º 8, pp. 2384–2394, ago. 2016, doi: 10.1111/ajt.13781.
- [88] A. Humar *et al.*, «The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients», *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 10, n.º 5, pp. 1228–1237, mai. 2010, doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x.
- [89] N. Ruenroengbun *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. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, vol. 34, n.º 12, pp. 2720–2734, dez. 2021, doi: 10.1111/tri.14122.
- [90] T. Reischig, M. Kacer, P. Jindra, O. Hes, D. Lysak, e M. Bouda, «Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation», *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 10, n.º 2, pp. 294–304, fev. 2015, doi: 10.2215/CJN.07020714.
- [91] «The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients - PubMed». Acedido: 18 de abril de 2025. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20353469/>
- [92] J. Maertens *et al.*, «Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation», *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, n.º 12, pp. 1136–1147, set. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1714656.
- [93] E. Acosta *et al.*, «Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections», *J. Infect. Dis.*, vol. 221, n.º Suppl 1, pp. S32–S44, mar. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiz493.
- [94] R. M. Lequin, «Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)», *Clin. Chem.*, vol. 51, n.º 12, pp. 2415–2418, dez. 2005, doi: 10.1373/clinchem.2005.051532.
- [95] A. Rajkomar, J. Dean, e I. Kohane, «Machine Learning in Medicine», *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n.º 14, pp. 1347–1358, abr. 2019, doi: 10.1056/NEJMra1814259.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

