



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Residência Médica em Transplante Renal

BRENDA CAROLINA OLIVEIRA MARQUES

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE VIREMIA POR
CMV NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA -
ANÁLISE DE DADOS PARA MUDANÇA DE
PROTOCOLO**

Brasília – DF

2024

BRENDA CAROLINA OLIVEIRA MARQUES

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE VIREMIA POR
CMV NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA-
ANÁLISE DE DADOS PARA MUDANÇA DE PROTOCOLO**

Trabalho de Conclusão da
Residência Médica em Transplante
Renal apresentado à Universidade de
Brasília - Hospital Universitário de Brasília
- UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial
para obtenção de título de especialista em
Transplante Renal

Professor Orientador : Dr. Geraldo Rubens Ramos de Freitas

Brasília – DF

2024

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE VIREMIA POR CMV NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA- ANÁLISE DE DADOS PARA MUDANÇA DE
PROTOCOLO**

Transplante Renal.

Comissão Examinadora

Titulação, Nome completo:

Professor(a)-Examinador(a)

Titulação, Nome completo:

Professor(a)-Examinador(a)

Titulação, Nome completo:

Professor(a)-Orientador(a)

Brasília,.....dede

RESUMO

Introdução: O transplante renal é o melhor tratamento para doença renal crônica, com aumento na taxa de sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes. A incidência de infecção por citomegalovírus (CMV) é elevada no transplantado e relaciona-se com o grau de imunossupressão e com o imunossupressor usado. Os centros transplantadores usam regimes diferentes de rastreamento e tratamento de CMV. **Objetivo:** avaliar a ocorrência de viremia transitória e de viremia relevante (infecção) por CMV nos transplantados renais do serviço do Hospital Universitário de Brasília (HUB) assim como a influência dos esquemas imunossupressores e características clínicas para a sua ocorrência. **Metodologia:** Estudo observacional, retrospectivo baseado nos prontuários e valores de PCR para CMV. **Conclusão:** a viremia transitória foi comum entre os pacientes. Os pacientes com viremia relevante encontravam-se a maioria em uso de micofenolato de sódio.

Palavras-chave: transplante de rim; imunossupressão; infecção; citomegalovirus

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation is the best treatment for chronic kidney disease, increasing the survival rate and improving the quality of life of patients. The incidence of cytomegalovirus (CMV) infection is high in transplant recipients and is related to the degree of immunosuppression and the immunosuppressant used. Transplant centers use different CMV screening and treatment regimens. **Objective:** to evaluate the occurrence of transient and relevant CMV viremia (infection) in kidney transplant recipients at the Hospital Universitário de Brasília (HUB), as well as the influence of immunosuppressive regimens and the patient profile. **Methodology:** observational, retrospective study based on medical records and PCR values for CMV. **Conclusion:** transient viremia occurred in most patients. Of those who presented relevant viremia, the majority were using mycophenolate sodium.

Keywords: kidney transplant; immunosuppression; infection; cytomegalovirus

SUMÁRIO

1.	Introdução -----	16
2.	Hipótese -----	18
3.	Objetivos -----	19
4.	Materiais e Métodos -----	20
5.	Análise Estatística -----	21
6.	Resultados -----	22
7.	Discussão -----	28
8.	Conclusão -----	30
9.	Referências -----	31

Introdução:

O transplante renal é o melhor tratamento para doença renal crônica. Trabalhos indicam que pacientes que transplantam vivem mais tempo e com melhor qualidade de vida que aqueles que permanecem em diálise (Wolfe, 1999; Laupacis, 1996; Kabbalo, 2018).

Após o implemento da imunossupressão, o melhor desfecho clínico em termos de sobrevida do enxerto (Philip, 2004).

Em contrapartida, as infecções se tornaram um grande problema em receptores de aloenxertos sendo mais comuns nos primeiros meses após o transplante.

O citomegalovírus (CMV) é um membro da família herpes vírus e geralmente estabelece uma infecção latente após resolução da infecção primária. Pode ser transmitido pelo aloenxerto, hemoderivados ou contato sexual e estabelece latência permanente após infecção primária podendo ser reativada mais tardiamente (Azevedo, 2015).

A infecção por CMV tem predomínio após o primeiro mês do transplante e sua incidência varia entre os receptores de enxerto renal de 30 a 78% a depender da dose, duração, dos agentes, da intensidade da imunossupressão e se a profilaxia antiviral foi ou não administrada. Outros fatores de risco incluem idade do receptor, leucopenia e comorbidades.

As infecções ativas por CMV podem ser com ou sem sintomas e se caracterizam pela replicação viral com expressão de resposta de células T CD4+ e CD8+ ao CMV. A doença CMV associa-se a infecção aguda sintomática por CMV e inclui síndrome por CMV caracterizada por febre, fadiga, leucopenia e/ou trombocitopenia e viremia por CMV detectável e lesão de órgão-alvo. A replicação do vírus está associada a efeitos de modulação imune e sua desregulação podendo resultar em infecção oportunista, lesão ou rejeição do aloenxerto.

A doença invasiva tecidual era diagnosticada por histopatologia, mas tal abordagem se relaciona ao atraso no diagnóstico. A detecção de anticorpos IgM ou IgG séricos de CMV é útil para triagem pré transplante, mas sem validade no diagnóstico de CMV no pós transplante. A detecção quantitativa de DNA de CMV no sangue é o meio mais comumente usado para diagnosticar a infecção e doença por CMV associado à

viremia e para monitoramento da resposta à terapia antiviral. A Organização Mundial da Saúde preconiza que a quantificação de DNA viral seja expressa em unidades internacionais por mililitro (UI/mL). (Kotton, 2018).

Os centros transplantadores usam regimes diferentes para limitação do risco de doença por CMV baseadas na imunossupressão, status sorológico do doador e do receptor. A profilaxia universal envolve a administração de terapia antiviral em todos os pacientes em risco imediatamente após o transplante por um tempo determinado considerando o estado de imunossupressão e sorologias de doador e receptor. A terapia preemptiva abrange o acompanhamento dos pacientes em intervalos regulares para detecção precoce de replicação viral pelo monitoramento do PCR quantitativo do DNA viral. Pacientes com detecção de replicação viral laboratorialmente são tratados com terapia antiviral para prevenção da progressão para doença sintomática (Singh, 2001).

Não há estudos que demonstrem superioridade de uma estratégia comparativamente a outra.

Não há consenso do resultado a partir do qual seja considerado viremia clinicamente relevante, tampouco o cutt-off para início de tratamento. A curva do PCR é mais relevante que o valor propriamente dito. Alguns grupos, entretanto, conduziram trabalhos unicentricos, determinando os cortes em suas instituições (David-Neto, 2014).

Alguns estudos demonstram que maiores doses de globulina anti-timócito na indução se relacionam com o aumento da ocorrência de elevação do PCR de CMV.

Além disso, há evidências de que a incidência de CMV é mais prevalente nos pacientes que usam imunossupressão de manutenção com micofenolato quando comparado aos inibidores de mTOR. No trabalho de Pascua *et al*, 266 pacientes foram seguidos, destes 86 faziam uso de sirolimus, 90 em uso de everolimus e 90 de micofenolato, apresentando menor incidência de viremia ou infecção por CMV nos grupos em uso de inibidores da mTOR (10.5% versus 7.8% versus 43.3%, $P < 0.0001$). No estudo TRANSFORM, onde foram comparados regimes com um inibidor de calcineurina e mais outra droga que poderia ser everolimo ou micofenolato, observou-se infecções por CMV em 3.6% nos pacientes em uso de everolimus versus 13.3% no braço em uso de micofenolato (Pascual, 2018).

Hipótese:

Devido ao maior uso de inibidores da mTOR, o protocolo de tratamento preemptivo para CMV dos pacientes transplantados no Hospital Universitário de Brasília (HUB) pode ser ajustado para nossa realidade.

Objetivo principal:

Avaliar ocorrência de viremia transitória e infecção por CMV na população de pacientes transplantados do serviço do HUB entre 01/01/2022 e 31/12/2022.

Objetivo secundário:

Avaliar perfil de pacientes que apresentaram viremia transitória e infecção por CMV.

Definir a influência dos diferentes esquemas de imunossupressão na ocorrência da viremia por CMV.

Avaliar as características do doador e do receptor na ocorrência de viremia por CMV.

Materiais e Métodos:

Foram incluídos todos os pacientes submetidos a transplante renal de doador vivo ou falecido, no Hospital Universitário de Brasília do dia 01/01/2022 até 31/12/2022.

Não houve critérios de exclusão.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade e comorbidades dos doadores e receptores, etiologia da doença renal do receptor, PRA, status sorológico para CMV, imunossupressão de indução e manutenção, tempo de isquemia fria, curva de PCR de CMV, necessidade de tratamento ou não e, quando instituído, o tempo do tratamento.

Análise Estatística:

Os grupos com viremia transitória foram comparados com os grupos sem viremia transitória e os grupos com viremia significativa (PCR para CMV > 2000 UI/mL) foram comparados com os grupos sem viremia significativa.

As análises dos dados foram realizadas nos programas SPSS-20 (IBM-Corp., Armonk, NY, USA) e GraphPadPrism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

Devido ao pequeno número de amostras todos os dados foram considerados como de distribuição não paramétrica. As variáveis contínuas são expostas em mediana e intervalos interquartis [mediana (p25-p75)], enquanto as variáveis categóricas foram expostas com frequência absoluta e percentual [frequência(%)]. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste exato de Fisher ou Chi-quadrado conforme a pertinência. As variáveis contínuas foram analisadas com teste de Mann-Whitney. Os valores de $p \leq 0,05$ foram consideradas diferenças estatisticamente significativas.

Resultados:**População:**

Foram incluídos todos os pacientes que realizaram transplante renal no HUB entre 01/01/2022 e 31/12/2022 e realizaram coleta periódica de PCR quantitativo para CMV. Foi feito uma avaliação retrospectiva dos 33 pacientes receptores de enxerto renal no ano de 2022, da imunossupressão de manutenção e da curva de PCR para CMV levando em consideração viremia transitória ou significativa na estratégia de tratamento preemptivo.

Dos pacientes incluídos, 4 não possuíam dados para análise por perda de seguimento ou óbito, destes 3 em uso de micofenolato, tacrolimo e prednisona (grupo MPS-FK) e 1 em uso de sirolimo, tacrolimo e prednisona (grupo SRL-FK). Dos 29 pacientes com dados, 19 pacientes estavam no grupoSRL-FKe 10no grupoMPS-FK.

Viremia Transitória:

No total 20 pacientes apresentaram viremia transitória e 9 nenhuma viremia no período de seguimento. Não houve diferença de idade [48,3 (38,9- 58,5) vs. 48,6 (43,4- 60,1) anos, $p=0,56$], na ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) [17 (85%) vs. 8 (88,9%), $p=1$] ou diabetes mellitus (DM) [6 (30%) vs. 1 (11,1%), $p=0,38$] entre os grupos. A etiologia de doença renal crônica foi indeterminada na maioria dos pacientes em ambos os grupos [8(40%) vs 4(44,4%), $p= 0,2$], poucos pacientes com PRA elevado [0(0-62,75) vs. 0(0-0), vs. 0,562], predomínio de transplante com doador falecido [17(85%) vs. 7(77,8%), $p= 0,63$], de óbito por AVCH [10 (50%) vs. 6 (66,7%), $p= 0,05$], com idade de doadores [50(37-54) vs. 48(46-54)anos, $p=0,83$] e tempo de isquemia fria [18(11,6-23,7) vs. 9,25(6-16)horas, $p=0,32$] semelhantes. A taxa de conversão de imunossupressão não diferiu [10(50%) vs. 3(33,3%), $p=0,45$] e no grupo de viremia transitória foram realizados 9 tratamentos em 8 (40%) pacientes (tabela 01).

TABELA 01: COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM VIREMIA TRANSITÓRIA

	Positivos CMV(qualquer)	Negativos CMV(qualquer)	p
NÚMERO DE PACIENTES	20	9	
Idade no momento do tx	48,3(38,9-58,5)	48,6(43,4-60,1)	0,562
Presença de HAS no receptor	17(85)	8(88,9)	1
Presença de DM no receptor	6(30)	1(11,1)	0,382
Presença de ICO no receptor	3(15)	0(0)	0,532
ETIOLOGIA DA DRC			0,201
Indeterminada	8(40)	4(44,4)	
Glomerulopatia	2(10)	4(44,4)	
DM	6(30)	1(11,1)	
DRPAD	2(10)	0(0)	
Urolpatia	1(5)	0(0)	
Outras	1(5)	0(0)	
Tx prévio	1(5)	2(22,2)	0,22
PRA Classe II	0(0-62,7)	0(0-0)	0,562
Mismatch_A			0,683
0	4(20)	1(11,1)	
1	12(60)	5(55,6)	
2	4(20)	3(33,3)	
Mismatch_B			0,443
0	2(10)	0(0)	
1	9(45)	4(44,4)	
2	9(45)	5(55,6)	
Mismatch_DR			0,196
0	6(30)	1(11,1)	
1	12(60)	8(88,9)	
2	2(10)	0(0)	
Doador Falecido	17(85)	7(77,8)	0,633
Idade do doador	50(37-54)	48(46-54)	0,833
Presença de DM no doador	0(0)	1(11,1)	0,321
Presença de HAS no doador	8(40)	2(22,2)	0,417
CAUSA DO ÓBITO			0,05
AVCH	10(50)	6(66,6)	
AVCI	2(10)	0(0)	
TCE	5(25)	0(0)	
Anoxia	0(0)	1(11,1)	
Outros	0(0)	0(0)	
Creatinina de entrada	1,01(0,89-1,12)	0,8(0,73-0,85)	0,062
Creatinina de saída	2,15(1,23-3,4)	1,445(0,97-2,36)	0,34
Tempo de Isquemia Fria	18(11,5-23,7)	9,25(6-16)	0,317
ISS com MPS	9(45)	3(33,3)	0,694
Conversão de ISS	10(50)	3(33,3)	0,454
Nº de tratamentos CMV	9(45)	****	****
Nº de pacientes tratados CMV	8(40)	****	****
Tempo de tratamento	40(30-43)	****	****

Legenda com siglas:

Tx- transplante, HAS- hipertensão arterial sistêmica, DM- diabetes mellitus, ICO- insuficiência coronária, DRC- doença renal crônica, DRPA- doença renal policística autossômica dominante, PRA- reatividade de anticorpos contra painel, AVCH- acidente vascular cerebral hemorrágico, AVCI- acidente vascular cerebral isquêmico, TCE- traumatismo crânio encefálico, ISS- imunossupressão, MPS- micofenolato de sódio, CMV- citomegalovírus

Viremia Relevante:

Por se tratar de conduta habitual o tratamento quando viremia >2000UI/mL, este valor foi arbitrariamente considerado para esta análise. Apresentaram viremia relevante 9 pacientes e 20 sem viremia relevante no período de seguimento. Não houve diferença de idade [48,8(39,2-58,1) vs. 48,2(42,9-60,4) anos, $p=0,87$], na ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) [8(88,9%) vs. 17(85%), $p=1$] ou diabetes mellitus (DM) [2(22,2%) vs. 5(25%), $p=1$] entre os grupos. A etiologia de doença renal crônica foi indeterminada na maioria dos pacientes em ambos os grupos [4 (44,4%) vs. 8 (40%), $p=0,09$], predomínio de transplante com doador falecido [8(88,9%) vs. 16(80%), $p=1$], de óbito por AVCH [6(66,7%) vs. 10(50%), 0,448], com idade de doadores [47(34,7- 55) vs. 50,5(44,5-54)anos, $p=0,605$] e tempo de isquemia fria [19(13,7-24,3) vs. 12,6(7,37-23,1)horas, $p=0,365$] semelhantes. A taxa de conversão de imunossupressão não diferiu [4(44,4%) vs. 9(45%), $p=1$] e no grupo de viremia significativa foram realizados 9 tratamentos em 8 (88,9%) pacientes (tabela 02).

Estes pacientes apresentavam maiores valores de PRA [55(0-88) vs. 0(0-0), $p=0,02$] e maior número de indivíduos com esquema MPS-FK [7(77,8%) vs. 5(25%), $p=0,014$].

Tabela 02: COMPARAÇÃO DE PACIENTES COM E SEM VIREMIA SIGNIFICATIVA

	Positivos CMV(>2000)	Negativos CMV(>2000)	p
NÚMERO DE PACIENTES	9	20	
Idade no momento do tx	48,8 (39,2-58,1)	48,2 (42,9-60,4)	0,871
Presença de HAS no receptor	8(88,9)	17(85)	1
Presença de DM no receptor	2(22,2)	5(25)	1
Presença de ICO no receptor	0(0)	3(15)	0,532
ETIOLOGIA DA DRC			0,091
Indeterminada	4(44,4)	8(40)	
Glomerulopatia	0(0)	6(30)	
DM	2(22,2)	5(25)	
DRPAD	1(11,1)	1(5)	
Uropatia	1(11,1)	0(0)	
Outras	1(11,1)	0(0)	
Tx prévio	1(11,1)	2(10)	1
PRA Classe I	55(0-88)	0(0-0)	0,02
Mismatch_A	1(1-1)		0,895
0	2(22,2)	3(15)	
1	5(55,6)	12(60)	
2	2(22,2)	5(25)	
Mismatch_B	1(1-2)		0,527
0	1(11,1)	1(5)	
1	5(55,6)	8(40)	
2	3(33,3)	11(55)	
Mismatch_DR	1(1-1)		0,08
0	2(22,2)	5(25)	
1	5(55,6)	15(75)	
2	2(22,2)	0(0)	
Doador Falecido	8(88,9)	16(80)	1
Idade do doador	47(34,7-55)	50,5(44,5-54)	0,605
Presença de DM no doador	0(0)	1(5)	1
Presença de HAS no doador	3(33,3)	7(35)	1
CAUSA DO ÓBITO	0(0-0,5)		0,448
AVCH	6(66,7)	10(50)	
AVCI	0(0)	2(10)	
TCE	2(22,2)	3(15)	
Anoxia	0(0)	1(5)	
Outros	0(0)	0(0)	
Creatinina de entrada	0,985(0,86-1,03)	1(0,85-1,1)	0,75
Creatinina de saída	2(1,5-3,1)	1,7(1,01-3,05)	0,791
Tempo de Isquemia Fria	19(13,7-24,3)	12,6 (7,4-23,1)	0,365
ISS com MPS	7(77,8)	5(25)	0,014
Conversão de ISS	4(44,4)	9(45)	1
Nº de tratamentos CMV	9	****	****
Nº de pacientes tratados CMV	8(88,9)	****	****
Tempo de tratamento	36,5(25,2-42)	****	****

Legenda com siglas:

Tx- transplante, HAS- hipertensão arterial sistêmica, DM- diabetes mellitus, ICO- insuficiência coronária, DRC- doença renal crônica, DRPA- doença renal policística autossômica dominante, PRA- reatividade de anticorpos contra painel, AVCH- acidente vascular cerebral hemorrágico, AVCI- acidente vascular cerebral isquêmico, TCE- traumatismo crânio encefálico, ISS- imunossupressão, MPS- micofenolato de sódio, CMV- citomegalovírus,

Viremia, esquemas de imunossupressão e tratamento:

Havia 12 pacientes no grupo MPS-FK, apresentando 9 viremia transitória e 7 viremia significativa com 7 realizando tratamento para infecção por CMV. A viremia entre 30-60 dias foi significativamente maior que nos outros períodos e ocorreu viremia significativa até 180 dias após o transplante neste grupo, mas transitória se entendeu por mais de 180 dias (figura 01).

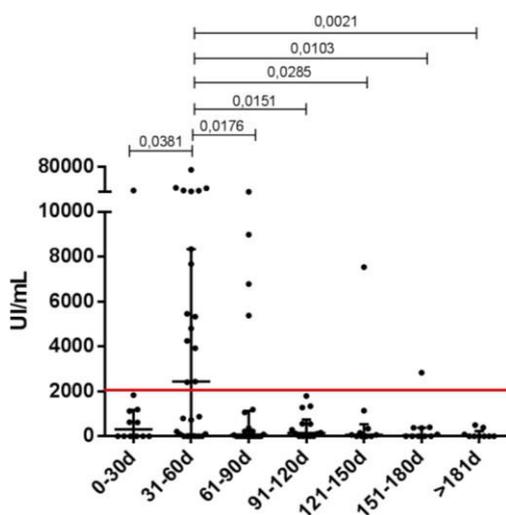


Figura 01- Gráfico de dispersão de viremia de CMV ao longo do tempo nos pacientes com imunossupressão em uso de micofenolato, tacrolimo e prednisona.

Enquanto isto havia 17 pacientes no grupo SRL-FK, destes 11 apresentaram viremia transitória e 2 viremia significativa, necessitando de tratamento para infecção por CMV apenas 1 paciente. Assim como no grupo MPS-FK, a viremia entre 30-60 dias também foi significativamente maior que nos outros períodos, entretanto viremia significativa ocorreu apenas até 60 dias após o transplante neste grupo e transitória até 150 dias (figura 02).

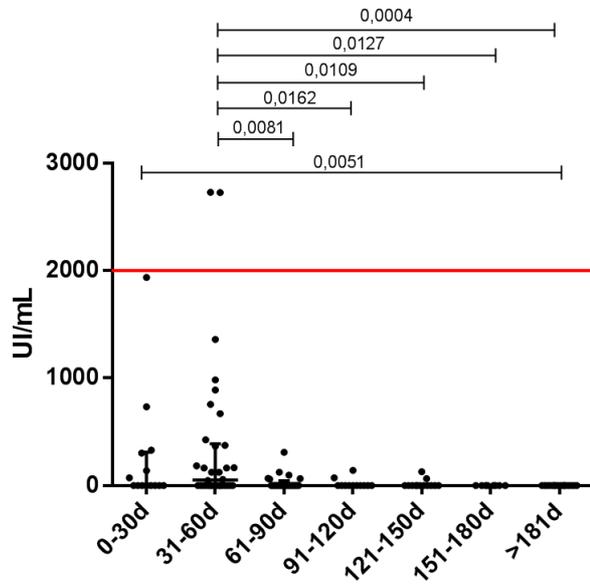


Figura 02- Gráfico de dispersão de viremia de CMV ao longo do tempo nos pacientes com imunossupressão em uso de sirolimo, tacrolimo e prednisona.

Os tratamentos realizados tiveram duração mediana de 40(27-44) dias.

Discussão:

Não há estudos que evidenciem superioridade de estratégia de manejo de CMV no pós transplante renal (Singh, 2001). Assim, cada serviço adéqua sua estratégia de profilaxia de CMV à sua realidade. Estudos em diferentes populações demonstram menor incidência de infecção por CMV nos pacientes em uso de inibidores da mTOR (Pascual, 2018), mesma característica observada nos pacientes do HUB e com apenas 11,8% apresentando infecção por CMV e ocorrendo apenas até 60 dias do transplante. Ainda em acordo com a literatura, os indivíduos com uso de micofenolato apresentaram 58,3% de incidência de infecção pelo CMV, ocorrendo em até 180 dias do transplante.

Em nosso serviço as consultas são frequentes até 3 meses, mas após tal data, o seguimento passa a ser mensal, além disto, o custo e a disponibilidade de reagentes para quantificação de CMV é escassa. Consideramos que a otimização de estratégia para rastreio de CMV em detrimento a estratégia de tratamento preemptivo no serviço pode gerar maior facilidade de atendimento, maior adesão terapêutica e economia à fonte pagadora. Baseados nas possibilidades de otimização expostas, propomos nova abordagem de tratamento preemptivo de CMV para o HUB.

Propomos a realização mensal de PCR quantitativo para CMV até o 3º mês pós transplante para os pacientes que ficarem com imunossupressão de manutenção no grupo SRL-FK. Enquanto que o grupo MPS- FK deverá realizar PCR quantitativo para CMV quinzenalmente até o 3º mês e após mensalmente até que se complete 6 meses de transplante momento o qual o seguimento do PCR deverá ser interrompido.

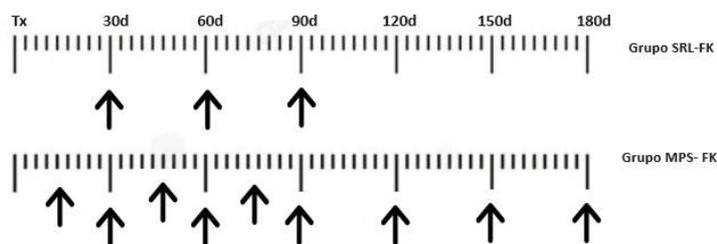


Figura 03: proposta de estratégia de coleta de PCR de CMV para tratamento preemptivo em diferentes grupos de imunossupressão. Cada seta representa um momento de coleta.

Fragilidades e Perspectivas Futuras do Estudo:

Considerando um trabalho de perspectiva de mudança de conduta baseado em análise retrospectiva o número de indivíduos é relativamente pequeno, mas o comportamento da viremia para consistente comparado a dados da literatura. Idealmente esta proposta de protocolo deve ser validada prospectivamente.

Pela característica de análise do estudo um único paciente representa vários pontos de coleta de PCR de CMV e os pacientes em tratamento para infecção de CMV realizam coletas mais frequentes da viremia influenciando de maneira assimétrica nos resultados em cada período.

Considerando esse fenômeno idealmente deve-se realizar nova análise com coletas de PCR de CMV até o primeiro resultado positivo. Ainda há possibilidade de busca por valor corte de viremia transitória a partir do qual há alta probabilidade da ocorrência de viremia significativa nos pacientes em uso de micofenolato considerando então a possibilidade de definição de novo corte para tratamento de CMV.

Conclusão:

A viremia transitória foi comum na maior parte dos pacientes, entretanto destes, apenas 50% destes desenvolveram viremia relevante e necessitaram de tratamento. Foi mais comum a ocorrência de viremia relevante necessitando de tratamento para CMV no grupo de pacientes com micofenolato e neste grupo isso aconteceu em até 180 dias após o transplante. No grupo sirolimo a presença de viremia significativa aconteceu apenas até 60 dias na amostra analisada.

Baseado nos dados encontrados propomos um novo protocolo de triagem para CMV.

Referências:

1. Laupacis A, Keown P, Pus N et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-242.
2. Wolfe R, Ashby V, Milford E et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first deceased-donor transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-1730.
3. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001 Mar 1;32(5):742-51.
4. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
5. Elias David-Neto, Triboni AHK, Paula FJ, Vilas Boas LS, Machado CM, Akena F, Latif AZA, Alencar CS, Pierrotti LC, Nahas WC, Caiaffa-Filho HH, Pannuti CS. A double-blinded, prospective study to define antigenemia and quantitative real-time polymerase chain reaction cutoffs to start preemptive therapy in low-risk, seropositive, renal transplanted recipients. *Transplantation.* 2014 Nov 27;98(10):1077-81.
6. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, Ramos JF, Abdul Latif AZ, Litvinov N, Maluf NZ et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo).* 2015 Jul;70(7):515-23.
7. Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghda CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* 2018 Jun;11(3):389-393.
8. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018 Jun;102(6):900-931.
9. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, Chadban S, Oppenheimer F et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7):1979-1991