

Transplante Renal - Complicações Não-Cirúrgicas

Sociedade Brasileira de Nefrologia

Elaboração Final: 30 de Setembro de 2002

Autoria: Noronha IL, Ferraz AS, Silva AP Filho, Saitovich D, Carvalho DBM, Paula FJ, Campos H, Campagnari JC, Ianhez LE.

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

O presente texto, que faz parte das diretrizes para condutas em transplante renal, é o resultado de extenso trabalho de consenso formado por representantes do Departamento de Transplante da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) e da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).

As recomendações apresentadas são baseadas em estudos publicados em revistas conceituadas e especializadas, assim como foram baseadas na vasta experiência clínica dos envolvidos no preparo deste manual. Cada capítulo foi analisado por todos os integrantes desta diretriz, sendo que os pontos discordantes foram discutidos até se chegar a um consenso final que está sendo apresentado neste material.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos ou séries de casos.
- D:** Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

O objetivo do presente trabalho é o de apresentar recomendações para a prática de transplante renal, baseadas em evidências publicadas na literatura e na experiência clínica.

COMPLICAÇÕES NÃO-CIRÚRGICAS

INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

O citomegalovírus é um vírus pertencente à família Herpesviridae. Na maioria das espécies animais estudadas foi possível o isolamento de pelo menos um tipo de herpesvírus. Oito herpesvírus foram, até o momento, isolados em seres humanos (vírus herpes simplex 1 [HSV-1], vírus herpes simplex 2 [HSV-2], citomegalovírus humano [HCMV], vírus varicella-zoster [VZV], vírus Epstein-Barr [EBV], o herpesvírus humano 6 [HHV6], o herpesvírus humano 7 [HHV7] e herpesvírus humano 8 [HHV8]).

Acredita-se que os seres humanos são o único reservatório para o HCMV. A transmissão pode ser vertical ou horizontal. Esta última ocorre após contato interpessoal direto ou indireto. Várias são as vias de transmissão. A disseminação oral e a respiratória parecem ser dominantes, entretanto existem evidências para a transmissão sexual e através do leite materno, assim como por transfusões sanguíneas e órgãos e tecidos transplantados. Como consequência, é uma infecção endêmica e de alta prevalência na população em geral.

A infecção primária em indivíduos saudáveis apresenta-se tipicamente como uma síndrome “mononucleose-like” (mal-estar, mialgias, febre, anormalidades das provas de função hepática, linfocitose com excesso de linfócitos atípicos [10%-50%]), mas com ausência de linfadenopatia e dor de garganta, e com monoteste negativo. Esta costuma ser seguida de infecção persistente. A recorrência clínica é geralmente causada por reativação; reinfeção também ocorre, possivelmente devido à diversidade antigênica do CMV e na grande maioria dos casos é sub-clínica.

A infecção pelo citomegalovírus é importante em transplante renal por sua alta prevalência, pela gama variada de síndromes clínicas associadas e pela capacidade imunomoduladora do vírus, assim como pela morbidade e mortalidade que podem resultar.

Definições

A fim de facilitar a compreensão e, consequentemente, o manejo desta infecção, é necessário que sejam estabelecidas algumas definições.

- Infecção primária: Primeiro episódio de infecção pelo CMV. Ocorre em indivíduo com sorologia anti-CMV previamente negativa. Geralmente ocorre positividade da sorologia (IgM e IgG) anti-CMV e da antigenemia para CMV;
- Infecção secundária: Pode ser dividida em:
 - Reativação (quando a cepa viral latente se manifesta clinicamente), ou
 - Reinfecção (quando indivíduo portador de infecção latente por determinada cepa do CMV é infectado com uma segunda cepa do mesmo vírus). Esta também é denominada de super-infecção. Ocorre em indivíduos com sorologia IgG anti-CMV positiva; geralmente ocorre positividade da sorologia IgM anti-CMV e/ou elevação do título sérico de IgG anti-CMV. Outros testes que evidenciam a presença viral (como a pesquisa da antigenemia para antígeno CMV pp65) também costumam ficar positivos;
- Infecção latente: Persistência viral, de forma latente, em diversos tecidos do hospedeiro. Estes indivíduos tipicamente apresentam sorologia IgG anti-CMV positiva. Os demais testes (IgM e antigenemia para antígeno CMV pp65) são negativos;
- Infecção ativa (ou, CMV doença): Manifestações clínicas secundárias à infecção pelo CMV, primária ou secundária. Estas podem

variar de febre, com ou sem leucopenia, a mialgias e mal-estar até hepatite ou úlceras gastro-intestinais, pancreatite, pneumonite e mais raramente encefalite. Em transplante renal, a única manifestação inicial pode ser a disfunção do enxerto;

- Profilaxia anti-CMV: Na ausência de profilaxia, a incidência de infecção por CMV pós-transplante de órgãos sólidos varia de 80% a 100% em combinações D+ /R- (ou seja, doador positivo e receptor negativo, sorologicamente para CMV). Profilaxia da infecção. Para isso, o primeiro passo deve ser a compatibilidade sorológica para CMV entre doador e receptor. Preferencialmente, sempre deveríamos empregar órgãos de doadores negativos para CMV. Como isso geralmente não é possível, deveríamos sempre escolher receptores negativos quando o doador é negativo. A combinação mais deletéria é a D+ /R-, que deve receber profilaxia. Outro importante elemento, geralmente não observado pela equipe encarregada, é a transfusão de sangue (e derivados) CMV negativos. Na profilaxia da doença CMV (necessária na combinação D+ /R-, D+ /R+ ou D-/R+ [infecção primária ou secundária]), várias abordagens podem ser empregadas. A imunização passiva com gamaglobulina humana ou com globulina hiper-imune anti-CMV tem sido empregada com relativo sucesso. A segunda é preferível por conter títulos mais altos de anticorpos anti-CMV. O maior problema com estas preparações é o alto custo. Profilaxia com drogas antivirais (ganciclovir e valaciclovir) também tem sido empregada com relativo sucesso (retardo de infecção por CMV e prevenção de CMV doença). Neste caso, a terapia antiviral é empregada desde o momento do transplante em grupos considerados de risco para o

desenvolvimento de CMV doença. O tempo de tratamento profilático é variável, mas a duração é, em média, de 4 a 12 semanas.

- Tratamento pré-emptivo: É uma forma mais específica de profilaxia, empregada por período de tempo mais curto (2 a 3 semanas) e em situações em que existe alta probabilidade do desenvolvimento de doença CMV. Duas situações se destacam:
 - Quando preparações antilinfocitárias são empregadas (terapia de indução);
 - Quando testes para detectar a presença de viremia (antigenemia pp65) são realizados periodicamente, em pacientes previamente negativos, para detectar precocemente a multiplicação viral. Uma vez positivos, indicam o tratamento pré-emptivo.

Diagnóstico

O médico transplantador deve sempre considerar a possibilidade da infecção citomegálica ser a responsável direta ou de forma subjacente por um determinado quadro clínico. Tipicamente, a doença se manifesta entre o primeiro e o sexto mês pós-transplante. O paciente pode apresentar-se com um ou com diferentes combinações dos seguintes sinais e sintomas: febre, fraqueza, indisposição, cansaço, dores musculares e/ou articulares, elevação de creatinina, leucopenia, linfopenia, anemia, plaquetopenia ou infecções oportunistas por fungos, vírus ou parasitárias (por exemplo, pneumonia por aspergilose invasiva associada à viremia ou à pneumonia CMV). A elevação de creatinina pode dever-se tanto a uma lesão diretamente atribuída ao vírus (que melhora com terapia anti-viral) ou à rejeição aguda (efeito imunomodulador do vírus).

Além disso, a infecção pelo CMV também é um fator de risco para o desenvolvimento de doença linfo-proliferativa pós-transplante associada ao vírus Epstein-Barr. Finalmente, doença órgão-específica pode ocorrer: pneumonia, hepatite, miocardite, retinite e/ou úlceras gastro-intestinais. Na suspeita de doença órgão-invasiva (por exemplo, pneumonia), deve-se submeter o paciente, sem perda de tempo, a procedimentos invasivos diagnósticos (por exemplo, broncospia com lavado e biópsia transbrônquica) a fim de elucidar a etiologia e iniciar prontamente o tratamento específico.

Do ponto de vista laboratorial, inicia-se com a realização dos testes sorológicos, que são principalmente empregados para indicar latência viral nos candidatos a receptor e doador. Sua sensibilidade está muito diminuída no período pós-transplante devido à imunossupressão induzida por drogas. Portanto, enquanto a positividade de IgM e/ou a elevação dos títulos (em pelo menos 4x) de IgG indicam infecção primária ou secundária, a não positividade destes testes não descarta tais diagnósticos. Frente a uma suspeita clínica de citomegalovírus e sorologia negativa, devemos proceder a um dos seguintes testes: antigenemia pp65 (avaliada em leucócitos de sangue periférico) ou PCR para CMV-DNA. O primeiro é preferível devido à sua alta sensibilidade e especificidade. O segundo, apesar de sensível, é pouco específico, não distinguindo vírus latente de ativo. Novos testes moleculares, como RT-PCR, teste da captura híbrida direta do CMV-DNA ou teste da amplificação de ácido nucleico baseada em sequência (NASBA) ainda encontram-se em fase de avaliação.

O diagnóstico pode ser feito também pela demonstração do vírus (ou de sua repercussão) em tecidos obtidos por biópsia (estômago, cólon, esôfago, pulmão e bexiga, entre outros).

RECOMENDAÇÕES

O status sorológico deve sempre ser verificado no doador e no receptor antes do transplante (ELISA sensível para anticorpo IgG específico anti-CMV). Tal avaliação permite melhor aferição do risco de infecção/doença por CMV após o transplante, assim como o uso mais adequado de profilaxia^{1,2}(D).

Devido à alta prevalência de infecção por CMV após o transplante renal, vigilância sistemática para a sua detecção se justifica em todos os receptores nos três primeiros meses. Esta investigação deve ser repetida caso ocorra qualquer episódio febril ou sinal sugestivo de doença por CMV (trombocitopenia ou elevação das enzimas hepáticas)^{1,2}(D).

A investigação para infecção por CMV deve incluir a detecção viral nos leucócitos do sangue periférico através da técnica de antigenemia pp65 ou outra mais sensível. Em urina, a técnica de cultura rápida é uma opção. Sorologia seriada deve ser feita para a detecção de soroconversão de status negativo para positivo e/ou da produção de IgM para IgG³⁻⁶(B).

Para que se diminua o risco de infecção por CMV em receptores soronegativos, estes devem receber produtos sanguíneos seguros (produtos sanguíneos selecionados de pessoas CMV soronegativas ou filtrados após depleção leucocitária), quando indicado²(D)⁷(B).

Todo o receptor soronegativo para CMV que recebe um rim de um doador soropositivo (D+ / R-) ou de um doador não sorotipado, deve receber profilaxia iniciada no momento da cirurgia²(D)⁷(B).

Durante o primeiro ano pós-transplante, todo receptor soropositivo para CMV que receber anticorpos antilinfocitários, mono (OKT3) ou policlonais (ALG, ATG), para terapia de indução ou para a reversão de rejeição aguda esteróide-resistente, deve receber profilaxia anti-CMV²(D)^{7,8}(B).

A profilaxia anti-CMV deve ser selecionada a partir de uma das seguintes opções^{9,10}(A)¹¹⁻¹⁸(B):

- Globulina hiper-imune administrada semanalmente por seis semanas (dose alta) ou por 16 semanas (dose baixa);
- Aciclovir oral na dose de 3200 mg/dia (800 mg x 4), por 12 semanas, com ajustes regulares para a função renal;
- Valaciclovir oral na dose de 8000 mg/dia (2000 mg x 4), por 90 dias, com ajustes regulares para a função renal;
- Ganciclovir na dose de 10 mg/kg/dia (5 mg/kg x 2), por pelo menos 14 dias, com ajustes regulares para a função renal;
- Ganciclovir oral administrado por período mais longo (2 a 12 semanas) na dose de 3000 mg/dia (1000 mg x 3), com ajustes regulares para a função renal.

Todo o receptor com CMV doença deve receber um tratamento curativo. Até o presente momento, o único tratamento validado é ganciclovir endovenoso, na dose de 10 mg/kg/dia (5 mg/kg x 2), por pelo menos 14 dias, com ajustes regulares para a função renal¹⁹(C)²⁰(B).

Alternativamente, estes pacientes (com CMV doença) podem receber ganciclovir endovenoso por cinco dias, seguido de ganciclovir oral na dose de 3000 mg/dia (1000 mg x 3), com ajustes regulares para a função renal, por períodos mais longos (de 2 a 12 semanas)²⁰(B).

Todo o paciente com infecção CMV assintomática, mas com evidências que sugiram atividade viral (positivação de anticorpos IgM e/ou elevação dos títulos de IgG em pelo menos 4x e/ou antigenemia positiva e/ou positividade do PCR para CMV) em exames de rotina realizados no período inicial após o transplante renal, devem receber um tratamento pré-emptivo de forma a evitar a proliferação viral e, conseqüentemente, o quadro de CMV doença. Este tratamento pressupõe o emprego precoce da terapia curativa validada, conforme descrito acima²¹(A).

Episódios de rejeição aguda estão claramente associados com CMV infecção ou doença. Nestas situações, o tratamento da CMV infecção ou doença deve ser o objetivo inicial, através de ganciclovir endovenoso, conforme acima descrito. Caso seja necessário, pulsoterapia com metilprednisolona deve ser empregada. Anticorpos antilinfocitários (ALG/ATG/OKT3) devem ser evitados sempre que possível²²(C).

Em casos de infecção citomegálica resistente ao ganciclovir, deve-se empregar Foscarnir.

REJEIÇÃO CRÔNICA EM TRANSPLANTE RENAL (NEFROPATIA CRÔNICA DO TRANSPLANTE)

A rejeição crônica do transplante é a principal causa de perda do enxerto após o primeiro ano^{23,24}(D)²⁵(B). Pela dificuldade de se separar o componente de agressão imunológica que levaria à rejeição crônica, de outros fatores de agressão ao enxerto não imunológicos, a designação nefropatia crônica do transplante tem sido mais utilizada recentemente^{23,24}(D). Existem vários fatores de risco associados ao aparecimento da rejeição crônica, mas o papel exato de cada um destes fatores ainda não está esclarecido. Destacam-se entre eles a condição do órgão doado (idade do doador, causa de morte encefálica, condição hemodinâmica, tempo de isquemia fria e comorbidades presentes), o esquema imunossupressor utilizado e a presença e intensidade de episódios de rejeição aguda^{23,24,26}(D)²⁵(B). A tendência atual de maior uso de órgãos “marginais” com o objetivo de aumentar a oferta de órgãos para transplante deve aumentar o risco e a incidência da rejeição crônica.

Quadro clínico, definição e impacto^{23,24}(D)²⁵(B):

- Piora progressiva da função renal;
- Presença de proteinúria, menor que 1,0 g/dia em 50% dos casos;
- Presença de hipertensão arterial (> 90%);
- Manifestações clínicas usualmente ocorrem após seis meses de transplante;
- Alterações histológicas típicas: hiperplasia fibro-intimal das artérias, atrofia tubular e fibrose intersticial e glomerulopatia do transplante;
- Principal causa de perda do enxerto após um ano (responsável por 20% a 70% das perdas).

Muitas vezes pelo quadro clínico é difícil a separação entre os quadros de rejeição aguda tardia, nefrotoxicidade por ciclosporina ou tacrolimus, recidiva ou GN de novo e rejeição crônica.

Fatores de risco

- Imunológicos²⁷(A)^{23,24}(D):
 - Episódios de rejeição aguda;
 - Baixa compatibilidade HLA;
 - Rejeições sub-clínicas²⁴(D);
 - Imunossupressão insuficiente (geralmente por baixa aderência ao regime terapêutico).
- Não imunológicos^{25,28,29}(B)³⁰(A):
 - Idade do doador, desproporção do tamanho entre doador (pequeno) e receptor (grande);
 - Raça do receptor;
 - Necrose tubular aguda;
 - Nefrotoxicidade;
 - Diminuição de massa renal;
 - Hipertensão arterial;
 - Hiperlipidemia;
 - Infecção por CMV.

O conhecimento dos vários fatores de risco deve ser utilizado com o objetivo de se intervir precocemente em cada um deles com o objetivo de se evitar o aparecimento da rejeição crônica^{23,24}(D)^{25,29}(B).

Diagnóstico^{24,26}(D)

- Suspeita clínica;
- Confirmar diagnóstico com biópsia renal;
- Diagnóstico diferencial: rejeição aguda, obstrução ureteral, estenose da artéria renal, pielonefrite aguda, nefrotoxicidade por ciclosporina ou tacrolimus, recidiva da doença primária.

O diagnóstico deve sempre ser confirmado por biópsia renal. A intensidade das alterações túbulo-intersticiais pode variar muito e, às vezes pode ser difícil se separar a lesão que ocorreu no doador de um processo progressivo que esteja ocorrendo no receptor. A intensidade de fibrose túbulo-intersticial e atrofia tubular observada em biópsias protocolares, isto é, em pacientes com função renal estável, se correlaciona com o desenvolvimento de rejeição crônica na evolução. Este dado sugere que a lesão histológica pode estar presente antes da deterioração da taxa de filtração glomerular.

Tratamento

- Tratamento com imunossupressão²³(D)³¹(B):
 - Pacientes em uso de esquema tríplice [ciclosporina (CSA), azatioprina (AZA), prednisona (Pred)]:
Diminuir dose de CSA (120 a 80 ng/ml) e substituir AZA por mofetil micofenolato (MMF) (2,0 gr/dia)³²(C)³³(B).
 - Pacientes em uso de CSA e Pred:
Diminuir dose de CSA (120 a 80 ng/ml) e associar MMF (2,0 gr/dia)³²(C).
 - Pacientes em uso de AZA e Pred:
Substituir azatioprina por MMF (2,0 gr/dia)³²(C).
 - Outros esquemas imunossupressores:
Diminuir dose de inibidores de calcineurina e associar MMF, caso não esteja sendo usado. Uma opção é usar tacrolimus no lugar da ciclosporina, e vice-versa. Pode-se também substituir o inibidor de calcineurina por rapamicina, associado ao MMF e Pred. A eficácia des-

tes tratamentos propostos ainda não está comprovada, mas podem ser adotados.

- Tratamento não imunossupressor^{28(B)}^{23,24,34(D)}:
 - Controle rigoroso da hipertensão arterial, utilizando preferencialmente inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou antagonistas da angiotensina II (AII)^{28(B)};
 - Controle da dislipidemia^{29(B)}^{35(A)};
 - Dieta hipoproteica.

Não existe nenhuma terapêutica que comprovadamente bloqueie a progressão da rejeição crônica, mas existe um consenso em se diminuir os fatores que propiciam sua evolução, como hipertensão arterial, hiper-colesterolemia, diminuir ou retirar drogas ou associações de drogas potencialmente nefrotóxicas (ciclosporina, tacrolimus, etc). Dados de modelos experimentais de rejeição crônica e de modelos de progressão de insuficiência renal demonstraram bons resultados com a associação de MMF e inibidores da ECA^{36(C)} ou antagonistas de receptores de AII^{34(D)}.

REFERÊNCIAS

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338:1741-51.
2. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, Mazzulli T, Krajden M, Gadawski M, et al. Clinical practice guidelines: prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1697-1708.
3. Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Koyama I, Takahashi K, Fuchinoue S, et al. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 64:1721-5.
4. Murray BM, Amsterdam D, Gray V, Myers J, Gerbasi J, Venuto R. Monitoring and diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1448-57.
5. Mendez J, Espy M, Smith TF, Wilson J, Wiesner R, Paya CV. Clinical significance of viral load in the diagnosis of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65:1477-81.
6. Blok MJ, Christiaans MH, Goossens VJ, van Hooff JP, Top B, Middeldorp JM, et al. Evaluation of a new method for early detection of active cytomegalovirus infections. A study in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 1998; 11:S107-9.
7. Fryd DS, Peterson PK, Ferguson RM, Simmons RL, Balfour HH Jr, Najarian JS. Cytomegalovirus as a risk factor in renal transplantation. *Transplantation* 1980; 30:436-9.
8. Hibberd PL, Tolckoff-Rubjn NE, Cosimi AB, Schooley RT, Isaacson D, Doran M, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53: 68-72.
9. Couchoud C, Cucherat M, Haugh M, Pouteil-Noble C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation: a meta-analysis. *Transplantation* 1998; 65:641-7.
10. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:1182-6.
11. Balfour HH Jr, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fryd DS. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 320:1381-87.
12. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 1843-6.

13. Conti DJ, Freed BM, Singh TP, Gallichio M, Gruber SA, Lempert N. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplant recipients. *Arch Surg* 1995; 130:1217-21.
14. Kletzmayr J, Kotzmann H, Popow-Kraupp T, Kovarik J, Klausner R. Impact of high-dose oral acyclovir prophylaxis on cytomegalovirus (CMV) disease in CMV high-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:325-30.
15. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1462-70.
16. Nicol DL, MacDonald AS, Belitsky P, Lee S, Cohen AD, Bitter-Suermann, et al. Reduction by combination prophylactic therapy with CMV hyperimmune globulin and acyclovir of the risk of primary CMV disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55:841-6.
17. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:428-34.
18. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, Berardi VP, Tilney NL, Kirkman RL, et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1987; 317:1049-54.
19. Jordan ML, Hrebinko RL Jr, Dummer JS, Hickey DP, Shapiro R, Vivas CA, et al. Therapeutic use of ganciclovir for invasive cytomegalovirus infection in cadaveric renal allograft recipients. *J Urol* 1992; 148:1388-92.
20. Dunn DL, Mayoral JL, Gillingham KJ, Loeffler CM, Brayman KL, Kramer MA, et al. Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. *Transplantation* 1991; 51:98-106.
21. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, Lempert N. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. *Arch Surg* 1994; 129:443-7.
22. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G, Donia-Maged A, Tardy JC, Bosshard S, et al. Cytomegalovirus infection-an etiological factor for rejection? A prospective study in 242 renal transplant patients. *Transplantation* 1993; 55:851-7.
23. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolloff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580-90.
24. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999; 56:783-93.

25. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:565-73.
26. Halloran PH, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:167-81.
27. Nickerson P, Jeffery J, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, et al. Identification of clinical and histopathologic risk factors for diminished renal function 2 years posttransplant. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:482-7.
28. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53:217-22.
29. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation* 2000; 70:464-72.
30. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry—2000. Cecka JM. *Clin Transpl* 2000;1-18.
31. Schnitzler MA, Hollenbeak CS, Cohen DS, Woodward RS, Lowell JA, Singer GG, et al. The economic implications of HLA matching in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 341:1440-6.
32. Ducloux D, Fournier V, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, Billerey C, Saint-Hillier Y, et al. Mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with cyclosporine-associated nephrotoxicity: a preliminary report. *Transplantation* 1998; 65:1504-6.
33. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69:2405-9.
34. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-56.
35. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333:621-7.
36. Fujihara CK, De Lourdes Noronha I, Malheiros, Antunes GR, de Oliveira IB, Zatz R. Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:283-90.