

## Abordagem à Infecção pelo Vírus Citomegálico em Doentes Submetidos a Transplante Alogénico de Progenitores Hematopoiéticos

### Management of Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Fernando SILVA<sup>1</sup>, António MARTINS<sup>1</sup>, Paula FERRAZ<sup>2</sup>, Diogo LOPES<sup>2</sup>, Juliana BASTOS<sup>3</sup>, Joana ARAÚJO<sup>3</sup>, Fernanda TRIGO<sup>3</sup>, Ricardo PINTO<sup>3</sup>, André SILVA-PINTO✉<sup>1,4</sup>

Acta Med Port (In Press) • <https://doi.org/10.20344/amp.21441>

#### RESUMO

O vírus citomegálico (CMV) é um tipo de vírus de ácido desoxirribonucleico de dupla cadeia que pertence à família *herpesviridae*. Após uma infecção primária, o vírus torna-se latente em vários tipos de glóbulos brancos. A infecção por CMV pode permanecer latente ou tornar-se ativa, especialmente em indivíduos imunodeprimidos, como aqueles submetidos a transplantes de células progenitoras hematopoiéticas (TPH), onde a reativação do CMV pode ocorrer. Neste contexto, a infecção por CMV é comum e associada a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade. A pneumonite é uma das complicações mais graves, com taxas de mortalidade superiores a 50%. Além disso, mesmo na ausência de doença específica do órgão, a infecção por CMV está relacionada com um aumento da mortalidade não relacionada com a recidiva da neoplasia hematológica. Dada a frequência e gravidade desta infecção em doentes submetidos a TPH, é crucial implementar estratégias eficazes de monitorização, prevenção e tratamento. Este protocolo foi desenvolvido para identificar os grupos de doentes que se beneficiam de uma abordagem sistematizada para a infecção por CMV e definir a estratégia mais adequada para cada grupo. A monitorização da carga viral de CMV no sangue periférico é fundamental, especialmente em doentes com risco moderado a elevado de infecção ativa. A profilaxia primária com letermovir (fármaco antiviral) é recomendada para reduzir a incidência de infecção ativa, especialmente em doentes com alto risco. A profilaxia secundária com valganciclovir (fármaco antiviral) é recomendada após um episódio de infecção ativa, enquanto o tratamento de antecipação e de doença é baseado na monitorização da carga viral e na resposta clínica. Este protocolo visa melhorar a abordagem da infecção por CMV em doentes submetidos a TPH, garantindo uma abordagem preventiva e terapêutica eficaz e segura.

**Palavras-chave:** Antivirais/uso terapêutico; Infecções por Citomegalovirus/etiologia; Infecções por Citomegalovirus/prevenção e controlo; Infecções por Citomegalovirus/tratamento farmacológico; Transplantação de Progenitores Hematopoiéticos/efeitos adversos

#### ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is a type of double-stranded deoxyribonucleic acid virus belonging to the *herpesviridae* family. Following a primary infection, the virus becomes latent in various types of white blood cells. Cytomegalovirus infection can remain latent or become active, especially in immunocompromised individuals, such as those undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), where CMV reactivation can occur. In this context, CMV infection is common and associated with high rates of morbidity and mortality. Pneumonia is one of the most serious complications, with mortality rates exceeding 50%. Additionally, even in the absence of organ-specific disease, CMV infection is related to increased mortality unrelated to hematologic neoplasm recurrence. Given the frequency and severity of this infection in HSCT patients, it is crucial to implement effective strategies for monitoring, prevention, and treatment. This guideline was developed to identify patient groups that benefit from a systematic approach to CMV infection and to define the most appropriate strategy for each group. Monitoring CMV viral load in peripheral blood is crucial, especially in patients at moderate to high risk of active infection. Primary prophylaxis with letermovir (an antiviral drug) is recommended to reduce the incidence of active infection, especially in high-risk patients. Secondary prophylaxis with valganciclovir (antiviral drug) is recommended after an episode of active infection, while preemptive and disease treatment is based on monitoring viral load and clinical response. The aim of this guideline is to improve the approach to CMV infection in HSCT patients, ensuring an effective and safe preventive and therapeutic approach.

**Keywords:** Antiviral Agents/therapeutic use; Cytomegalovirus Infections/drug therapy; Cytomegalovirus Infections/etiologia; Cytomegalovirus Infections/prevention & control; Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ adverse effects

#### INTRODUÇÃO

O vírus citomegálico (*cytomegalovirus*, CMV) é um vírus de cadeia dupla de ácido desoxirribonucleico (ADN) que pertence à família *herpesviridae*. Após infecção primária, o vírus torna-se latente em múltiplos leucócitos.<sup>1</sup> A infecção por CMV pode ser classificada como latente ou ativa, sendo que, no contexto de imunossupressão, é possível que ocorra reativação de infecção latente.

No caso específico dos doentes submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH), o CMV é o vírus que mais frequentemente apresenta reativação, e esta associa-se a morbimortalidade significativa.<sup>2,3</sup> Sem profilaxia, estima-se que aproximadamente 60% a 80% dos doentes seropositivos para CMV submetidos a TPH alogénico apresentem infecção ativa, assim como 20% a 30% dos doentes seronegativos submetidos a TPH alogénico de doadores seropositivos.<sup>4,5</sup> Após a reativação, a evolução para doença de órgão-alvo (pneumonite, colite, retinite, etc.) é comum, sendo a pneumonite a

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Unidade Local de Saúde São João. Porto, Portugal.

2. Serviço de Farmacologia Clínica. Unidade Local de Saúde São João. Porto, Portugal.

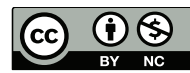
3. Serviço de Hematologia Clínica. Unidade Local de Saúde São João. Porto, Portugal.

4. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: André Silva-Pinto. [andre.silva.pinto@ulssjao.min-saude.pt](mailto:andre.silva.pinto@ulssjao.min-saude.pt)

Recebido/Received: 29/02/2024 - Aceite/Accepted: 04/06/2024 - Publicado Online/Published Online: 15/07/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



complicação mais grave, com taxas de mortalidade superiores a 50%.<sup>5</sup> Destaca-se que, mesmo na ausência de doença de órgão-alvo, a infeção pelo CMV associa-se ao aumento de mortalidade não relacionada com recidiva da neoplasia hematológica.<sup>6</sup>

Considerando a frequência e a gravidade da infeção pelo CMV nos doentes submetidos a TPH, é necessário definir uma estratégia de monitorização, prevenção e tratamento da infeção que seja o mais eficaz possível. É importante que tal estratégia seja segura para os doentes, minimizando os efeitos secundários indesejáveis (tais como mielossupressão, lesão renal ou hepatotoxicidade). O objetivo deste protocolo consiste em identificar os grupos de doentes submetidos a TPH que beneficiam de uma abordagem sistematizada à infeção pelo CMV e definir qual a estratégia de monitorização, prevenção e tratamento mais adequada a cada grupo em questão. Este protocolo foi elaborado pelos Serviços de Doenças Infecciosas, Hematologia Clínica e Unidade de Farmacologia Clínica da Unidade Local de Saúde de São João e aprovado pela sua Comissão de Farmácia e Terapêutica.

## DEFINIÇÃO DE CONCEITOS

Com o objetivo de facilitar a compreensão e abordagem do protocolo, definem-se os seguintes conceitos:

- Transplante de progenitores hematopoiéticos alogénico: TPH provenientes de um dador que não o recetor do transplante.
- Transplante de progenitores hematopoiéticos autólogo: TPH provenientes do próprio recetor do transplante.
- Recetor seropositivo para CMV (R+): recetor com exposição prévia ao CMV, demonstrada pela deteção de imunoglobulina G (IgG) específica para CMV.
- Dador seropositivo para CMV (D+): dador com exposição prévia ao CMV, demonstrada pela deteção de IgG específica para CMV.
- Infeção latente: estado de infeção associado a manutenção de genoma vírico com capacidade de replicação, mas sem evidência de replicação vírica.
- Infeção ativa: estado de infeção associado a replicação vírica com deteção de antígenos ou ácidos nucleicos víricos; pode corresponder a primoinfeção ou reativação de infeção latente, independentemente da presença de sintomas.
- Doença citomegálica: infeção ativa pelo CMV com sintomas diretamente atribuíveis; pode ocorrer como síndrome vírica ou doença de órgão-alvo.
- Profilaxia primária: administração de antivíricos com o objetivo de prevenir infeção ativa pelo CMV.
- Tratamento de antecipação (em inglês *preemptive*): início de tratamento antivírico perante deteção de infeção ativa pelo CMV, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de doença; implica monitorização regular de antígenos ou ácidos nucleicos.
- Profilaxia secundária: administração de antivíricos após tratamento de antecipação ou tratamento de doença, com o objetivo de prevenir recidiva de infeção.

## FATORES DE RISCO

O principal preditor de infeção por CMV após TPH é o estado serológico do recetor antes do transplante,<sup>7</sup> mas existem outros fatores de risco a ter em consideração.

## INFEÇÃO ATIVA

A infeção ativa pelo CMV ocorre habitualmente nos primeiros 100 dias pós-TPH.<sup>8,9</sup> Os principais fatores de risco para infeção pelo CMV nesta população estão descritos e categorizados na Tabela 1.<sup>10-13</sup>

## INFEÇÃO TARDIA

A infeção ativa pelo CMV também pode ocorrer posteriormente ao dia 100 pós-TPH (infeção tardia).<sup>8</sup> Os principais fatores de risco para infeção tardia pelo CMV são<sup>11</sup>:

- Linfopenia ( $< 100$  linfócitos/mm<sup>3</sup>);
- Infeção pelo CMV antes do dia 100 pós-TPH;
- Desenvolvimento de doença aguda de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) com necessidade de prednisolona em altas doses ( $\geq 0,5$  mg/kg/dia) ou equivalente;
- Ausência de imunidade de células T específicas para CMV.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico de infeção ativa pelo CMV ocorre frequentemente em doentes assintomáticos.<sup>11</sup> Na ausência de tratamento de antecipação, a infeção pode evoluir para doença com sintomas associados, sendo que as principais síndromes clínicas incluem<sup>5,14</sup>:

- Síndrome vírica caracterizada por febre e mal-estar geral.
- Doença de órgão-alvo:
  - Pneumonite;
  - Doença gastrointestinal:
    - Esofagite;
    - Gastroenterite;
    - Colite;
  - Hepatite;
  - Pancreatite;
  - Retinite;
  - Doença do sistema nervoso central;
  - Doença geniturinária:
    - Nefrite;
    - Cistite;
  - Pancitopenia;
  - Disfunção multiorgânica.

O diagnóstico de doença de órgão-alvo não deve ser realizado apenas com base na deteção de CMV no sangue periférico e sintomas associados ao órgão com suspeita de envolvimento. Sempre que possível, devem ser colhidas amostras do tecido em questão para deteção do CMV por técnicas de histopatologia, imunohistoquímica, microbiologia ou biologia molecular, permitindo a confirmação do diagnóstico.<sup>5</sup>

## MONITORIZAÇÃO

A monitorização de infeção ativa pelo CMV deve ser iniciada precocemente após o alotransplante e realizada através da deteção de ADN de CMV no sangue periférico (carga vírica) com recurso a técnica de *polymerase chain reaction* (PCR), uma vez que é mais sensível que a deteção do antigénio pp65 para infeção ativa e permite também melhor quantificação da infeção.<sup>11,15</sup>

A monitorização está recomendada nos seguintes doentes:

- Recetores de TPH alogénico seropositivos para CMV (R+).
- Recetores de TPH alogénico seronegativos para CMV (R-) e dadores seropositivos (D+).

A monitorização deve ser realizada da seguinte forma:

- Pelo menos uma vez por semana desde o dia zero até ao dia 100 pós-TPH.
- Pelo menos uma vez a cada duas semanas desde o dia 100 até ao dia 180 pós-TPH.

A monitorização pode ser diferente em algumas situações:

- Semanalmente desde o dia zero até aos 12 meses pós-TPH nos doentes com fatores de risco para infeção tardia.

A monitorização também pode ser considerada nos seguintes doentes:

- Recetores de TPH alogénico seronegativos para CMV (R-) e dadores seronegativos (D-), com necessidade de múltiplas transfusões pós-TPH.
- Recetores de TPH autólogo e infeção pelo CMV antes do dia 60 pós-TPH ou com transplante com células CD34 positivas, isto é, células progenitoras hematopoiéticas que o vírus tem capacidade de infetar e estabelecer latência.

## PREVENÇÃO

### Profilaxia primária

A profilaxia primária deve ser complementar a uma estratégia de antecipação e não substituinte desta. A profilaxia primária com letermovir reduz a incidência de infeção ativa pelo CMV e tem menor toxicidade que os fármacos alternativos.<sup>12</sup>

A profilaxia está recomendada nos seguintes doentes (*on-label*)<sup>16,17</sup>:

- Recetores de TPH alogénico seropositivos para CMV (R+) e dadores seronegativos para CMV (D-) – grupo de risco muito elevado.
- Recetores de TPH alogénico seropositivos para CMV (R+) e dadores seropositivos para CMV (D+) – grupo de risco

pelo menos elevado.

A profilaxia deverá ser considerada nos seguintes doentes (*off-label*, com avaliação caso a caso):

- Recetores de TPH alogénico seronegativos para CMV (R-) e dadores seropositivos para CMV (D+) – grupo de risco baixo a moderado.

A profilaxia não se encontra recomendada nos seguintes doentes:

- Recetores de TPH alogénico seronegativos para CMV (R-) e dadores seronegativos para CMV (D-) – grupo de risco muito baixo.

O esquema de profilaxia consiste em letermovir 480 mg PO id desde o dia zero até ao dia 100 pós-TPH (deverá ser iniciado no máximo até ao dia 28).<sup>11,16,17</sup>

É de realçar que<sup>11,13,16,17</sup>:

- A profilaxia com letermovir deve ser suspensa se for iniciado tratamento de antecipação ou tratamento de doença por CMV.
- A profilaxia com letermovir não previne reativação de vírus *herpes simplex* (VHS), varicela-zoster (VVZ), Epstein-Barr (EBV) ou adenovírus; a profilaxia com aciclovir ou valaciclovir para VHS e/ou VVZ deve ser mantida, se necessário.
- A utilização de letermovir pode aumentar a concentração sérica de tacrolimus (inibidor da calcineurina), sirolimus (inibidor da mTOR) e ciclosporina (inibidor da calcineurina), pelo que se deve aumentar a monitorização destes fármacos nas duas primeiras semanas após iniciar e depois de terminar o letermovir; também pode reduzir a concentração sérica de voriconazol (antifúngico), pelo que os níveis séricos deste fármaco também devem ser monitorizados.
- A dose de letermovir deve ser reduzida para 240 mg PO id se uso concomitante de ciclosporina.
- A utilização de letermovir está contraindicada se uso concomitante de dabigatran (anticoagulante oral direto), atorvastatina (estatina), sinvastatina (estatina), rosuvastatina (estatina) ou pitavastatina (estatina).
- As interações farmacológicas e contraindicações devem ser sempre consultadas previamente à prescrição de letermovir.
- O letermovir não é recomendado em doentes com patologia hepática grave (Child-Pugh classe C) e não existem recomendações específicas para doentes com doença renal terminal (com ou sem diálise).
- Se o letermovir não puder ser usado como profilaxia, recomenda-se uma estratégia de monitorização e tratamento de antecipação, não estando recomendada profilaxia com outros agentes.

Tal como referido anteriormente, é necessário manter a monitorização de infeção ativa pelo CMV nos doentes sob profilaxia primária, uma vez que a taxa de infeção pode chegar até 20% nestes doentes. Após término da profilaxia primária no dia 100, é também necessário manter monitorização até pelo menos ao dia 180, tendo em especial atenção que a taxa de infeção tardia após letermovir pode situar-se entre 10% e 20%.<sup>11</sup>

A profilaxia primária estendida (até aos 200 dias pós-transplante) já foi testada em doente com alto risco de reativação tardia de CMV e mostrou-se bem tolerada e eficaz na redução de infeção CMV clinicamente significativa.<sup>18</sup> Contudo, ainda se levantam questões devido ao atraso da reconstituição imune específica anticitomegálica.<sup>19</sup> A profilaxia primária estendida pode ser ponderada nas seguintes situações:

- Ter um dador relacionado com pelo menos uma incompatibilidade num dos três locais genéticos HLA especificados (HLA-A, HLA-B ou HLA-DR);
- Ter um dador não relacionado com pelo menos uma incompatibilidade num dos quatro locais genéticos HLA especificados (HLA-A, HLA-B, HLA-C ou HLA-DRB1);
- Ter um dador haploidêntico;
- Utilizar células de cordão umbilical como fonte;
- Ser recetor de enxertos *ex-vivo* depletados de células T, globulina antitimocítica ou alemtuzumab;
- Doença do enxerto contra hospedeiro (*graft versus host disease*, GVHD) ou outras condições que exijam o uso de prednisona sistémica (ou seu equivalente) numa dose de pelo menos 1 mg/kg de peso corporal por dia, dentro de seis semanas após randomização.

### Profilaxia secundária

A profilaxia secundária é feita com valganciclovir 900 mg PO id e está recomendada após um episódio de infeção ativa pelo CMV em todos os doentes submetidos a TPH ou, como alternativa, uma estratégia de monitorização e tratamento de antecipação.<sup>11</sup> A profilaxia pode ser mantida durante várias semanas, permitindo a reconstituição imune.<sup>20</sup>

Nos doentes com um episódio de infeção antes do TPH, o esquema de profilaxia secundária deve ser individualizado e discutido em equipa multidisciplinar, uma vez que o valganciclovir pode apresentar toxicidade hematológica não aceitável durante o TPH. Não existe ainda evidência científica robusta para a utilização de letermovir nestes casos, embora já existam pequenos estudos retrospectivos que apoiem a sua utilização.<sup>11</sup> A sua utilização pode ser ponderada caso a caso, sendo considerada *off-label*.

## TRATAMENTO

Os tratamentos encontram-se resumidos na Tabela 2 e Fig. 1.

### Tratamento de antecipação

O tratamento de antecipação é baseado na monitorização de infeção ativa pelo CMV. É importante realçar que não existe um valor de carga vírica estabelecido para diagnóstico de infeção ativa. Existem modelos que apresentam uma estratégia de início de terapêutica de antecipação com base nos valores de carga vírica de CMV e fatores de risco do doente,<sup>21</sup> sendo que as recomendações atuais são que cada instituição deve definir os limiares para início de tratamento.<sup>11</sup> Com base num ensaio bem-sucedido de Marty *et al*,<sup>12</sup> definimos que o início de terapêutica de antecipação deve ocorrer nas seguintes situações:

- Carga vírica de CMV > 130 UI/mL em doentes de risco muito elevado;
- Carga vírica de CMV > 270 UI/mL nos restantes doentes.

Ressalvamos que os valores de ponto de corte devem ser adaptados à técnica utilizada e podem não ser reproduzíveis entre centros.

Após as 14 semanas de transplante (D+100), o limiar para início de terapêutica de antecipação passa a ser 270 UI/mL para todos os doentes.

O uso de letermovir como terapêutica de antecipação não representa a prática clínica atual, sendo pouca a evidência que recomenda o seu uso neste tipo de estratégia.<sup>11</sup> Existem, no entanto, estudos que sugerem uma possível utilização futura do fármaco neste contexto,<sup>22</sup> sendo necessários estudos confirmatórios.

O esquema de tratamento de antecipação de primeira linha consiste em duas semanas (fase de indução) de valganciclovir 900 mg PO de 12 em 12 horas ou, em alternativa, ganciclovir 5 mg/kg EV de 12 em 12 horas caso se verifique ausência de via oral ou na presença de DEHV gastrointestinal grave que condicione a absorção do fármaco.<sup>11,15</sup> Durante o tratamento de antecipação é muito importante vigiar sinais e sintomas sugestivos de doença por CMV, tais como alteração da acuidade visual, sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais e sintomas neurológicos.

Os efeitos secundários comuns associados ao ganciclovir e valganciclovir incluem anemia, neutropenia e trombocitopenia, pelo que devem ser realizadas monitorizações com hemograma pelo menos duas vezes por semana. É necessário ajuste de dose de ganciclovir e valganciclovir à função renal, pelo que esta também deve ser monitorizada com regularidade.<sup>11,15</sup>

Caso o doente se apresente na fase de pré-enxerto ou pós-enxerto precoce, se apresentar intolerância aos fármacos de primeira linha ou se tiver citopenias importantes, deve considerar-se o tratamento de antecipação com foscarnet 90 mg/kg EV de 12 em 12 horas.<sup>11,15,23</sup>

Os efeitos secundários comuns associados ao foscarnet incluem nefrotoxicidade e distúrbios eletrolíticos (potássio, cálcio, magnésio e fosfato),<sup>11,15</sup> pelo que devem ocorrer monitorizações com função renal e ionograma pelo menos duas vezes por semana. É necessário ajustar a dose de foscarnet à função renal, e cada administração deve ser acompanhada de fluidoterapia com 500 a 1000 mL de NaCl 0,9%.

Devido à elevada incidência de nefrotoxicidade, o cidofovir apenas deve ser considerado como terapêutica de terceira linha.<sup>10,11,15,23</sup>

A carga vírica de CMV deve ser monitorizada ao longo das duas semanas da fase de indução do tratamento de antecipação. De acordo com a carga vírica no final das duas semanas, a próxima fase do tratamento deve ser decidida:

- Se a carga vírica for indetetável: terminar tratamento de antecipação e manter monitorização.<sup>11</sup> O tratamento de antecipação poderá ser reiniciado posteriormente de acordo com os critérios de monitorização.
- Se a carga vírica estiver em decrescendo ( $\geq 1 \log_{10}$ ): transitar para valganciclovir 900 mg PO id ou ganciclovir 5 mg/kg EV id até que se atinja carga vírica indetetável (fase de manutenção).<sup>11</sup>
- Se a carga vírica for sobreponível ou em decrescendo  $< 1 \log_{10}$  (possível infeção refratária) ou se a carga vírica estiver em crescendo  $\geq 1 \log_{10}$  (infeção refratária): considerar prolongar a fase de indução e reavaliar a carga vírica posteriormente e/ou pesquisar a resistência ao ganciclovir/valganciclovir e/ou alterar a terapêutica para outro

fármaco (foscarnet, cidofovir ou maribavir 400 mg PO de 12 em 12 horas, representando este último a maior promessa neste contexto).<sup>24,25</sup> A pesquisa de resistências genotípicas deverá ser realizada em centros de referência para a técnica.

O marivibir encontra-se autorizado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA),<sup>26</sup> mas ainda não foi avaliado pelo Infarmed (à data de junho de 2024), pelo que, caso seja necessária a sua utilização, deverá ser emitida uma autorização de utilização especial (AUE) em articulação com a Comissão de Farmácia e Terapêutica e o Infarmed. Após aprovação, a sua utilização deverá ser equacionada caso a caso, dentro das indicações do RCM (tratamento de infeção por CMV refratária após utilização de um fármaco ativo – ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir)

A infeção citomegálica refratária define-se por elevação da carga vírica do CMV sanguínea mais de 1 log<sub>10</sub> após pelo menos duas semanas de tratamento antivirico apropriado. A infeção será provavelmente refratária se houver persistência de carga vírica (sem diminuição superior a 1 log<sub>10</sub>) após pelo menos duas semanas de tratamento antivirico apropriado. É recomendado que na infeção citomegálica refratária e provavelmente refratária haja pesquisa de mutações de resistência do CMV no gene que codifica a *UL97* (codões 460, 520, 594, 595, 603, 607). Estas mutações condicionam resistência ao ganciclovir mas manutenção da sensibilidade ao foscarnet e cidofovir. No caso de suspeita de resistência ao foscarnet ou cidofovir deverá também ser pesquisado mutações no gene que codifica a *UL54*.<sup>15</sup>

### Tratamento de doença

O tratamento de doença por CMV é semelhante ao tratamento de antecipação, mas deve ser iniciado com ganciclovir 5 mg/kg EV de 12 em 12 horas durante um período a definir consoante a resposta clínica ao tratamento, a resposta imagiológica (se aplicável) e a evolução da carga vírica sérica (e do líquido cefalorraquidiano, se aplicável). Habitualmente, a duração do tratamento é superior a 14 dias.<sup>27</sup> No caso da retinite, o tempo de tratamento varia entre duas e três semanas. Na doença gastrointestinal, o tempo de tratamento varia entre três e seis semanas, até à resolução dos sintomas. Na doença do SNC, deve-se manter o tratamento até à resolução dos sintomas e à negatificação da carga vírica no líquido cefalorraquidiano. Após término do tratamento de doença por CMV, deve ser iniciado um esquema de profilaxia secundária.

No caso da pneumonite por CMV, pode-se considerar a adição de imunoglobulina EV em altas doses ao ganciclovir.<sup>15</sup>

A terapêutica para a doença refratária/resistente é composta pelo uso de foscarnet 90 mg/kg EV de 12 em 12 horas, cidofovir 5 mg/kg semanal ou por uma combinação de cidofovir e foscarnet. O uso de maribavir (400 mg PO a cada 12 horas) poderá ser considerado no caso de doença refratária.<sup>15</sup>

Tal como referido na secção 'Tratamento de antecipação', os principais efeitos secundários associados aos fármacos utilizados devem ser monitorizados, assim como o ajuste de dose à função renal, se indicado.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

FS, AM: Revisão bibliográfica, elaboração do rascunho do manuscrito.

PF, DL: Revisão bibliográfica, revisão crítica do manuscrito.

JB, JA, FT: Revisão crítica do manuscrito.

RP, ASP: Conceção, revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito.

### CONFLITOS DE INTERESSE

RP participou num conselho consultivo da Takeda.

ASP possui contrato com a MSD; recebeu honorários de consultoria da Pfizer, Takeda e Gilead; recebeu pagamento ou honorários da Gilead e Takeda para participação em palestras, apresentações, gabinetes de oradores, redação de manuscritos ou eventos educativos; recebeu apoio da Pfizer e Gilead para participar em reuniões e/ou deslocações.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

### REFERÊNCIAS

1. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:76-98.
2. Gilioli A, Messerotti A, Bresciani P, Cuoghi A, Pioli V, Colasante C, et al. Cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplant with CMV-IG prophylaxis: a monocentric retrospective analysis. *J Med Virol.* 2021;93:6292-300.
3. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1986;153:478-88.
4. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2020;135:1619-29.
5. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:151-69.
6. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127:2427-38.

7. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:322-9.
8. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:543-58.
9. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1958-67.
10. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2021;137:3291-305.
11. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, Michaels MG, Carpenter PA, Chemaly RF, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-prevention of cytomegalovirus infection and disease after hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:707-19.
12. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377:2433-44.
13. Schmidt-Hieber M, Schwarck S, Stroux A, Ganepola S, Reinke P, Thiel E, et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of in vivo T cell depletion. *Int J Hematol.* 2010;91:877-85.
14. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1094-7.
15. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crottiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e260-72.
16. European Medicines Agency. Letermovir. [consultado 2024 fev 28]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevymis>.
17. Food and Drug Administration. Prevymis full prescribing information. [consultado 2024 fev 28]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000lbl.pdf).
18. World Health Organization. Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of Streptococcus pneumoniae serotype specific IgG. [consultado 2014 jun 28]. Disponível em: <https://www3.icb.usp.br/wp-content/uploads/2020/10/PROTOCOLO-ELISA.pdf>.
19. Malagola M, Greco R, El Cheikh J. Editorial: 50 years of BMT: conditioning regimens and early complications after transplantation. *Front Oncol.* 2024;14:1369573.
20. Robin C, Thiebaut A, Alain S, Sicre de Fontbrune F, Berceanu A, D'Aveni M, et al. Letermovir for secondary prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results from the French Compassionate Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:978-84.
21. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1687-99.
22. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF, Wan H, Teal VL, Butterson JR, et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20:1703-11.
23. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99:1159-64.
24. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75:690-701.
25. Razonable RR. Oral antiviral drugs for treatment of cytomegalovirus in transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:1144-9.
26. European Medicines Agency. Maribavir. [consultado 2024 fev 28]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livtency>.
27. European Medicines Agency. Ganciclovir. [consultado 2024 fev 28]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cymevene>.

Tabela 1 – Estratificação de risco tendo em conta situação clínica em casos de TPH alogénico

Categorização do risco	Situação clínica
Risco muito baixo	Transplante autólogo Casos com D-/R-
Risco baixo	Casos com D+/R- (sem outros fatores de risco)
Risco moderado	Casos com D+/R- associados a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DE VH aguda</li> <li>• Uso de prednisolona numa dose de 1mg/kg/dia ou equivalente</li> <li>• Enxerto com <i>mismatch</i> do sistema <i>human leukocyte antigen</i> (HLA)</li> <li>• Enxerto de células do cordão umbilical</li> <li>• Enxerto com depleção de células T</li> <li>• Uso de alemtuzumab</li> <li>• Uso de ciclofosfamida</li> <li>• Linfopenia</li> <li>• Idade avançada</li> </ul>
Risco elevado	Casos com D+/R+ (sem outros fatores de risco)
Risco muito elevado	Casos com D-/R+ Casos com D+/R+ associados a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dador relacionado com pelo menos uma incompatibilidade do gene HLA (A, B ou DR)</li> <li>• Dador não relacionado num dos 4 <i>loci</i> do gene HLA (A, B, C ou DRB1)</li> <li>• Dador haploidêntico</li> <li>• Enxerto com depleção de células T</li> <li>• Enxerto de células do cordão umbilical</li> <li>• Desenvolvimento de doença de enxerto versus hospedeiro (DEVH) pelo menos de grau 2 com uso de prednisolona numa dose de 1 mg/kg/dia ou equivalente</li> </ul>

Tabela 2 – Quadro-resumo de tratamento de CMV

Profilaxia primária		Letemovir
Tratamento de antecipação	1.ª linha	Ganciclovir/Valganciclovir
	2.ª linha	Foscarnet
	3.ª linha	Cidofovir
Tratamento de doença	1.ª linha	Ganciclovir
	2.ª linha	Foscarnet
	3.ª linha	Cidofovir
Tratamento de infeção refratária/resistente	1.ª linha	(Maribavir)
	2.ª linha	Foscarnet
	3.ª linha	Cidofovir
Profilaxia secundária		Ganciclovir/Valganciclovir



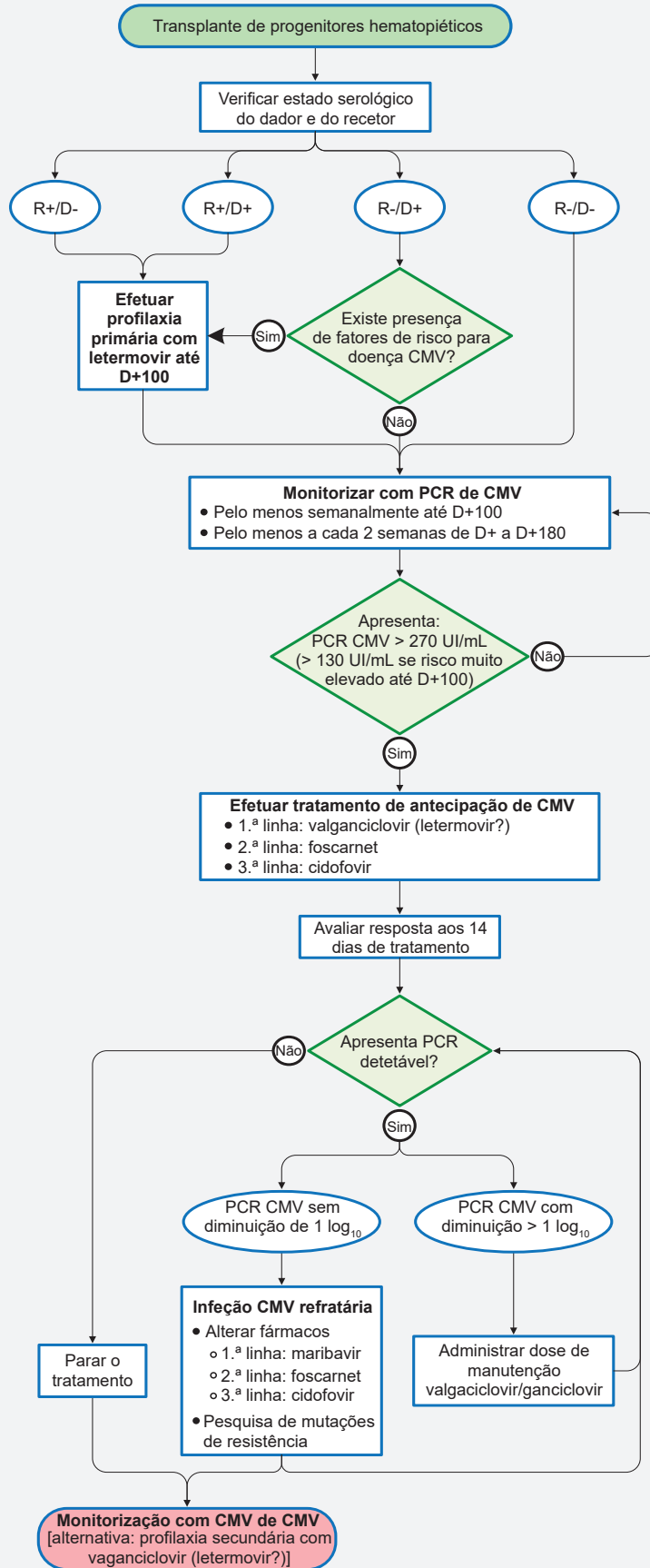


Figura 1 – Fluxograma de tratamento do CMV após transplante de progenitores hematopoiéticos