

INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS NO TRANSPLANTE RENAL

ANTÓNIO SOUSA, M. MADALENA MAGALHÃES, M. JOSÉ SAMPAIO, ANA M. CORREIA, A. GOMES DA COSTA E J. RODRIGUES PENA

Unidade de Transplantação Renal da Cruz Vermelha Portuguesa e Centro de Virologia do Instituto Português de Oncologia. Lisboa.

RESUMO

Os autores estudaram 150 doentes submetidos a transplante renal de cadáver, com uma média de idades de 37.5 ± 2.03 (LC a 95%) anos no período compreendido entre Janeiro de 1988 e Dezembro de 1989. Fizeram-se pesquisas de anticorpos (Ac) anti Citomegalovírus (CMV) das classes IgM e IgG separadamente, por método ELISA, quer aos dadores na data da colheita, quer aos receptores nos 1.º e 21.º dias, 3.º, 6.º e 9.º mês pós transplante. De acordo com a presença (+) ou ausência (-) desses Ac no dador e no receptor, e excluídos os não determinados, estudaram-se 133 pares Dador/Receptor (D/R) que foram divididos em 4 grupos: I) D+/R+, II) D+/R-, III) D-/R+ e IV) D-/R-. Avaliaram-se a prevalência da doença a CMV, a sua gravidade e a data do diagnóstico nos vários grupos. O tempo médio de diagnóstico da doença foi de 78.4 ± 15.1 (LC a 95%) dias após o transplante, com um pico de incidência às 6 semanas. Existiu uma maior e significativa incidência nos receptores seronegativos em relação aos receptores seropositivos, não se tendo verificado essa diferença no que se refere à gravidade clínica. Contudo 1 em cada 5 doentes (19.0%) com infecção por CMV teve uma forma grave da doença. A Globulina específica foi utilizada em 15 casos (todas as formas graves e 3 formas moderadas). Não se verificou neste grupo de 150 doentes nenhum óbito atribuível ao CMV.

SUMMARY

Cytomegalovirus infection in kidney transplantation

150 patients, subjected to kidney graft transplantation between January 1988 and December 1989, were studied. Mean \pm 95% CL age was 37.5 ± 2.03 (range 12-69) years. IgG and IgM antibodies levels (ELISA) cytomegalovirus (CMV) were investigated in the donor before organ harvesting and in the kidney recipients on 1st and 21th days and then on the 3rd, 6th and 9th months after transplantation. Patients lacking either donor or 1st day studies were excluded. 133 donor (D) receptor (R) pairs were classified as group 1) D+/R+, 2) D+/R-, 3) D-/R+ and 4) D-/R-. Prevalence, severity of CMV disease and date of diagnosis were studied. Mean time \pm 95% CI of diagnosis after transplantation was 78.4 ± 15.1 days. Seronegative receptors had a statistically significant higher prevalence of the disease as to seropositive receptors, but not a higher incidence of disease severity. One out of five patients had a serious form of disease. Hiperimmune globulin was used in 15 patients (all serious forms and 3 moderate forms of disease). No patient died as a result of CMV infection.

INTRODUÇÃO

O Citomegalovírus (CMV), vírus DNA da família dos Herpesviridae, infecta cerca de 60% dos adultos dos países desenvolvidos e praticamente toda a população adulta dos países em vias de desenvolvimento¹. Um estudo seroepidemiológico feito no norte do nosso país² mostrou que cerca de 60% dos adultos são imunes, que a incidência da infecção é maior nas cidades e que, comparativamente, é mais frequente nas mulheres nas quais a gestação parece favorecer a infecção. O CMV constitui uma causa importante de infecção e morbidade nos doentes transplantados e outros imunossuprimidos (SIDA), podendo, em alguns casos, estar relacionado com disfunção do enxerto renal³.

Depois de uma infecção primária (doentes sem infecção por CMV prévia), o vírus permanece latente, preferencialmente em alguns tipos de células tais como os leucócitos, linfócitos B e células do sistema retículo-endotelial (macrófagos)^{4,5}, capaz de ser reactivado em determinadas circunstâncias (imunossupressão, rejeição de enxerto, alterações humorais tais como durante a gravidez, etc...): nestes casos pode ocorrer a reactivação da infecção latente⁵. Com menor

frequência pode haver uma reinfecção (induzida por CMV antigenicamente diferente)⁴.

Nos últimos anos, o diagnóstico laboratorial da infecção por CMV tem vindo a ser melhorado no que se refere à sensibilidade e especificidade, como consequência dos avanços nas técnicas de detecção serológica de anticorpos (Ac) IgM e IgG específicos para o CMV e na detecção de Antígenos (Ag) precoces (com Ac monoclonais) em vários produtos biológicos, quer directamente, quer através da utilização de técnicas de cultura celular do próprio vírus.

Em Janeiro de 1988 foi iniciado um protocolo de colaboração entre a Unidade de Transplantação Renal da Cruz Vermelha Portuguesa (UTR/CVP) e o Centro de Virologia do Instituto Português de Oncologia (CV/IPO) para a detecção do perfil serológico do CMV nos transplantados renais.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes — Executou-se o estudo nos 150 doentes transplantados com rim de cadáver na UTR/CVP entre Janeiro de 1988 e Dezembro de 1989. Nesta amostra de doentes, 94

eram do sexo masculino com uma média de idades de 40.1 anos (IC a 95%= 37.5-42.7) e 56 do sexo feminino com uma média de idades de 34.9 anos (IC a 95%= 31.6-38.3).

Regime de imunossupressão — A terapêutica imunossupressora de fundo consistiu em Ciclosporina A (na dose de 15 mg/kg/dia no dia do transplante com diminuição progressiva em função das concentrações séricas determinadas por RIA — monoclonais específicos, até um mínimo que oscilou entre 3 a 5 mg/kg/dia) e Prednisolona até um mínimo de 12.5 mg/dia. Adicionou-se Azatioprina nas situações de Necrose Tubular Aguda, com diminuição simultânea e mais rápida da dose de Ciclosporina A. A terapêutica dos episódios de rejeição aguda consistiu em 3 a 5 Pulsos de 500 mg de Metilprednisolona IV, e nos casos corticorresistentes foi utilizado o Ac monoclonal OKT3 na dose diária de 5 ml em 10 dias consecutivos.

Deteção de Anticorpos anti-CMV — Efectuaram-se colheitas de sangue venoso nos 150 receptores à data do transplante, no momento da alta (normalmente 21 dias) e aos 3, 6, 9 meses após o transplante e sempre que a situação clínica o justificou. Foram também feitas colheitas de sangue aos dadores no momento da recolha dos órgãos. Excluíram-se do protocolo 16 dadores (análise não efectuada) e 1 receptor (extravio do produto).

Procedeu-se ao doseamento e titulação de Ac anti CMV das classes IgM e IgG, separadamente, por método ELISA⁷, tendo sido feitas determinações duplas a todos os soros. A positividade para Ac IgM foi sempre confirmada para exclusão de falsos positivos⁸, quer através de um pré-tratamento dos soros (eliminação de interferências do Factor Reumatóide ou competição de outras IgG) quer, mais recentemente, utilizando um kit comercial⁷ que usa o princípio da captura de Ac IgM.

Definições — Definiu-se infecção primária a CMV sempre que surgiram Ac num doente previamente seronegativo. Considerámos reactivação e reinfeccção sempre que reapareceram Ac da classe IgM e/ou quando houve um aumento acentuado dos Ac da classe IgG. Não foi possível através destes métodos fazer a distinção entre reactivações e reinfeccções⁹.

Perante a evidência serológica de infecção activa, a doença por CMV foi classificada em 5 graus de gravidade clínica, segundo modificação dos critérios de Peterson K.P. et al.¹⁰: 1) assintomática (apenas evidência serológica); 2) doença ligeira (positividade serológica + febre persistente); 3) doença moderada (além das anteriores, presença de um ou mais dos seguintes critérios: leucopenia < 3000/mm³, trombocitopenia < 80 000/mm³, elevação das TGO/TGP > 2x normal ou subida dos níveis de Bilirrubina total > 1.5 mg/dl); 4) doença grave (além das anteriores, atingimento franco de um ou mais órgãos v.g. pneumonia, hemorragia digestiva ou infecção generalizada); 5) forma letal.

Métodos estatísticos — Foram utilizados testes T de Student, tabelas de contingência com Qui-quadrado para avaliação de p entre as diferentes proporções e as curvas de sobrevivência actuarial foram calculadas pelo método de Kaplan e Meier, tendo sido utilizado o Log rank test para avaliar diferenças entre elas.

RESULTADOS

De acordo com a presença ou ausência de Ac anti CMV no dador e no receptor à data da colheita/transplante, e excluídos os não determinados ou extraviciados, estudaram-se 133 pares dador/receptor (D/R) que foram divididos em 4 grupos (Quadro 1): Dos 80 receptores seropositivos à data do transplante que receberam rins de dadores seropositivos (Grupo I) 31 (39%) reactivaram a doença a CMV e 49 (61%) não tiveram doença no período após o transplante. Dos 15

QUADRO 1 — Grupos de pares Dador/Receptor (D/R) estudados

Grupos	C/Doença	S/Doença	Totais
I) D+/R+	31	49	80
II) D+/R-	14	1	15
III) D-/R+	9	17	26
IV) D-/R-	9	3	12
Totais	63	70	133

receptores seronegativos à data do transplante, que receberam rins de dadores seropositivos (Grupo II), 14 seroconverteram (93%) e apenas 1 (7%) não teve doença após o transplante. Dos 26 receptores seropositivos que receberam rins de dadores seronegativos (Grupo III), 9 reactivaram (35%) e 17 não alteraram o seu estado serológico para o CMV (65%) no período após o transplante. Por último, dos 12 receptores seronegativos que receberam rins de dadores seronegativos (Grupo IV), 9 contraíram a doença (75%) e 3 (25%) não tiveram doença depois do transplante.

A avaliação estatística dos diferentes grupos revelou diferenças significativas (diferença de 47% com IC a 95% de 30.7% a 63.3%, para um grau de liberdade e com um p < 0.001) entre os receptores seronegativos e os seropositivos (independentemente do estado serológico do dador), i.e., pareceu existir uma maior probabilidade de contrair doença por CMV no período após o transplante nos grupos dos receptores seronegativos, situação que se exprime de uma forma mais simplificada no Quadro 2.

QUADRO 2 — Presença/ausência de doença a CMV por transplante e estado serológico do receptor (p < 0.0005)

	C/Doença	S/Doença
Receptores + (n = 106)	40 (reactivações)	66
Receptores - (n = 27)	23 (seroconversões)	4

Foi também avaliada a distribuição por graus de gravidade clínica (definidos anteriormente) nos receptores que contraíram doença após o transplante (n = 63). Assim, e em função dos 4 grupos de pares D/R estabelecidos à data da colheita/transplante a distribuição foi a seguinte (Quadro 3):

— Dos 31 receptores seropositivos (Grupo I) à data do transplante, que receberam rins de dadores seropositivos, 17 tiveram reactivações assintomáticas e 14 tiveram formas sintomáticas (5 formas ligeiras, 4 moderadas e 5 graves).

— No grupo dos 14 receptores seronegativos à data do transplante (Grupo II) que receberam rins de dadores seropositivos, 8 tiveram seroconversões assintomáticas, 2 tiveram formas ligeiras, 1 teve uma forma moderada e em 3 houve doença grave.

— No grupo dos 9 receptores seropositivos que receberam rins de dadores seronegativos (Grupo III), 6 tiveram reactivações assintomáticas, 1 uma forma ligeira, outro uma forma moderada e ainda outro uma forma grave.

— No grupo dos 9 receptores seronegativos à data do transplante (Grupo IV) que receberam rins de dadores também seronegativos, houve 4 seroconversões assintomáticas, 1 ligeira, 1 moderada e 3 formas graves.

— Em nenhum dos grupos estudados se registaram óbitos atribuíveis à infecção por CMV, isto é, o número de formas letais (grau de gravidade 5) foi nulo.

QUADRO 3—Gravidade da doença a CMV (p=ns)

Grupos	Graus de Gravidade				Totais
	Assintomática (1)	Ligeira (2)	Moderada (3)	Grave (4)	
I)D+/R+	17	5	4	5	31
II)D+/R-	8	2	1	3	14
III)D-/R+	6	1	1	1	9
IV)D-/R-	4	1	1	3	9

No Quadro 4 mostram-se os resultados globais das formas sintomáticas e assintomáticas da doença por CMV: assim, das 40 reactivações 17 (42.5%) foram sintomáticas e 23 (57.5%) foram assintomáticas, enquanto que das 23 seroconversões, 11 foram sintomáticas (47.8%) e 12 foram assintomáticas (52.2%). Esta diferença não se mostrou significativa do ponto de vista estatístico.

QUADRO 4—Formas sintomáticas e assintomáticas (p=ns)

	Formas Sintomáticas (ligeiras + moderadas + graves)	Formas Assintomáticas
Reactivações (n=40)	17 (42.5%)	23
Seroconversões (n=23)	11 (47.8%)	12

O tempo médio de diagnóstico após o transplante para todas as formas de doença a CMV foi de 78.4±51.8 dias, sendo de 65.4±52.6 dias para as reactivações e 79.4±56.2 dias para as seroconversões. Não existiram diferenças significativas entre estes números. A Figura 1 mostra os histogramas de frequência de incidência da doença a CMV no período após o transplante para os 4 grupos de D/R definidos anteriormente, constatando-se um pico de incidência em torno das 6 semanas (1.5 meses).

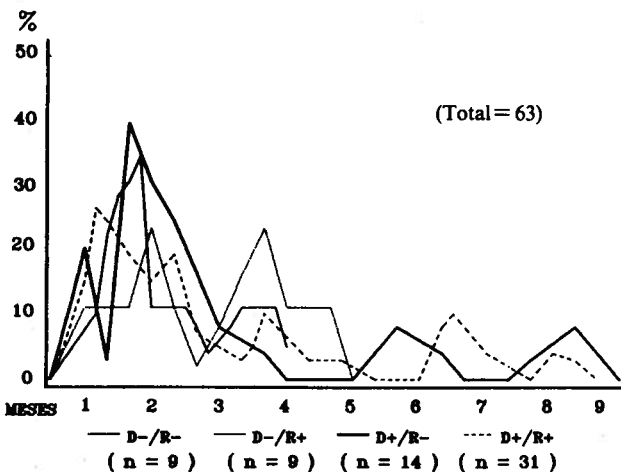
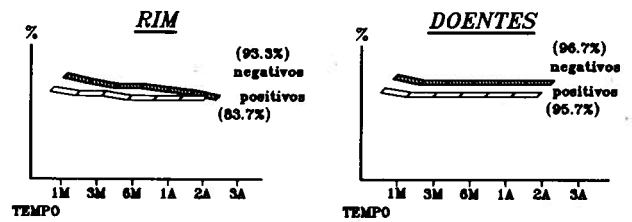


Fig. 1—Frequência da incidência da doença por CMV após o transplante renal.

Foram feitas as análises de sobrevida dos doentes transplantados e dos enxertos, quer em função do estado serológico dos receptores à data do transplante, quer em função da presença ou ausência de doença no período após o transplante (Figura 2). Não existiram também diferenças significativas entre todas as curvas.

ESTADO SEROLOGICO DO RECEPTOR NA DATA DO TRANSPLANTE



PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE DOENÇA

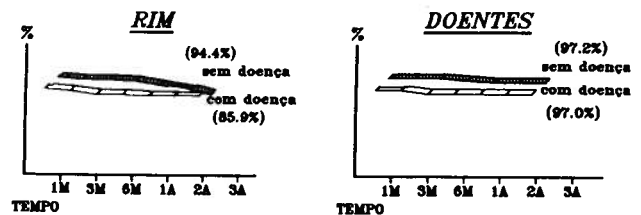


Fig. 2—Curvas de sobrevida.

DISCUSSÃO

A resposta imunológica à infecção pelo CMV pode ser determinada por diferentes técnicas laboratoriais. A clássica Reacção de Fixação de Complemento (RFC) foi por nós utilizada para a detecção de seroconversões, até ao final do ano de 1987: considerava-se que um aumento de pelo menos quatro vezes o título de base (1/10) era diagnóstico de infecção aguda¹¹. A RFC não tem contudo uma sensibilidade muito alta podendo mesmo não detectar infecção aguda, quer devido ao facto de não conseguir detectar separadamente os Ac das classes IgM e IgG, quer pela presença de uma resposta humoral atenuada nos doentes transplantados e submetidos a terapêutica imunossupressora. Esta resposta diminuída torna por vezes difícil o diagnóstico de reactivação¹². Além disso, a RFC pode tornar-se positiva, por vezes muito tardiamente em relação à doença e/ou à eventual decisão de uma terapêutica oportuna.

QUADRO 5—Incidência de infecção a CMV em doentes transplantados renais tratados com Cicloporina A e prednisona (mod. de H.J. Meteselaar e W. Weimar¹²)

Referência	Número de Doentes	Porcentagem com Infecção a CMV
Johnson e cols. (1988)	376	37
Harris e cols. (1984)	61	72
Bia e cols. (1985)	24	58

Foi, então, sentida a necessidade de métodos mais sensíveis e específicos quer para a detecção mais precoce da doença a CMV como para o follow-up serológico destes doentes. O protocolo instituído entre a UTR da CVP e o CV do IPO veio suprimir grande parte destas carências, ao ser introduzido o método ELISA, o qual permite distinguir entre Ac das classes IgG e IgM separadamente.

O método ELISA utilizado neste protocolo inclui a determinação quantitativa dos Ac anti CMV da classe IgG (em soro e/ou plasma) e a determinação qualitativa dos Ac anti CMV da classe IgM. Para se obter aos resultados falsos positivos por interferência de Factor Reumatóide ou competição de outras IgG, foi utilizado inicialmente um pré-tratamento de alguns soros⁸ e posteriormente utilizado um kit comercial⁷ que usa o princípio de captura do Ac IgM. Por último, a especificidade da detecção de Ac IgM foi aumentada com a utilização de Ac monoclonais marcados com enzima contra Antígenos específicos do CMV.

Da análise dos resultados obtidos salientam-se vários factos importantes. A doença a CMV no período após o transplante é ainda uma situação frequente na população dos transplantados renais, como se percebe facilmente pelos números (Quadro 1): dos 133 doentes transplantados avaliados serologicamente, 63 (47.7%) contraíram doença a CMV no período após o transplante e 70 (52.8%) não tiveram qualquer alteração do seu estado serológico. Estes dados assemelham-se aos encontrados por outros autores¹³ (Quadro 5). Por outro lado, as formas assintomáticas representaram cerca de metade de todas as formas clínicas de infecção por CMV após o transplante renal (55.6%, i.e., 35 casos em 63 com infecção nesse período). As formas graves constituíram 19.0% dos casos, o que quer dizer que cerca de 1 em cada 5 doentes que contraiu infecção por CMV após o transplante, teve uma forma clinicamente grave.

Verificamos que existiu uma diferença estatisticamente significativa entre a incidência de doença após o transplante nos doentes que eram seronegativos e nos que eram seropositivos à data do transplante (Quadro 1). Esta maior probabilidade de adquirir doença a CMV por parte dos receptores seronegativos foi independente do estado serológico do dador, em contraste com o que outros grupos encontraram¹³. A presença de doença a CMV nos receptores seronegativos que receberam rins de dadores também seronegativos vem sugerir a existência de outras vias de contágio que não o enxerto, tais como as transfusões de sangue e/ou plasma a que estes são submetidos durante a intervenção. Não encontramos contudo diferenças significativas no que se refere aos diferentes graus de gravidade de doença, em função dos estados serológicos dos dadores e receptores no momento da colheita/transplante. Contrariamente a outros¹⁴, não achamos diferenças significativas na frequência das formas sintomáticas (e graves) entre as seroconversões e reactivações.

Pensamos que a informação do estado serológico do receptor na data do transplante é útil pois permite interpretar uma alteração imunológica em relação a um estado serológico anterior (doseamentos feitos no período de

pré-transplante) e assim orientar-nos para uma atitude profiláctica no período precoce após o transplante. Neste sentido, pensamos brevemente, melhorar o protocolo actual, introduzindo também a detecção seriada de um Antígeno precoce do CMV nas primeiras seis semanas após o transplante (pico de incidência máxima da doença a CMV), uma vez que esses Antígenos se detectam antes do aparecimento dos Ac IgM.

Do nosso ponto de vista, não se justifica a profilaxia da doença por CMV com Globulina específica, por vários motivos:

— O estudo serológico do receptor é determinado em alguns casos, apenas algumas horas antes do transplante, tendo nós conhecimento do resultado cerca de 24 horas depois.

— O estado serológico do dador é determinado a partir de uma amostra de sangue feita na altura da colheita (caso do transplante com rim de cadáver).

— Como os resultados mostraram, nem todos os receptores seronegativos tiveram infecção e nem todas as reactivações foram clinicamente sintomáticas.

— Os doseamentos repetidos preconizados e cumpridos no protocolo estabelecido, ao permitirem um follow-up rigoroso, possibilitaram intervenções terapêuticas precoces, quer através de manuseamento da imunossupressão quer através da utilização de Globulina específica em algumas formas mais graves.

No que se refere à utilização da Globulina específica anti CMV¹⁵, ela foi utilizada em 15 casos (12 formas graves e em 3 formas moderadas) e quase sempre na dose terapêutica (2ml/kg/dia), até à melhoria clínica significativa. Não se verificaram acções acessórias dignas de registo e não houve nenhum óbito.

A utilização do 9-(1,3 dihidroxi-2-propoximetil)guanina (DHPG) tem sido preconizada por vários grupos^{13,16,17,22} particularmente nas situações clínicas graves e em que um receptor seronegativo recebe um rim de um dador seropositivo. O seu uso tem várias acções acessórias que se têm vindo a mostrar ao longo do tempo menos intensas do que inicialmente suposto, e pensamos que com a maior generalização e experiência da utilização deste produto os efeitos acessórios serão em parte minimizados²². A resposta clínica favorável tem sido aceitável, salientando-se a sua eficácia em associação com a Globulina específica na doença a CMV nos doentes com transplante de medula óssea¹⁸ e também a sua eficácia em administração tópica e sistémica na Corioretinite por CMV¹⁹. Na nossa série de doentes, não tivemos formas tão graves de doença a CMV que justificassem, quanto a nós, a utilização deste medicamento, como o demonstra o facto de não se terem verificado óbitos atribuíveis à infecção por esse vírus.

Por último, a análise das diferentes curvas de sobrevida dos doentes e dos enxertos (Figura 2), em função quer do estado serológico dos receptores antes do transplante quer em função da presença ou ausência de doença por CMV no período após o transplante, não mostrou quaisquer diferenças significativas, ao contrário do que outros descreveram²⁰, nomeadamente na diminuição da sobrevida dos rins de cadáver dos doentes com infecção a CMV²¹. Concordamos com a opinião desses autores²¹ no sentido de a infecção por CMV constituir um factor de aumento de morbilidade no transplante.

A concluir, queremos salientar que dado o cumprimento rigoroso do protocolo instituído, bem como a existência de uma vigilância clínica apertada nestes doentes, foi quase sempre possível afirmar ou excluir uma infecção a CMV nesta população.

Atendendo aos avanços laboratoriais recentes nos métodos de diagnóstico rápido de CMV, planeamos melhorar o protocolo actual com a introdução da pesquisa seriada de

antigénios precoces por Imunoperoxidasas com Ac monoclonais, nas primeiras 6 semanas após o transplante, no intuito de detectar infecção antes ainda da subida dos títulos de Ac IgM e com a ideia de uma maior precocidade na actuação terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. GRIFFITHS P.D.: Diagnosis of Cytomegalovirus infection. *J of Antimic Chemotherapy*, 1989; 23, suppl E: 11-16.
2. FERREIRA M.F., SOUSA L.M.B.: Estudo seroepidemiológico da Infecção por Citomegalovirus no Norte de Portugal. *Rev Port Doenças Infec Cont*, 1987; 1: 75-82.
3. FASSBINDER W., BECHSTEIN P.B., SCHEUERMANN E.H., SCHOEPPE W.: Incidence of cytomegalovirus infection after renal transplantation and first experiences with prophylactic hyperimmunoglobulin. *Scand J Urol Nephrol*, 1985; Suppl 92: 23-28.
4. ALFORD A., BRITH W.J.: Cytomegalovirus em *Virology* 2.^a ed (Eds Fields e al.), Raven Press, New York, 1990: 1981-2010.
5. THE T.H., SON W.J.: Cytomegalovirus infection after organ transplantation: an update with special emphasis on renal transplantation. *Transplant Int* 1989; 2: 147-164.
6. GAUDIN O., POZZETO B.: Le cytomegalovirus: protocole virologique adapté à la transplantation. *Néphrologie* 1988: 159-162.
7. DU PONT/EUROGENETICS: Diagnostic Kit CMV IgG ELISA e diagnostic Kit CMV IgM ELISA.
8. KIT MASTSORB (ref. n.º 9400)/Mast Diagnostics Limited; Merseyside. UK (imp. por Aviquímica) J.L. 11/89.
9. THE T.H., W. VAN DER BIG: Management and prevention of Cytomegalovirus infection in White cells and platelets in blood transfusion (eds C. Th. Smith Sibinga, P.C. Das, C.P. Engel-friet) Martinus Nijhoff, 1987: 109-113.
10. PETERSON P.K. e outros: Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation, *Medicine*, 1980; vol 59 n.º 4: 283-300.
11. SAMPAIO M.J., NEVES P.L., CORREIA P.A., CORREIA A.M., COSTA A.G., PENA J.R.: Infecção a citomegalovirus no transplante renal, comunicação ao 2.º Congresso português de Nefrologia, Faro, Abril de 1987.
12. PLATCHER B., JOHN G.: Cytomegalovirus diagnostics standard procedures and perspectives. *Biotest Bulletin* 4, 1990: 107-118.
13. METSELAAR H.J., WEIMAR W.: Cytomegalovirus infection and renal transplantation. *J of Antimicrobial Chemotherapy*, 1989; suppl. E: 37-44.
14. RUBIN R.H., RUBIN-TOLKOFF N.E.: The problem of Cytomegalovirus infection in transplantation, em *Progress in Transplantation Vol 1* (ed Peter J. Morris e Nicholas L. Tilney), 1984; Churchill Livinstone capt. 5: 89-114.
15. MEGALOTECT: prod. por Laboratório BIOTEST Pharma GmbH, Alemanha. Representante Farmasan, Lda. — Produtos Farmacêuticos, Lda.
16. GUERIN C., et al.: Ganciclovir therapy of symptomatic Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 1989; 4: 906-910.
17. HARBISON M.A. et al.: Ganciclovir therapy of severe Cytomegalovirus infections in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 1988; vol. 46, n.º 1: 82-88.
18. PRENTICE H.G.: Prophylaxis and treatment of Cytomegalovirus infections in the bone marrow transplant recipient. *J of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 23, suppl E: 23-30.
19. ORNELLE J. et al.: Ganciclovir slows progression of CMV retinitis. *Br. J. Ophthalmol.*, 1989; 72: 525-529.
20. KAHAN B.D.: The impact of Cyclosporine on the practice of renal transplantation, *Transplantation Proceedings*, Vol. XXI, n.º 3, Suppl 1 (June), 1989; 63-69.
21. LEWIS R.M., JOHNSON P.C., GOLDEN D. et al.: The adverse impact of Cytomegalovirus infection on clinical outcome in Cyclosporine-prednisone treated renal allograft recipients, *transplantation*, 1988; 45: 353-359.
22. THOMSON M.H., JEFFRIES D.J.: Ganciclovir therapy in iatrogenically immunosuppressed patients with cytomegalovirus disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1989; 29: suppl. E, 61-70.

Pedido de Separatas:

António Sousa

Rua Damião de Góis, lote 76, 6.º C

Urbanização da Colina do Sol, Alfornel

2700 Amadora