



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NUNO JOSÉ ABRANTES BOTELHO MAIA

***Tempo de Isquémia Fria e a Incidência de Complicações
Infecciosas após o Transplante Renal***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR BELMIRO PARADA
DOUTOR PAULO JORGE DINIS

03/2017

Abstract:

Renal transplantation is the gold standard treatment for end-stage renal disease, but is associated with some complications that might occur during and/or the procedure, as is the case of infections, the main cause of death in the early postoperative period. There are multiple modifiable variables associated with this surgical procedure that influence its prognosis and success. Thus, the main objective of this work was to study the impact of the cold ischemia time of the transplanted organ, one of these variables, on the incidence of post-transplant infections. The correlation between this time of ischemia and the etiology of the infectious episodes was also sought.

A retrospective study was carried out using a pre-existing database made by the Urology and Renal Transplantation service of CHUC, which was supplemented with variables related to the incidence and etiology of the infections that occurred in the postoperative period of these patients. Early infection period was defined up to 30 days after transplantation and late period between 30 days and 6 months.

Of the 534 patients who were studied, 49.8% had one or more infectious episodes up to six months of follow-up. The correlation between the time of cold ischemia and the incidence of infections in the early period ($p = 0,191$) or in the late period ($p = 0.852$) was not significant. Despite this, the value of $p = 0.05$ was obtained for the association between the time of cold ischemia and the appearance of BK virus infection in the late period.

In conclusion, no significant association was found between the time of cold ischemia and the infectious complications that occurred in the postoperative period.

Palavras-chave:

Transplante renal; Infecções; Tempo de Isquémia fria; Pós-operatório; BK vírus

Introdução:

O transplante renal mantém-se como tratamento preferencial para a doença renal crónica terminal há mais de 30 anos (1), sendo um procedimento que permite aos doentes dependentes de diálise usufruir de marcadas melhorias na sua qualidade de vida e sobrevivência (2), pelo que se reveste de uma grande importância e se encontra em contínua evolução. Contudo, a transplantação renal não é um procedimento isento de complicações, das quais se destacam as associadas ao procedimento cirúrgico e à imunossupressão, como é o caso das infeções pós-operatórias que são a principal causa de mortalidade do recetor na fase pós-operatória (3–6) e que ultrapassaram já a rejeição aguda do órgão como principal causa de internamento hospitalar (7).

A maioria das infeções pós transplante ocorre nos primeiros 180 dias após o procedimento, sendo importante a divisão num período precoce (0-30 dias), onde o aparecimento desta complicação está associado à presença de condições pré-existentes ou como consequência do procedimento em si; e num período mais tardio (31-180 dias) onde se manifestam as infeções atribuídas à transmissão pelo dador, as infeções latentes do recetor e as infeções oportunistas. Esta divisão não deve ser encarada como absoluta, mas o seu uso permite-nos otimizar o plano de abordagem do doente com este tipo de complicação (1).

São vários os fatores que predis põem ao aparecimento de infeções e que, consequentemente, influenciam o prognóstico e o sucesso da transplantação renal, podendo ser divididos em dois grupos: aqueles que já estão presentes antes do transplante,

sendo dependentes do recetor ou do dador; ou como resultado de eventos intraoperatórios e/ou de eventos ocorridos no pós-transplante (1). Algumas destas variáveis podem ser modificáveis (8–10). Uma delas é o tempo de isquémia fria (11), definido como o tempo durante o qual o enxerto, após colheita do dador, é colocado em hipotermia até ao momento da sua reperfusão no recetor, tendo já sido associado o aumento de incidência de função tardia do enxerto após o procedimento cirúrgico com um aumento deste tempo de isquémia (9). Contudo, são poucas as publicações que estudaram esta variável como interveniente direto na incidência e etiologia das infeções que ocorrem nos recetores de um transplante renal, tendo sido sempre mais valorizada a lesão de reperfusão do órgão como consequência do tempo de isquémia ao qual este é submetido (11,12).

Assim, considerando a importância da transplantação renal para os doentes e, de um modo geral, para a população portuguesa, torna-se crucial a sua otimização, tendo este trabalho retrospectivo como principal objetivo estudar o impacto do tempo de isquémia fria do órgão transplantado na incidência de infeções pós transplante. Foi também procurada a correlação entre este tempo de isquémia com a etiologia dos episódios infecciosos, sendo este um objetivo secundário.

Materiais e Métodos:

Este trabalho consistiu num estudo retrospectivo, com recurso a uma base de dados prospetiva pré-existente e elaborada pelo Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC, tendo sido adaptada para o estudo em questão. Deste modo, foram acrescentadas variáveis relativas à incidência e à etiologia das infeções no período pós-operatório, tendo sido essa informação recolhida com recurso ao programa informático de Patologia Clínica do CHUC. Foram considerados, de entre os doentes com infeções, aqueles que

apresentavam um estudo microbiológico positivo e excluídos os que, apesar de apresentarem uma investigação microbiológica positiva, esta ser suspeita de ter ocorrido por provável contaminação. As infeções foram divididas num período precoce (ocorridas até 30 dias pós-transplante) e num período tardio (ocorridas entre 31 a 180 dias pós-transplante).

Assim, reuniram-se informações e dados clínicos referentes aos transplantes realizado por este serviço entre o dia 1 de Dezembro de 2011 e 1 de Fevereiro de 2016, perfazendo um total de 534 doentes. A técnica cirúrgica usada foi a técnica padrão para a transplantação renal e a imunossupressão utilizada para indução e manutenção respeitando os protocolos internacionais. Todas as boas práticas éticas e deontológicas, bem como a proteção dos dados pessoais dos doentes, foram asseguradas.

Toda a análise estatística foi feita com recurso ao programa SPSS (versão 23, SPSS Inc., Chicago, USA) tendo sido usados os testes Mann-Whitney (para comparar variáveis contínuas) e qui-quadrado (para comparar variáveis categóricas), devido à distribuição não normal das variáveis. Esta distribuição de normalidade dos dados foi calculada com recurso ao teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram apresentados utilizando frequências absolutas e percentuais e médias e desvios-padrão. Para todos os testes, o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados:

Do total de 534 transplantes realizados, 508 foram de dadores cadáveres e 26 de dadores vivos. Em 23 dos recetores, tratava-se de um segundo transplante renal e em dois de um terceiro. Em 11 dos doentes, além do transplante renal, foi também realizada transplantação hepática e em sete foi realizado transplante cardíaco.

74,3% das colheitas de órgãos foram multiorgânicas; 21,5% foram colheitas renais; 3% foram colheitas de rim e de coração e 1,1% foram colheitas de rim e pulmão. O tempo médio das cirurgias foi de 2 horas e 4 minutos, com um desvio padrão de 41 minutos. O tempo médio de isquemia fria foi de 18 horas, com um desvio padrão de 5 horas.

No pós-operatório, a diurese foi imediata em 84,6% dos doentes e tardia em 13,5%. O rim mostrou-se não funcional em 1,9 % dos casos e em 4,9 % dos transplantes ocorreu perda do enxerto.

<i>Tabela 1: Imunossupressão dos doentes. Valores representam N e %.</i>	
Micofenolato Mofetil + Tacrolimus + Basiliximab	329 (61,8)
Micofenolato Mofetil + Tacrolimus + Timoglobulina	82 (15,4)
Everolimus + Tacrolimus + Basiliximab	62 (11,5)
Micofenolato Mofetil + Ciclosporina A + Basiliximab	47 (8,7)
Micofenolato Mofetil + Ciclosporina A + Timoglobulina	14 (2,6)

A imunossupressão inicial e de manutenção usada variou entre os doentes estando representada na tabela 1. Nas tabelas 2 e 3 são apresentadas, respectivamente, as características dos receptores e dos doadores que foram utilizados neste estudo.

Tabela 2: Características dos receptores. Valores representam N e %.

<u>Sexo</u> , n (%)	
Masculino	367 (68,7)
Feminino	167 (31,3)
<u>Idade em anos</u> , média (DP)	49,87 (12,4)
<u>Peso em kg</u> , média (DP)	70,83 (13,21)
<u>Raça</u> , n (%)	
Caucasiana	518 (97)
Negra	16 (3)
<u>Etiologia da DRC</u> , n (%)	
Doença glomerular	130 (24,3)
Doença Túbulo-intersticial	126 (23,6)
Doença Quística Congénita	1 (0,2)
Doença Sistémica	103 (19,3)
Aneurisma da Artéria renal	1 (0,2)
Indeterminada	173 (32,4)
<u>Tipo de diálise</u> , n (%)	
Prótese ou FAV	393 (73,6)
CVC	48 (9)
DPAC	82 (15,4)
Preemptive dialysis	11 (2,1)
<u>Tempo de diálise</u> , n (%)	
0-1 Ano	25 (4,7)
2-5 Anos	352 (65,9)
6-10 Anos	147 (27,5)
>10 Anos	10 (1,9)

Tabela 3: Características dos dadores. Valores representam N e %.

<u>Sexo</u> , n (%)	
Masculino	302 (56,6)
Feminino	232 (43,4)
<u>Idade em anos</u> , média (DP)	51,51 (13,38)
<u>Peso em kg</u> , média (DP)	73,56 (14,02)
<u>Causa da Morte</u> , n (%)	
AVC hemorrágico	259 (48,5)
AVC isquémico	54 (10,1)
TCE	127 (23,8)
Anóxia cerebral	46 (8,6)
Neoplasia	2 (0,4)
Outra	18 (3,4)
HIC	2 (0,4)
<u>Dador Vivo</u> , n (%)	26 (4,9)
<u>Tempo de ventilação em horas</u> , média (DP)	56,23 (61,75)
<u>Creatinina em ml/min</u> , média (DP)	0,84 (0,31)

Quanto aos episódios infecciosos pós-transplante que ocorreram nos 534 recetores, estes afetaram 12,2% dos transplantados durante o período precoce e 17,4% dos transplantados durante o período tardio. Em 20,2% dos doentes ocorreram infecções tanto no período precoce como no tardio. No total, 49,8% dos recetores tiveram episódios infecciosos até 6 meses após transplante.

Foi recolhida informação referente a 530 amostras biológicas positivas após cultura e interpretação microbiológica, que foram adquiridas de diferentes focos potenciais de infeção, durante os primeiros seis meses de seguimento do doente. Na tabela 4 encontra-se, detalhadamente, esta informação.

<i>Tabela 4: Prevalência das amostras microbiológicas positivas durante o período precoce e período tardio, respetivamente, e consoante local de recolha. Valores representam N e %.</i>		
Urocultura	104 (19,5%)	157 (29,4%)
Hemocultura	50 (9,4%)	76 (14,2%)
Cultura de ponta de Cateter Venoso Central	20 (3,7%)	9 (1,7%)
Exsudato de Ferida Operatória	58 (10,9%)	21 (3,9%)
Coprocultura	7 (1,3%)	2 (0,4%)
Expectoração; Lavagem Broncoalveolar; Aspirado Brônquico	9 (1,7%)	11 (2,1%)
Líquido Pleural	3 (0,6%)	3 (0,6%)

O escalonamento dos dias de internamento hospitalar dos doentes encontra-se na tabela 5.

<i>Tabela 5: Dias de internamento dos doentes transplantados. Valores representam N e %.</i>		
0-10 dias	277	51,9
11-20 dias	137	25,7
21-30 dias	65	12,2
31-40 dias	27	5,1
41-50 dias	14	2,6
>50 dias	14	2,6

Foi estudada a existência de associação entre o aparecimento ou não de infeções nos períodos precoce e tardio, separadamente, com as diversas variáveis clínicas: tipo de dador (dador cadáver ou dador vivo); realização concomitante de outro transplante além do renal (hepático ou cardíaco); sexo, raça, idade, peso, tipo de imunossupressão, diurese (imediate ou tardia) e tempo de diálise do recetor; idade, sexo, causa de morte e tempo de ventilação do dador; tempo de duração da cirurgia; tempo de isquémia fria do rim; nº de artérias usadas na anastomose renal; duração do internamento.

Deste modo, para as infeções no período precoce, verificou-se associação com:

- causa de morte do dador ($p=0,033$);
- tempo mais prolongado de cirurgia ($p=0,029$), com um Odds Ratio de 2,4 para duração da cirurgia superior a 3 horas;
- realização concomitante de outros transplantes além do renal ($p=0,033$);

- um maior número de dias de internamento ($p < 0,001$);
- peso do recetor mais elevado ($p = 0,015$);
- maior tempo de ventilação do dador ($p = 0,038$).

Quanto às associações existentes com o aparecimento de eventos infecciosos no período tardio apenas existiu para um maior número de dias de internamento ($p < 0,001$) e para uma idade do recetor mais elevada ($p = 0,031$).

Uma vez que um maior tempo de internamento está associado a uma maior incidência de infecções, o tempo médio de internamento nos doentes infectados foi 2 vezes superior ao tempo médio de internamento nos doentes não infectados (23,6 dias contra 12,1 dias).

Foram também quantificados os agentes infecciosos responsáveis pelos eventos durante os períodos precoce e tardio. No gráfico 1 e 2 encontram-se, respectivamente e em valores percentuais, a incidência de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecali*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii* nos períodos precoce e tardio. Nos gráficos estão apresentados estes microorganismos pois são as etiologias mais comuns destes eventos infecciosos, estando os restantes microorganismos bacterianos menos prevalentes enumerados na tabela 6.

Gráfico 1: Infecções Precoces. Valores em %

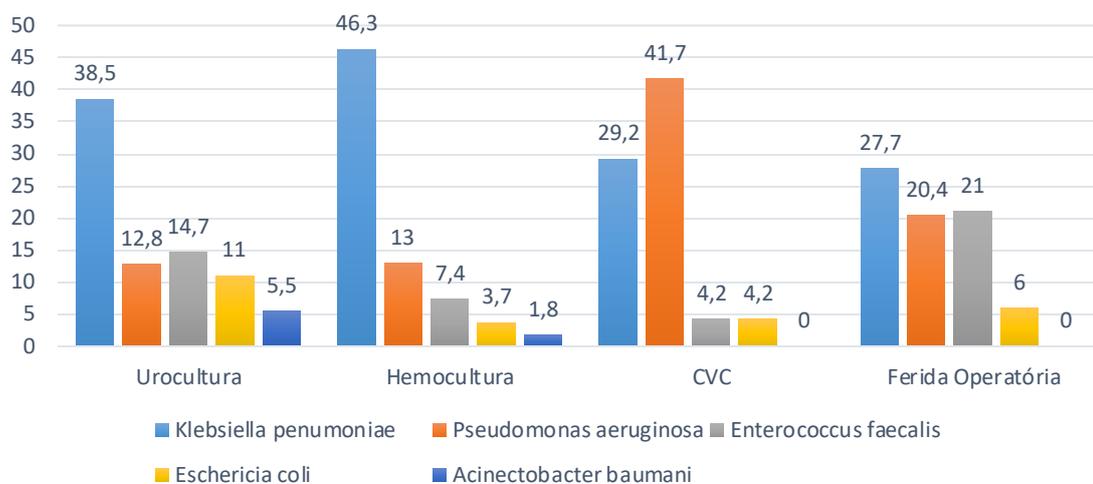
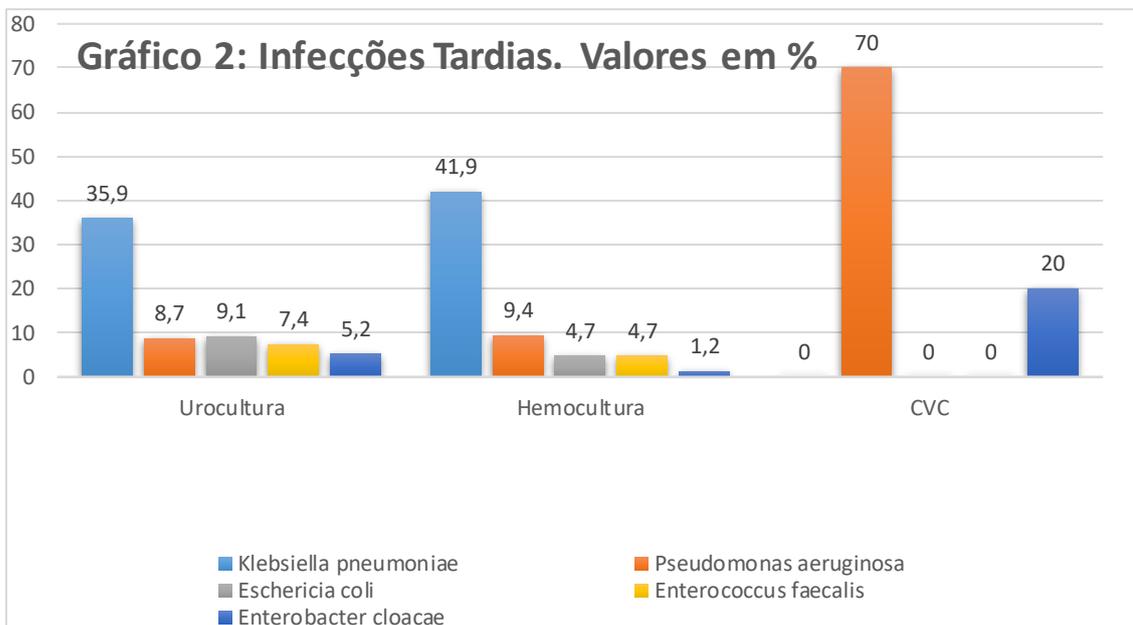


Gráfico 2: Infecções Tardias. Valores em %



<i>Tabela 6: Bactérias presentes em infecções precoces e tardias no pós-operatório</i>	
Família <i>Enterobacteriaceae</i>	<p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p><i>Serratia rubidae</i></p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p>
Família <i>Staphylococcaceae</i>	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Staphylococcus hominis</i></p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i></p> <p><i>Staphylococcus haemolyticus</i></p>
Família <i>Streptococcaceae</i>	<p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Enterococcus casseliflavus</i></p>
	<i>Propionibacterium acnes</i>
	<i>Haemophilus influenza</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Quanto às coproculturas positivas o microorganismo etiológico foi sempre o *Clostridium difficile*.

Relativamente às infecções virais, existem registos do BK vírus (BKV) e do Citomegalovírus (CMV) que, durante o período tardio, ocorreram em 32,3% e 11,4% das infecções, respetivamente, não tendo sido detetados durante a fase precoce.

Nas infecções fúngicas, registou-se o aparecimento de *Candida spp* - *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* - em 1,8% da uroculturas positivas no período precoce, em 1,3% das uroculturas positivas no período tardio e em 1,2% das hemoculturas positivas no período

tardio. Registou-se o patógeno *Aspergillus flavus* em 2 culturas de expetoração durante o período tardio.

Apesar de não se ter encontrado associação entre o tempo de isquémia fria com a incidência de infecções no período precoce (p=0,191) e no período tardio (p=0,852), foi procurada associação entre este mesmo tempo e os principais patógenos infecciosos (tabela

7), uma vez que o aparecimento de determinado agente infeccioso por si só pode ser consequência de um tempo de isquémia fria mais prolongado. De notar o valor de $p=0.050$ para o BK vírus (18,4 horas de tempo médio de isquémia fria nos transplantados com infeção contra 16,8h nos transplantados sem infeção).

<i>Tabela 7: Valor p da associação entre tempo de isquémia fria e o aparecimento de infeção no período precoce e tardio, respetivamente.</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,362	0,230
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,399	0,147
<i>Eschericia coli</i>	0,710	0,499
CMV	-	0,109
BKV	-	0,050

Por último, relacionou-se a perda de enxerto com o aparecimento de eventos infecciosos, que ocorreu no dobro das situações para recetores com infeções (perda de enxerto de 8,8% em doentes infetados contra 3,4% para doentes não infetados; $p=0,017$).

Discussão:

Neste trabalho são vários os fatores de risco identificados que estão relacionados com o aparecimento de infeções no período pós-operatório indo, assim, ao encontro de informação existente em diversos outros estudos já publicados e que tinham como objetivo definir os fatores predisponentes para o aparecimento destes episódios infecciosos.

Relativamente ao tempo de cirurgia, concluímos que um maior tempo cirúrgico é um fator de risco para o aparecimento de infeção no pós-transplante. É também predisponente para o aparecimento de um maior número médio de episódios infecciosos por doente uma vez que, sendo este um procedimento invasivo, consoante o seu tempo de duração irá sujeitar

o doente a maior stress cirúrgico, lesão tecidual direta e irá levar a alterações hemodinâmicas e hidroelectrolíticas (13), sendo estas agressões proporcionais ao tempo cirúrgico e um possível foco de microrganismos responsáveis por episódios infecciosos a curto e longo prazo.

Igualmente, a realização concomitante de outros transplantes é fator de risco para o aparecimento de infeções bem como para a localização das mesmas (13). Várias são as explicações para esta correlação uma vez que a transplantação multiorgânica é responsável por uma cirurgia mais agressiva com maior tempo cirúrgico e pelo facto de, após este procedimento, o doente ficar em ambiente hospitalar durante maior período de tempo, estando estes componentes associados a uma maior taxa de infeções.

Foi constatado que em cerca de 50% dos transplantados renais houve desenvolvimento de uma complicação infecciosa no pós-operatório, reforçando a elevada prevalência desta complicação que é causa de aumento da taxa de mortalidade e que está associada a falência de enxerto, como será discutido mais à frente. As infeções do trato urinário (ITUs) prevaleceram sobre as restantes localizações infecciosas (as uroculturas positivas foram responsáveis por 19,5% das infeções precoces e 29,4% das infeções tardias). A principal complicação infecciosa em doentes sujeitos a transplante renal localiza-se nas vias urinárias, complicação esta que é favorecida por várias considerações anatómicas como a disrupção do trato urinário durante a cirurgia, a presença de cateteres urinários nas primeiras semanas pós-transplante e a pré-existência de anormalidades no trato urinário (13–16).

Foi também constatado que a duração do internamento foi maior nos doentes que apresentaram complicações infecciosas. Podemos interpretar isto de duas formas: pelo facto de a ocorrência de infeção ditar um internamento mais prolongado para que possa ocorrer a sua resolução efetiva antes da alta hospitalar; ou por um tempo maior de

internamento possibilitar o aparecimento de infeções, muitas das vezes associadas aos cuidados de saúde e que têm um pior prognóstico, uma vez que os microrganismos envolvidos são mais resistente ao tratamento e pelo facto desta população de doentes apresentar um sistema imune deprimido (14). Apesar de não ter sido explorado neste trabalho, vários outros publicados apontam o cateterismo vesical e o cateterismo venoso central prolongado como potenciais causas destas infeções associadas aos cuidados de saúde, sendo maior o risco quanto maior for o tempo de permanência destes “objetos estranhos” no doente transplantado (17). Relativamente ao cateter duplo J não foi feita qualquer referência.

Um maior peso do recetor foi tido como fator de risco para a ocorrência de complicações infecciosas e pode ser explicado pelo facto de um maior IMC do recetor estar correlacionado com uma maior prevalência de infeções da ferida operatória. “O mecanismo responsável por este aumento de risco é desconhecido, mas deverá incluir desregulação imune dependente da obesidade e problemas farmacológicos relativos à posologia e dose inadequada de antibióticos”(18). Neste trabalho, esta variável apenas foi observada como predisponente para infeções durante o período precoce, o que pode ser explicado pelo facto deste tipo de infeções predominar neste período precoce pós-cirúrgico, apenas ultrapassada pelas ITUs.

Também se concluiu que a idade é fator de risco para o aparecimento de infeções, sendo mais prevalentes em recetores de idade mais avançada. Apesar de só ter sido encontrada correlação significativa para infeções tardias, a variável idade deveria afetar de igual modo o período precoce como o tardio (19), não se encontrando qualquer explicação para o resultado obtido neste trabalho.

Foi visto que os doentes que tiveram infeções apresentaram uma taxa significativamente superior de perda do enxerto (8,8% contra 3,4%). Como explicação, as ITUs são

responsáveis por causar rejeição crônica do órgão transplantado uma vez que o agente infeccioso causa lesão direta do rim e estimula a produção de citocinas inflamatórias pelo sistema imune em resposta à infecção, que por sua vez agredem e levam à perda do enxerto (20); por outro lado a rejeição aguda do órgão é fator de risco para ITUs pois o tratamento de rejeição aguda implica uma supressão do sistema imune mais intensa (21). Dentro das ITUs, diversos mecanismos propostos ligam as infecções virais com a disfunção e/ou rejeição do enxerto, estando o BKV incluído neste grupo (22).

No espectro oposto, não foi encontrada correlação significativa entre: incidência de infecções e o gênero dos recetores, apesar de em vários trabalhos se ter identificado o sexo feminino como fator de risco para o aparecimento de ITUs (23); o aparecimento de infecções e o tipo de dador, estando identificado em vários trabalhos como sendo de maior risco para o aparecimento de infecções pós-transplante o transplante com dadores cadáveres quando comparados com dadores vivos (10).

Também na mesma vertente e, apesar de neste estudo não ter sido encontrada correlação significativa entre o tempo de isquemia fria e o aparecimento de infecções, está descrito que um “incremento de 30 minutos no tempo de isquemia fria do enxerto obtido de doador falecido apresentou associação significativa e independente com o risco de desenvolvimento de episódios infecciosos (OR 1,02, IC 1,02-1,03)” (10).

O maior tempo de isquemia fria não se relacionou com o surgimento de infecções, quer precoces quer tardias, dos principais patógenos infecciosos. Porém, para o BKV no período tardio o valor de $p=0,05$ mostrou-se quase significativo, reforçando a importância deste vírus nos doentes transplantados renais, onde o seu aparecimento está relacionado com a rejeição do enxerto e disfunção do sistema imune inerente à transplantação renal, sobretudo em períodos de tratamento de rejeição orgânica, onde o compromisso ainda maior do sistema imune potencia um ambiente permissivo para a emergência do BKV

(24). Por sua vez, esta rejeição orgânica está também associada ao tempo de isquémia fria, “uma vez que um maior tempo de isquémia fria está associado a uma produção aumentada de interferon gama e sobreexpressão de genes MHC de classe II no enxerto” que podem ser responsáveis por potenciar rejeição (24), podendo, desta forma, este mecanismo explicar o valor de p quase significativo para a associação entre o tempo de isquémia fria e o aparecimento de infeção por BKV durante o período tardio.

Quanto á etiologia das infeções, como já foi referido, as ITUs são a principal causa nos transplantados renais. Neste estudo, chegou-se à conclusão de que nas uroculturas positivas os microrganismo mais frequentes foram bactérias gram-negativas - *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* – estando esta informação de acordo com diversos estudos já publicados (19,23,25). Quanto às infeções fúngicas, foram isolados *Candida spp.* e *Aspergillus flavus* que se mostram os principais patógenos deste reino nos recetores de transplante renal (26). BKV e CMV apresentaram-se importantes na infeção tardia, estando provado que estes vírus são complicações perigosas e que, em parte, aparecem no recetor devido ao uso de imunossupressão quando já estão latentes no órgão que foi transplantado, na sequência de infeção prévia pelo dador.

Quanto às infeções da ferida operatória, dever-se-á ter em conta a primeira guideline global para a prevenção de infeções da ferida cirúrgica que foi publicada em Novembro de 2016, a qual destaca o uso de “antibioterapia profilática 120 minutos antes da incisão, tendo em conta a semivida do antibiótico” e “o uso de mecanismos de aquecimento do doente durante a cirurgia e na sala de operação de modo a reduzir a incidência de infeções da ferida cirúrgica” (27).

De forma introspetiva, como limitação deste trabalho, teve-se em conta que a informação recolhida relativamente ao aparecimento de infeções no período pós-operatório foi retirado do programa informático de Patologia Clínica do CHUC. Com isto, é possível

que tenham ocorridos episódios infecciosos que não foram relatados neste trabalho por não estarem inseridos nesse programa informático, sendo diversas as explicações para isto, como o facto de o recetor renal ter recorrido a um hospital diferente do CHUC aquando da ocorrência de uma complicação infecciosa.

Podemos então concluir, e indo ao encontro ao principal objetivo deste estudo, que não existe correlação entre o tempo de isquémia fria do órgão transplantado com o aparecimento de infeções no período pós-operatório. Contudo, não nos podemos esquecer que um maior tempo de isquémia é sinónimo de maior lesão de isquémia e reperfusão (11) e por isso deve-se sempre tentar que o órgão a transplantar seja sujeito ao menor tempo de isquémia possível, uma vez que terá forte impacto no *outcome* deste tratamento.

Assim, seria de grande importância a realização de outros estudos que se focassem no mesmo objetivo que aqui foi proposto, de forma a que a variável tempo de isquémia fria seja estudada mais exaustivamente, com especial atenção para a procura de alguma associação com as etiologias microbiológicas das infeções que se dão no pós-operatório, nomeadamente por BKV.

Agradecimentos:

Em primeiro lugar, queria agradecer ao Doutor Paulo Jorge, meu co-orientador, pela ajuda com a escolha do tema e por todo o acompanhamento e apoio prestado ao longo da realização deste trabalho, tendo sido um grande incentivo para um maior aprofundamento do meu interesse e conhecimento na área de Urologia e Transplantação Renal.

Agradeço também ao Professor Doutor Belmiro Parada, meu orientador, por toda a ajuda prestada na elaboração da tese e por tornar possível a realização da mesma.

Agradeço ao Professor Miguel Patrício pela ajuda com a análise estatística deste trabalho.

Por fim, agradeço aos meus pais e irmão pela motivação e acompanhamento diário que sempre me prestaram, tornando tudo isto possível.

Referências bibliográficas:

1. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(SUPPL.4):3–8.
2. Fung A, Zhao H, Yang B, Lian Q, Ma D. Ischaemic and inflammatory injury in renal graft from brain death donation: an update review. *J Anesth.* 2016;30(2):307–16.
3. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2000;6(1):54–61.
4. Rodriguez C, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Yanez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation.* 2006;81(3):384–91.
5. Husain S, Chan KM, Palmer SM, Hadjiliadis D, Humar A, McCurry KR, et al. Bacteremia in lung transplant recipients in the current era. *Am J Transplant.* 2006;6(12):3000–7.
6. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, De La Cámara R, Jarque I, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: Results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2579–86.

7. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-Transplant Infections Now Exceed Acute Rejection as Cause for Hospitalization: A Report of the NAPRTCS. *Am J Transplant.* 2004;4(3):384–9.
8. Zukowski M, Bohatyrewicz R, Biernawska J, Koffis K, Zegan M, Knap R, et al. Risk Factors for Septic Complications in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3043–5.
9. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ecd transplant recipients: A paired kidney analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(12):2647–56.
10. Sousa SR de, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J Bras Nefrol.* 2010;(11):77–84.
11. Requião-Moura LR, Durão Junior MDS, Matos ACC De, Pacheco-Silva A. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):129–35.
12. Mahboub P, Ottens P, Seelen M, Hart NT, Van Goor H, Ploeg R, et al. Gradual rewarming with gradual increase in pressure during machine perfusion after cold static preservation reduces kidney ischemia reperfusion injury. *PLoS One.* 2015;10(12):1–12.
13. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence.* 2016;7(3):329–40.
14. Ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. Infections in renal transplant patients: Risk factors and infectious agents. *Transplant Proc.* 2013;45(3):944–8.

15. Ferraresso M, Berardinelli L. Nosocomial infection in kidney transplant recipients: A retrospective analysis of a single-center experience. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2495–6.
16. Oguz Y, Bulucu F, Oktenli C, Doganci L, Vural A. Infectious complications in 135 Turkish renal transplant patients. *Cent Eur J Public Health.* 2002;10(4):153–6.
17. Maraha B, Bonten H, van Hooff H, Fiolet H, Buiting AG, Stobberingh EE. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(11):619–25.
18. Harris AD, Fleming B, Bromberg JS, Rock P, Nkonge G, Emerick M, et al. Surgical Site Infection after Renal Transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(4):417–423 7p.
19. Gondos AS, Al-Moyed KA, Al-Robasi ABA, Al-Shamahy HA, Alyousefi NA. Urinary tract infection among renal transplant recipients in Yemen. *PLoS One.* 2015;10(12):1–10.
20. Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol.* 1998;159(6):1826–9.
21. Wu X, Dong Y, Liu Y, Li Y, Sun Y, Wang J, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):1261–8.
22. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ

- Transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15(12):3024–40.
23. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2006;63(2):117–23.
 24. Pai D, Mann DM, Malik A, Hoover DR, Fyfe B, Mann RA. Risk Factors for the Development of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2015;47(8):2465–9.
 25. Silva C, Afonso N, Macário F, Alves R, Mota A. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2013;45(3):1092–5.
 26. Santos T, Aguiar B, Santos L, Romaozinho C, Tome R, Macario F, et al. Invasive fungal infections after kidney transplantation: A single-center experience. *Transplant Proc.* 2015;47(4):971–5.
 27. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;3099(16):1–16.