

# Máquina de perfusão *versus* armazenamento estático na preservação renal de doadores com morte encefálica: revisão sistemática e metanálise.

## *Machine perfusion versus cold storage in renal preservation of deceased donors with brain death: systematic review and meta-analysis.*

RICARDO RIBAS DE ALMEIDA LEITE, TCBC-RJ<sup>1</sup>; ALBERTO SCHANAIDER, TCBC-RJ<sup>2</sup>; ELIANA ROSA DA-FONSECA<sup>3</sup>; VINICIUS LAYTER XAVIER<sup>4</sup>; LUIZ CARLOS DUARTE DE-MIRANDA, ACBC-RJ<sup>2</sup>

### R E S U M O

Com a utilização crescente da máquina de perfusão no transplante renal, tem sido constatado que a isquemia dinâmica correlaciona-se à melhora da preservação orgânica. Nesse contexto, realizamos uma revisão sistemática que procurou avaliar a eficácia do uso de máquina de perfusão portátil (LifePort Kidney Transporter Machine®), utilizada no Brasil, comparada ao armazenamento estático, no que tange à função retardada do transplante renal de doadores com morte encefálica. Foi efetuada pesquisa bibliográfica, nas bases LILACS, MEDLINE via PubMed, Scopus, Clarivate Analytics, Cochrane Library, Embase, SciELO, além de busca manual no Google acadêmico. A revisão sistemática, finalizada em abril 2017, foi constituída somente por ensaios clínicos randomizados. Para metanálise, foram avaliadas Razão de Risco e Razão de Chance. Foram identificados 86 documentos e selecionados, ao final, dois artigos com critérios de elegibilidade para metanálise, de grupos europeus e brasileiros. Nestes, 374 rins foram alocados para a máquina de perfusão, e igual número para o armazenamento estático. A função retardada do enxerto foi constatada em 84 e 110 pacientes, respectivamente. Na metanálise, foram obtidas uma Razão de Risco de 0,7568 ( $p=0,0151$ ) e uma Razão de Chance de 0,6665 ( $p=0,0225$ ), ambas com intervalo de confiança de 95%. A máquina de perfusão reduziu a incidência de função retardada do enxerto de doadores com morte encefálica.

**Descritores:** Transplante de Rim. Fluxo Pulsátil. Isquemia Fria. Função Retardada do Enxerto. Morte Encefálica.

### INTRODUÇÃO

Desde 1902, quando o cirurgião europeu Emerich Ulmann decidiu retirar um rim de um cão sadio e implantar na região cervical de outro, resultando na eliminação de urina, o transplante renal se encontra em constante evolução nos seus diversos aspectos: cirúrgicos (doadores, vias de acesso, técnicas), clínicos (imunossupressores, marcadores infecciosos, histopatológicos) e quanto à preservação do órgão (armazenamento estático e máquina de perfusão). O transplante de órgãos sólidos, outrora um procedimento experimental com chances remotas de sucesso, converteu-se no padrão ouro do tratamento da doença renal crônica<sup>1</sup>.

A importância da preservação de órgãos após a retirada tornou-se evidente assim que os cirurgiões se depararam com o desafio de armazená-los e transportá-los do doador para o receptor<sup>2</sup>. Calne *et al.*, em um dos primeiros artigos sobre isquemia fria para preservação renal, afirmaram que os danos da isquemia renal são de extrema importância para aqueles interessados no transplante renal com doador falecido e, provavelmente, são responsáveis por mais falhas do que as reações imunológicas<sup>3</sup>. Todos os órgãos transplantados são susceptíveis ao dano isquêmico. Além disso, após o implante, o rim é submetido à reperfusão, que, por sua vez, causa danos celulares adicionais associados aos da isquemia.

1 - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Departamento de Cirurgia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
2 - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Cirurgia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 3 - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Biblioteca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 4 - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Matemática e Estatística, Departamento de Estatística, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Nesse contexto, o chamado processo de isquemia-reperfusão, vinculado ao estresse oxidativo, parece ter um papel basilar no desfecho clínico do enxerto renal<sup>4</sup>.

A fila de espera para o transplante renal no Brasil supera 20.000 pacientes. Trata-se, desse modo, do órgão com a maior demanda no país, de acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos<sup>5</sup>. Para suprir essa demanda crescente, houve um aumento substancial de doadores em condições limítrofes, ou seja, doadores falecidos cujos rins comportam risco maior de piores desfechos clínicos. Nesses doadores denominados doadores de critério expandido, a preservação do órgão durante a isquemia assumiu grande importância<sup>6</sup>. A definição mais aceita de critério expandido em doadores renais inclui pacientes com mais de 60 anos de idade ou entre 50-59 anos de idade, abrangendo dois dos seguintes parâmetros: hipertensão arterial sistêmica, história de acidente vascular encefálico ou creatinina com valor final >1,5mg/dl. Outro conceito fundamental, no âmbito da especialidade, a função retardada do enxerto renal (DGF) consiste na necessidade de o paciente realizar diálise na primeira semana após o transplante, em face de uma recuperação lenta da função e que resulta em uma menor sobrevivência do rim transplantado<sup>7</sup>.

Nos anos 1960, Belzer *et al.*<sup>8</sup> refinaram o processo de armazenamento estático (CS) do órgão e desenvolveram um dispositivo para isquemia dinâmica, idealizado, inicialmente por Charles Lindber, de modo a minimizar os danos isquêmicos e melhorar o desfecho clínico dos pacientes transplantados. Assim, sua primeira utilização bem sucedida em um transplante renal aconteceu em 1968, após 17 horas de isquemia do órgão. Na máquina de perfusão (MP), após uma perfusão inicial para retirar o sangue do órgão, o rim é acoplado a um aparelho que mantém uma perfusão pulsátil contínua através da trama arterial do órgão e mantém a temperatura entre 1°C e 10°C<sup>9</sup>.

Essa tecnologia foi implantada em nosso país há cerca de cinco anos, e a falta de uma diretriz nacional de consenso para a utilização da mesma no transplante renal motivou, por oportuno, a realização de uma revisão minuciosa da literatura, com busca de evidências científicas mais atuais e consistentes.

## **MÉTODOS**

O presente estudo consistiu em uma revisão sistemática com metanálise sobre o uso da MP comparada ao CS, com o enfoque direcionado ao desfecho clínico primário de DGF, nos pacientes transplantados renais. A pesquisa bibliográfica visou a identificar ensaios clínicos randomizados e submetê-los aos critérios de qualidade e validade estabelecidos na literatura científica, analisando-os estatisticamente, por fim, quanto ao desfecho clínico de DGF.

Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: estudos do tipo ensaio clínico randomizado (RCT) e artigos sobre transplante renal de doador com morte encefálica. Quanto aos critérios de exclusão, foram estabelecidos os seguintes parâmetros: estudos que não constituíssem apenas RCT; modelos animais; estudos que incluíssem apenas doadores com morte circulatória; estudos que não utilizassem a *LifePort Kidney Transporter Machine*®; estudos isolados de custo efetividade; transplantes de múltiplos órgãos.

### **Revisão Sistemática**

A revisão sistemática foi precedida pela estratégia denominada pelo acrônimo PICO (Paciente/Problema, Intervenção, Comparação, Desfecho/*Outcome*)<sup>10</sup>, objetivando a construção da pergunta da pesquisa, com a seguinte configuração: Paciente/Problema (P) a ser estudado: Transplante e captação de rins; Intervenção (I): Máquina de perfusão; Comparação (C): Isquemia estática com isquemia dinâmica; e Desfecho/*Outcome* (O):

Identificar benefício clínico na DGF dos pacientes transplantados. Considerou-se como pergunta da pesquisa: "qual a eficácia da máquina de perfusão para a função retardada do enxerto renal do paciente transplantado renal comparada à do armazenamento estático?"

A busca foi finalizada em abril de 2017, em bases de dados relevantes para área de Saúde e descritas a seguir: MEDLINE, consultada via PUBMED; Scopus (Elsevier) e *Web of Science* (atual Clarivate Analytics), por meio do Portal de Periódicos da CAPES. Foram, ainda, acrescentadas à busca a Cochrane Library (Wiley) e a Embase (Elsevier), a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e a base de dados LILACS, do portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Também foram efetuadas pesquisas no Banco de Teses da CAPES e busca manual no sítio Google acadêmico.

Os termos da busca foram identificados e mapeados nos vocabulários controlados: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), considerando os termos padronizados e seus sinônimos (entry terms), conforme descrito na tabela 1.

O ensaio clínico randomizado foi o tipo de estudo nomeado para a investigação. Para sua recuperação, foram utilizados os termos: "clinical trial" OR "random" OR "random allocation". Para os relacionamentos de termos, utilizaram-se as aspas (""). Para os termos compostos e os operadores matemáticos, OR. Para agrupamento/soma dos sinônimos, AND. Para interseção dos termos, elementos do PICO; o NOT, por sua vez, foi utilizado para exclusão dos termos "cardiac death", por se tratar de técnica não autorizada no Brasil, OR "circulatory death". As estratégias de busca realizadas nos portais e bases de dados científicos constam da tabela 2.

**Tabela 1.** Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e termos MeSH utilizados na pesquisa bibliográfica.

	Descritores/Sinônimo	Mesh terms/Entry terms
Paciente	"Transplante de Rim" OR "Enxerto de Rim" OR "Transplante Renal" OR "Transplantação de Rim" OR "Transplantação Renal"	"Kidney Transplantation" OR "Renal Transplantation" OR "Renal Transplantations" OR "Transplantations Renal" OR "Transplantation Renal" OR "Grafting, Kidney" OR "Kidney Grafting" OR "Transplantation Kidney" OR "Kidney Transplantations" OR "Transplantations Kidney".
Intervenção	"Maquina de perfusão" "Fluxo Pulsátil" OR "Perfusão Pulsátil"	"kidney perfusion" OR "machine perfusion in kidney" OR "Machine Perfusion" OR "Renal perfusion" OR "perfusion machines". "Pulsatile Flow" OR "Pulsatile Flow" OR "Flow Pulsatile" OR "Flows Pulsatile" OR "Pulsatile Flows" OR "Flow Pulsating" OR "Flows Pulsating" OR "Pulsating Flow" OR "Pulsating Flows" OR "Perfusion Pulsatile" OR "Perfusions Pulsatile" OR "Pulsatile Perfusion" OR "Pulsatile Perfusions" OR "Static Storage".
Comparação	"Isquemia Fria" OR "Isquemia Induzida por Frio"	"Cold Ischemia" OR "Ischemia Cold" OR "Cold Ischemia Time" OR "Cold Ischemia Times" OR "Time Cold Ischemia" OR "Cold Ischemic Time".
Desfecho (Outcomes)	"Função Retardada do Enxerto"	"Delayed Graft Function" OR "Graft Function, Delayed".

**Tabela 2.** Estratégias de pesquisa em bancos de dados científicos.

Databases	Search strategies
PubMed	(((("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("Kidney Transplantation"[Title/Abstract] OR "Renal Transplantation"[Title/Abstract] OR "Renal Transplantations"[Title/Abstract] OR "Transplantation Renal"[Title/Abstract] OR "Kidney Grafting"[Title/Abstract] OR "Transplantation Kidney"[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantations"[Title/Abstract] OR "Transplantations Kidney"[Title/Abstract])) AND (("pulsatile flow"[MeSH Terms] OR ("Pulsatile Flow"[Title/Abstract] OR "Pulsatile Flow"[Title/Abstract] OR "Flow Pulsatile"[Title/Abstract] OR "Pulsatile Flows"[Title/Abstract] OR "Pulsating Flow"[Title/Abstract] OR "Pulsating Flows"[Title/Abstract] OR "Perfusion Pulsatile"[Title/Abstract] OR "Pulsatile Perfusion"[Title/Abstract] OR "Pulsatile Perfusions"[Title/Abstract])) OR ("kidney perfusion"[Title/Abstract] OR "Machine Perfusion"[Title/Abstract] OR "Renal perfusion"[Title/Abstract] OR "perfusion machines"[Title/Abstract]))) AND ("delayed graft function"[MeSH Terms] OR ("Delayed Graft Function"[Title/Abstract] OR DGF[Title/Abstract]))) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "clinical trial"[Title/Abstract] OR "prospective trial"[Title/Abstract] OR "randomized trial"[Title/Abstract]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])).
Scopus	(((TITLE-ABS-KEY("Kidney Transplantation" OR "Renal Transplantation" OR "Renal Transplantations" OR "Transplantations Renal" OR "Transplantation Renal") OR TITLE-ABS-KEY("Grafting, Kidney" OR "Kidney Grafting" OR "Transplantation Kidney" OR "Kidney Transplantations" OR "Transplantations Kidney")) AND ((TITLE-ABS-KEY("kidney perfusion" OR "machine perfusion in kidney" OR "Machine Perfusion" OR "Renal perfusion" OR "perfusion AND machines) OR TITLE-ABS-KEY("Pulsatile Flow" OR "Pulsatile Flow" OR "Flow Pulsatile" OR "Flows Pulsatile" OR "Pulsatile Flows" OR "Flow Pulsating") OR TITLE-ABS-KEY("Flows Pulsating" OR "Pulsating Flow" OR "Pulsating Flows" OR "Perfusion Pulsatile" OR "Perfusions Pulsatile" OR "Pulsatile Perfusion" OR "Pulsatile Perfusions")) AND (TITLE-ABS-KEY("Delayed Graft Function" OR "Graft Function Delayed" OR dgf))) AND (TITLE-ABS-KEY("clinical trial" OR "clinical trials")) AND (TITLE-ABS-KEY("circulatory death" OR "cardiac death"))).
Clarivate Analytics (Web of Science)	("Kidney Transplantation" OR "Renal Transplantation" OR "Renal Transplantations" OR "Transplantations Renal" OR "Transplantation Renal" OR "Grafting, Kidney" OR "Kidney Grafting" OR "Transplantation Kidney" OR "Kidney Transplantations" OR "Transplantations Kidney") AND Tópico: ("Pulsatile Flow" OR "Pulsatile Flow" OR "Flow Pulsatile" OR "Flows Pulsatile" OR "Pulsatile Flows" OR "Flow Pulsating" OR "Flows Pulsating" OR "Pulsating Flow" OR "Pulsating Flows" OR "Perfusion Pulsatile" OR "Perfusions Pulsatile" OR "Pulsatile Perfusion" OR "Pulsatile Perfusions") AND Tópico: ("Delayed Graft Function" OR "Graft Function Delayed" OR DGF) AND Tópico: ("clinical trial" OR "clinical trials" OR "random allocation") Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.

continua...

continuação...

Databases	Search strategies
Cochrane	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 "Kidney Transplantation":ti,ab,kw or "renal transplantation":ti,ab,kw or "Transplantations Renal":ti,ab,kw or "Kidney Transplantations":ti,ab,kw or "Kidney Grafting":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6873</p> <p>#2 "Machine Perfusion":ti,ab,kw or "perfusion machines":ti,ab,kw or "pulsatile flow":ti,ab,kw or "Pulsatile Flows":ti,ab,kw or "Flow Pulsatile":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 630</p> <p>#3 "delayed graft function":ti,ab,kw or "Graft Function Delayed":ti,ab,kw or "DGF":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 385</p> <p>#4 #1 and #2 and #3 28</p> <p>There are 25 results from 1039010 records for your search on #4 - #1 and #2 and #3 in Trials in the strategy currently being edited.</p>
Embase	<p>"'Kidney transplantation' AND ('pulsatile flow' OR 'machine perfusion') AND 'delayed graft function' AND ('clinical trial' OR randomization) 'kidney transplantation'/de AND 'machine perfusion'/exp AND 'delayed graft function'/exp AND 'machine perfusion' AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical').</p>

Na revisão sistemática, após a definição do protocolo de pesquisa, seguida da análise dos dados e síntese, iniciou-se estratégia de busca e, em seguida, identificaram-se, em consulta às base de dados, as referências/artigos. Após exclusão das duplicações e também por título e resumo, foram selecionadas as referências para leitura do texto completo. Prosseguiu-se com nova exclusão por critérios específicos e consolidação para análises quantitativa e qualitativa. Seguiu-se o fluxograma da diretriz PRISMA 2009<sup>11</sup>, que se compõe dos principais itens para relatar revisões sistemáticas e metanálises.

### Metanálise

A metanálise foi realizada utilizando o programa R, versão 3.3.2, com biblioteca metafor<sup>12</sup>. Foram avaliadas as medidas do logaritmo neperiano da Razão de Risco,  $\ln(RR)$ , e as do logaritmo neperiano da Razão de Chance,  $\ln(RC)$ . A heterogeneidade dos estudos foi avaliada com o Cochran's Q-test.

## RESULTADOS

### Revisão sistemática

Foram selecionados 86 documentos na estratégia de busca utilizada, dos quais 25 duplicados. Assim, em 61 estudos procederam-se análise e seleção. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, outros 35 foram excluídos por título e mais 17 por leitura do resumo, além de cinco descartados após leitura completa. Dentre os quatro selecionados para avaliação qualitativa<sup>7,9,13,14</sup>, foram excluídos dois<sup>7,13</sup> e restaram dois<sup>9,14</sup> na metanálise (Figura 1).

Os dois ensaios clínicos randomizados selecionados para a metanálise foram publicados em 2009 e 2017<sup>9,14</sup>. Totalizaram-se 374 doadores, 748 rins, metade alocada no armazenamento estático e metade na máquina de perfusão. O desfecho clínico observado com função retardada do enxerto foi verificado em 84 pacientes que receberam rins provenientes da MP e em 110 nos quais os órgãos estavam em CS.

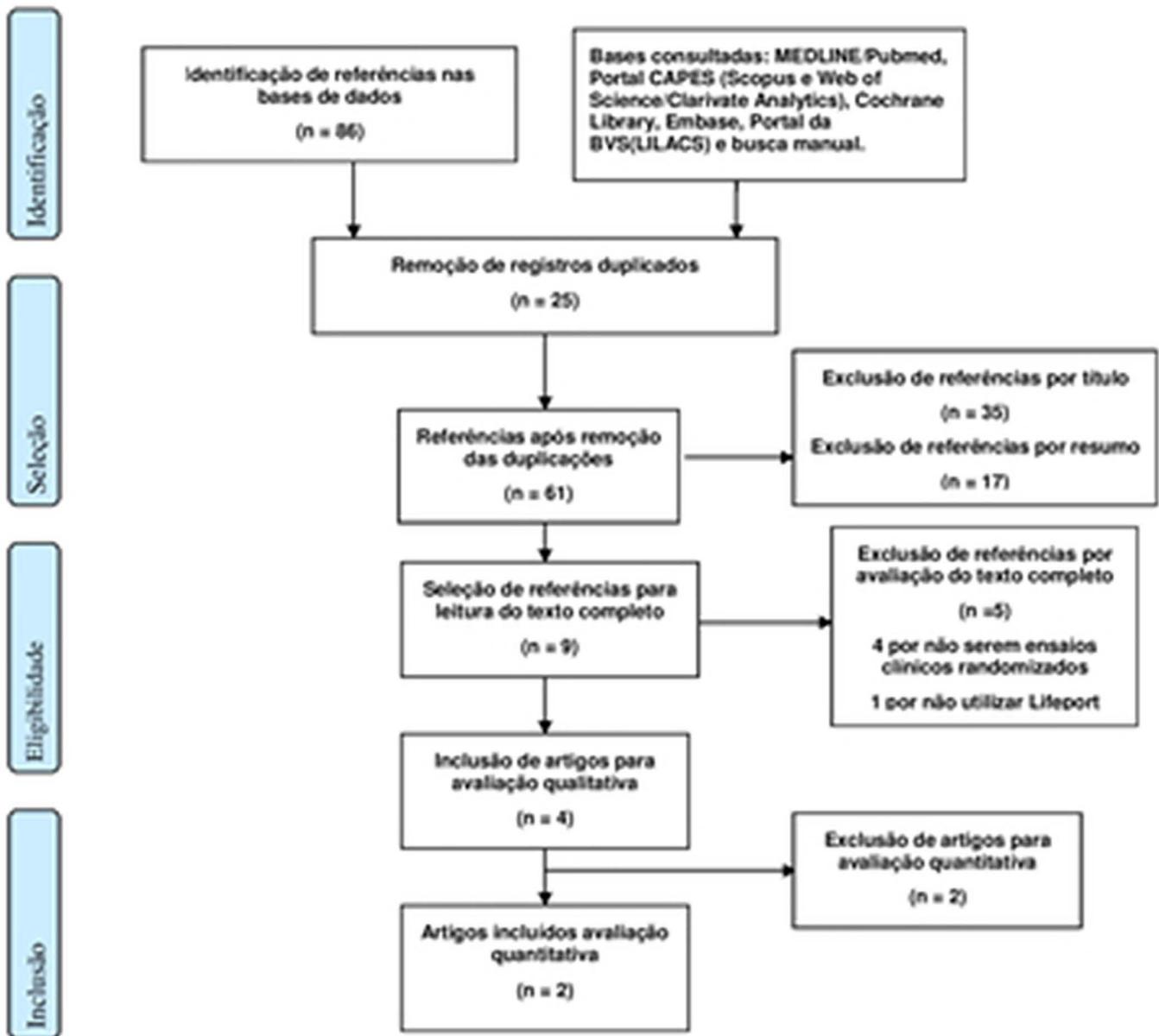


Figura 1. Resultado da revisão sistemática no fluxograma de busca.

## Metanálise

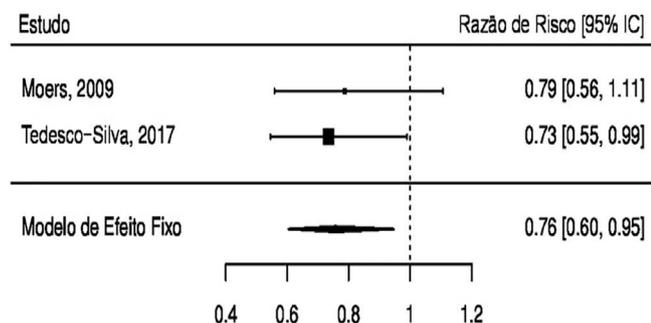
### Razão de Risco (RR)

O teste de heterogeneidade apresentou o valor  $Q=0,0879$ , com  $p=0,7669$ . Portanto, a heterogeneidade não foi considerada significativa. Com a utilização do modelo de efeito fixo, obteve-se o valor estimado  $\ln(RR)=-0,2786$ , com o desvio padrão de 0,1147. Considerando o teste bilateral cuja hipótese nula é  $\ln(RR)=0$ , com o valor da estatística de teste  $Z_{val}=-2,4289$ , a hipótese nula é rejeitada ao nível de significância de 0,05,  $p=0,0151$ .

O Intervalo de confiança foi de 95% para a estimativa do  $\ln(RR)$ : (-0,5034; -0,0538).

A figura 2 sintetiza o resultado da metanálise considerando a medida RR. Este é um gráfico tipo floresta (forest plot). Para cada estudo, são apresentados a RR e o intervalo de confiança de 95%. A linha vertical (pontilhada) marca o ponto em que a RR é igual a 1. Nos dois estudos selecionados, o intervalo de confiança compreendeu valores bem próximos a 1. Na parte inferior do gráfico, os resultados do modelo são apresentados.

A medida metanalítica é representada pelo losango. O valor estimado da razão de risco dessa metanálise situou-se em 0,7568, representado pelo centro do losango, com o intervalo de confiança de 95% (0,6044; 0,9476) representado pelas extremidades do losango. É importante ressaltar que a medida metanalítica foi menor do que 1 e seu intervalo de confiança (IC) de 95% não conteve o valor 1.



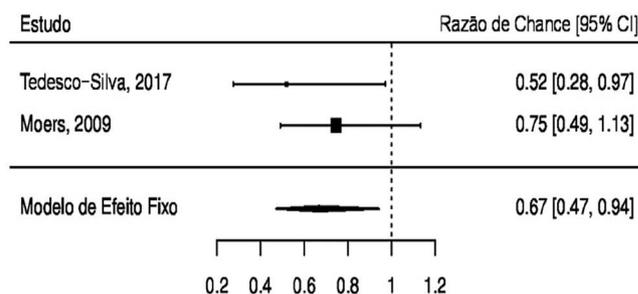
**Figura 2.** Gráfico de floresta para RR. Observam-se os intervalos de confiança para ambos os estudos selecionados, com o valor estimado da Razão de Risco na metanálise em 0,7568 (0,6044; 0,9476).

#### Razão de Chance (RC)

O teste de heterogeneidade apresentou o valor  $Q=0,8933$ , com  $p=0,346$ . Portanto, a heterogeneidade não foi considerada significativa. Com a utilização do modelo de efeito fixo, obteve-se o valor estimado  $\ln(RC)=-0,4057$ , com o desvio padrão de 0,1778. Considerando o teste bilateral cuja hipótese nula é  $\ln(RC)=0$ , com o valor da estatística de teste  $Z_{val}=-2,2815$ , a hipótese nula é rejeitada com o nível de significância de 0,01,  $p=0,0225$ . O Intervalo de confiança foi de 95% para a estimativa do  $\ln(RC)$ : (-0,7542; -0,0572).

A figura 3 sintetiza o resultado da metanálise considerando a medida RC. Para cada estudo, são apresentados a RC e o intervalo de confiança de 95%, em um gráfico tipo floresta (forest plot). A linha vertical marca o ponto em que a RC é igual a 1. Nos dois, o intervalo de confiança compreendeu valores bem próximos a 1. O valor estimado da RC dessa metanálise situou-se em 0,6665, representado pelo centro do losango, com

o intervalo de confiança de 95% (0,4704; 0,9444) representado pelas extremidades do losango. É importante ressaltar que a medida metanalítica foi menor do que 1 e seu intervalo de confiança de 95% não conteve o valor 1.



**Figura 3.** Gráfico de floresta para RC. Observam-se os intervalos de confiança para ambos os estudos selecionados, com o valor estimado da Razão de Chance na metanálise em 0,6665 (0,4704; 0,9444).

## DISCUSSÃO

A escassez de evidências conclusivas sobre a máquina de perfusão portátil e um melhor entendimento, pelos profissionais envolvidos nos programas de transplante, dos benefícios clínicos resultantes de seu uso motivaram a elaboração do presente estudo. Nesse sentido, procurou-se responder ao seguinte questionamento: a máquina de perfusão, quando comparada ao armazenamento estático, reduz a função retardada do enxerto?

Dentre os 86 documentos identificados, para a avaliação qualitativa, restaram quatro artigos<sup>7,9,13,14</sup>. Excluiu-se da metanálise o ensaio clínico randomizado realizado por Treckmann *et al.*<sup>7</sup> pelo fato de a sua amostra ter sido resgatada do trabalho de Moers *et al.*<sup>9</sup>. Dessa forma, evitou-se que, na amostra, os pacientes fossem duplamente contabilizados. Nesta mesma etapa de elegibilidade, o RCT de Gallinat *et al.*<sup>10</sup>, também foi excluído da metanálise pelo fato de 39 doadores analisados terem sido igualmente resgatados do ensaio de Moers *et al.*<sup>9</sup>. Além disso, no desfecho não foi possível identificar quais seriam os 46 novos casos, o que impossibilitou acrescentá-los na análise estatística.

Os desfechos encontrados no RCT de Moers *et al.*<sup>9</sup> e de Tedesco-Silva *et al.*<sup>14</sup> foram efetivamente utilizados na metanálise em face da presença dos critérios de inclusão. Com a elegibilidade desses dois artigos para metanálise, totalizaram-se 748 rins em ambos os estudos, distribuídos igualmente, 374 para a máquina de perfusão e a outra metade para armazenamento estático. Quanto ao desfecho clínico estudado, caracterizado pela função retardada do enxerto, 84 rins colocados em MP tiveram DGF, enquanto 110 pacientes em CS evoluíram com diálise na primeira semana pós-transplante.

No estudo de Moers *et al.*<sup>9</sup>, 336 doadores falecidos tiveram seus rins alocados de forma randomizada entre a máquina de perfusão e o armazenamento estático. Os 672 receptores foram acompanhados durante um ano. Também foi analisado o desfecho primário caracterizado pela função retardada do enxerto. 42 doadores (84 rins) com morte circulatória foram excluídos da metanálise, e, dos 294 com morte encefálica estudados, 242 se enquadraram no critério de doadores do tipo padrão. O tempo médio de isquemia fria foi de 15 horas tanto no grupo da MP quanto no CS. Na amostra abrangendo todos os tipos de doadores, 70 pacientes do grupo MP (20,8%) e 89 no CS (26,5%) evoluíram com DGF. Constatou-se, pois, que a MP reduziu a DGF de forma estatisticamente significativa (RC=0,57; p=0,01)<sup>9</sup>. Estes resultados consubstanciam aqueles obtidos na presente revisão sistemática, em que 84 pacientes do grupo MP (22,4%) e 110 (29,4%) do CS apresentaram DGF, com RC=0,6665 e p=0,0225.

Já no ensaio de Tedesco-Silva *et al.*<sup>14</sup>, 80 doadores falecidos com morte encefálica foram incluídos no estudo. Dentre estes, 43 eram doadores com critério expandido. O desfecho primário analisado foi DGF. O tempo médio da isquemia fria foi de 25 horas tanto na MP quanto no CS. A DGF no grupo da MP (45%) foi menor do que no CS (61%), com valor de p=0,039<sup>14</sup>. Tal estudo possui extrema importância nacional e internacional, sendo o primeiro ensaio clínico brasileiro a

avaliar de forma prospectiva e randomizada o uso desta tecnologia na população nacional, evidenciando não só seu benefício clínico mas também suas diferenças logísticas e culturais de países em desenvolvimento.

Quando comparado o estudo europeu<sup>9</sup> com as amostras de pacientes brasileiros<sup>14</sup>, sobressai a alta incidência de DGF nestes. A explicação reside na instabilidade hemodinâmica dos doadores, nos maiores níveis de creatinina na hora da captação e no maior tempo de isquemia fria, com acréscimo de cerca de dez horas no tempo médio de isquemia fria<sup>14</sup>. Além disso, no estudo europeu houve uma menor porcentagem de doadores com critério expandido e morte encefálica (28% *versus* 54%). Tais fatos, seja pelas dimensões continentais, seja pela escassez de recursos financeiros, evidenciaram uma maior porcentagem de órgãos em situações mais suscetíveis a piores desfechos clínicos do que em países desenvolvidos. Verificou-se, pois, que a MP esteve vinculada a um efeito protetor contra DGF e, desse modo, podendo ser lembrada como uma estratégia a ser estudada para otimizar a qualidade dos órgãos ofertados, também no cenário brasileiro.

Os valores estimados para a Razão de Risco e para a Razão de Chance situaram-se, respectivamente, em 0,7568 (p=0,0151), com intervalo de confiança 95% (0,6044-0,9476), e 0,6665 (p=0,0225), com IC de 95% (0,4704-0,9444). Portanto, o uso da MP foi estatisticamente significativo na redução da DGF em doadores com morte encefálica. Esses resultados demonstram que a chance de um paciente que recebeu um rim armazenado em MP evoluir para DGF é menor do que se estivesse no CS.

Pode-se afirmar que a revisão sistemática com metanálise, ora empreendida, se encontra de acordo com resultados da literatura internacional quando se analisa o percentual de redução de DGF com uso da MP<sup>15-19</sup>. É de suma importância, também assinalar que nenhum dos estudos selecionados identificou qualquer efeito adverso ou desfecho clínico negativo com uso da MP<sup>20</sup>.

A revisão sistemática com metanálise ora desenvolvida, apesar de sua criteriosa seleção de estudos de qualidade, apresentou algumas limitações que se seguem. Nos quatro RCT selecionados para avaliação qualitativa, foram utilizados líquidos de preservação diferentes, na CS (UW®, Euro Collins®, entre outros) e na MP (KPS-1®), o que pode ser um viés, haja vista que as diferentes composições dos líquidos também influenciam na DGF<sup>21</sup>. Apenas a DGF foi analisada como desfecho clínico e não foram incluídos desfechos de longo prazo, como sobrevida do paciente e do enxerto. Torna-se evidente a necessidade de novos ensaios clínicos que comprovem o benefício desse dispositivo em desfechos clínicos tardios. Os critérios de seleção rigorosos para garantir maior validade ao resultado, ao final da metanálise, de acordo com o objetivo investigado, restringiu a seleção a um pequeno número de ensaios clínicos randomizados com a utilização da *LifePort Kidney Transporter Machine*®. A análise de custo-efetividade dessa tecnologia não foi incluída na atual revisão sistemática com metanálise. Assim, estudos adicionais que considerem investimentos em Saúde Pública no Brasil poderão agregar valor à pesquisa sobre o tema. Fazem-se necessários, ainda, mais estudos, incluindo populações diferentes e logísticas de transplante com características distintas.

Ao se optar por uma revisão sistemática e imparcial da literatura seguida pela metanálise, com criteriosa avaliação estatística, foi possível extrair medidas de associação entre estudos independentes,

porém similares e com qualidade de evidências que poderão consubstanciar o poder das recomendações oriundas da conclusão deste estudo. Na literatura brasileira, não encontramos outras revisões sistemáticas com metanálise comparando isquemia fria estática com dinâmica e, em nossa opinião, apesar de algumas limitações, já citadas, em relação a essa revisão, nosso Sistema Nacional de Transplantes pode se beneficiar do uso de máquinas de perfusão.

Nesse contexto, a MP portátil parece configurar uma opção terapêutica promissora tanto na escolha e seleção do órgão quanto para melhorar o desfecho clínico do paciente transplantado, em comparação ao uso do CS relacionada à redução da DGF. Apesar desta conclusão, presente na revisão sistemática com metanálise ora efetuada, serão necessários estudos adicionais sobre a máquina hipotérmica de perfusão pulsátil. Há que se ampliar a amostragem e obter novas evidências acerca da contribuição dessa tecnologia aos pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos, objetivando alcançar uma conduta consensual junto à comunidade médico-científica.

## **CONCLUSÃO**

A máquina de perfusão reduz a incidência de função retardada do enxerto de doadores com morte encefálica, podendo ser entendida como uma das possíveis estratégias de melhora do prognóstico dos pacientes transplantados.

## **A B S T R A C T**

*With the increasing use of machine perfusion in kidney transplantation, it has been observed that dynamic ischemia correlates with the improvement of organ preservation. In this context, we performed a systematic review that aimed to evaluate the efficacy of the portable machine perfusion (LifePort Kidney Transporter Machine®), used in Brazil, compared to cold storage, regarding the delayed graft function of deceased donors with brain death. Literature search was carried out in LILACS, MEDLINE via PubMed, Scopus, Clarivate Analytics, Cochrane Library, Embase, and SciELO, as well as in Google Scholar manually. The systematic review consisted only of randomized clinical trials. For meta-analysis, relative risk and odds ratio were evaluated. Eighty-six documents were identified and two papers from European and Brazilian groups were selected at the end, with eligibility criteria for meta-analysis. In these, 374 kidneys were assigned to machine perfusion and 374 kidneys were assigned to cold storage. Delayed graft function was observed in 84 and 110 patients, respectively. In meta-analysis, a risk ratio of 0.7568 ( $p=0.0151$ ) and an odds ratio of 0.6665 ( $p=0.0225$ ) were obtained, both with a 95% confidence interval. Machine perfusion reduced the incidence of delayed graft function of deceased donors with brain death.*

**Keywords:** *Kidney Transplantation. Pulsatile Flow. Cold Ischemia. Delayed Graft Function. Brain Death.*

## REFERÊNCIAS

1. Henry SD, Guarrera JV. Protective effects of hypothermic ex vivo perfusion on ischemia/reperfusion injury and transplant outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(2):163-75.
2. Fuller BJ, Lee CY. Hypothermic perfusion preservation: the future of organ preservation revisited? *Cryobiology*. 2007;54(2):129-45.
3. Calne RY, Pegg DE, Pryse-Davies J, Brown FL. Renal preservation by ice-cooling: an experimental study relating to kidney transplantation from cadavers. *Br Med J*. 1963;2(5358):651-5.
4. Bon D, Chatauret N, Giraud S, Thuillier R, Favreau F, Hauet T. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(6):339-47.
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) [Internet]. 2017 jan./set. [cited 2018 mar 08]; XXII(3). Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbttrim3-leitura.pdf>.
6. Yuan X, Theruvath AJ, Ge X, Floerchinger B, Jurisch A, García-Cardena G, et al. Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future perspectives. *Transpl Int*. 2010;23(6):561-70.
7. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int*. 2011;24(6):548-54.
8. Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med*. 1968;278(11):608-10.
9. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(1):7-19.
10. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 dez 17]; 6(7):e1000097. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
12. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metaphor package. *J Stat Softw* [Internet]. 2010 Aug [cited 2015 dec 17]; 36(3):1-48. Available from: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>.
13. Gallinat A, Moers C, Treckmann J, Smits JM, Leuvenink HG, Lefering R, van Heurn E, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys from donors = 65 years allocated in the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4458-63.
14. Tedesco-Silva H Junior, Mello Offerri JC, Ayres Carneiro V, Ivani de Paula M, Neto ED, Brambate Carvalhinho Lemos F, et al. Randomized trial of machine perfusion versus cold storage in recipients of deceased donor kidney transplants with high incidence of delayed graft function. *Transplant Direct*. 2017;3(5):e155.
15. Wight JP, Chilcott JB, Holmes MW, Brewer N. Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review. *Clin Transplant*. 2003;17(4):293-307.
16. Lam VW, Laurence JM, Richardson AJ, Pleass HC, Allen RD. Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review. *J Surg Res*. 2013;180(1):176-82.
17. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg*. 2013;100(8):991-1001.
18. Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Cheng Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e81826.

19. Hameed AM, Pleass HC, Wong G, Hawthorne WJ. Maximizing kidneys for transplantation using machine perfusion: from the past to the future: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e5083.
20. Matsuoka L, Almeda JL, Mateo R. Pulsatile perfusion of kidney allografts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(4):365-9.
21. Chatauret N, Thuillier R, Barrou B, Hauet T, Eugene M. Machine perfusion in clinical trials: the preservation solution bias. *Transpl Int*. 2011;24(9):e81-2.

Recebido em: 03/12/2018

Aceito para publicação em: 05/02/2019

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Ricardo Ribas de Almeida Leite

E-mail: ribasricardo@yahoo.com.br

