

Perspectivas para a máquina de perfusão hepática ex situ no Brasil

Prospects for the ex situ liver machine perfusion in Brazil

YURI LONGATTO BOTEON^{1,2} ; AMANDA PINTER CARVALHEIRO DA SILVA BOTEON¹.

R E S U M O

O Brasil, como a grande parte dos países no mundo, convive com a expansão de doadores de órgãos de critério estendido, principalmente devido ao envelhecimento da população e à epidemia de obesidade. Dúvidas em relação à qualidade desses órgãos juntamente com as longas extensões territoriais do país comprometem a taxa de utilização de fígados de doadores e agravam a discrepância entre o número de transplantes hepáticos realizados e o necessário. A máquina de perfusão hepática oxigenada ex situ oferece preservação superior para fígados de doadores de critério estendido, limitando o tempo de isquemia fria e oferecendo a possibilidade de avaliação da função antes do transplante bem como o condicionamento de órgãos de qualidade limítrofe. Objeções como o custo financeiro, dificuldade de transporte do dispositivo entre hospitais e a demanda de profissionais treinados para o manuseio devem ser apreciadas diante da possibilidade do aumento do número de transplantes e a maior taxa de utilização de órgãos de doadores. A otimização na utilização desse recurso, por meio da seleção cuidadosa de doadores, e o conhecimento técnico-científico adequado podem garantir a implementação eficaz e bem sucedida dessa tecnologia.

Palavras chave: Transplante de Fígado. Máquina de Perfusão Hepática ex situ. Doadores de Critério Estendido. Preservação de Órgãos. Doação de Órgãos.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a demanda por fígados de doadores para transplante extrapola em muito a oferta¹. Considerando-se os números apresentados no relatório da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) de 2019, estima-se que seriam necessários 5.212 transplantes de fígado, porém foram realizados apenas 2.245¹. Ainda, o mesmo relatório revela que a mortalidade na lista de espera por um transplante hepático foi de aproximadamente 20%, quando comparada com o número de pessoas que ingressaram na lista¹. Portanto, existe a necessidade de se aumentar o número de transplantes e ajudar mais pacientes na lista de espera. Apesar dessa necessidade, e do contínuo esforço para aumentar a doação de órgãos, o relatório da ABTO de 2018 já apontava aumento na taxa de não utilização de órgãos dos doadores falecidos². Em 2019, no

Brasil, apenas 52% dos doadores elegíveis tiveram seus órgãos transplantados¹. Recente estudo retrospectivo nacional avaliando 1.772 potenciais doadores de órgãos descreveu taxa de descarte de 26% para fígados³. Esses órgãos, que estavam funcionando adequadamente no doador, foram considerados inadequados para o transplante e descartados a partir de avaliação subjetiva do cirurgião transplantador de plantão. Essa avaliação, justificadamente cautelosa, visa proteger os futuros possíveis receptores, haja visto que os pacientes no topo da lista de espera apresentam estágios avançados de falência hepática e têm baixa reserva para tolerar órgãos cujas funções sejam limítrofes. Desse modo, as razões para a atual taxa de utilização de órgãos no Brasil se enquadram, resumidamente, dentro de duas categorias: (1) dúvidas quanto à qualidade do órgão, devido às características morfológicas e/ou dados da história do doador (idade > 65 anos, moderada ou grave

1 - Hospital Israelita Albert Einstein, Equipe de Transplante de Fígado - São Paulo - SP - Brasil 2 - Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, Programa de Pós-graduação - São Paulo - SP - Brasil

esteatose macrovacuolar [> 30%], alterações de enzimas hepáticas, sódio sérico > 160 mEq/L, internação em unidade de terapia intensiva > 5 dias, necessidade de uso de vasopressores, prolongados períodos de preservação estática no gelo) que o tornam não-ideais - doadores de critério estendido; e (2) longas distâncias entre os centros de captação e transplante, o que frequentemente inviabiliza o procedimento, devido ao elevado risco de complicações pós-operatórias seguindo prolongados períodos de preservação estática no gelo.

Preservação dinâmica de órgãos - A máquina de perfusão hepática ex situ

A preservação dinâmica é realizada por meio de dispositivos médicos conhecidos como máquina de perfusão e têm recebido crescente atenção da comunidade transplantadora em todo o mundo. Apesar de já utilizada há alguns anos no transplante de rim, a máquina de perfusão hepática ex situ está sendo implementada atualmente na prática clínica de diversos centros transplantadores da Europa por meio de projetos de pesquisa, por exemplo University Hospitals Birmingham no Reino Unido, Groningen Medical Center na Holanda e University Hospital Zürich na Suíça^{4,5}. Ao contrário da preservação estática no gelo, em que órgãos com atividade metabólica reduzida em razão da baixa temperatura sofrem lesão isquêmica durante a preservação, na perfusão dinâmica os órgãos recebem o fluxo contínuo de solução oxigenada por meio da vasculatura⁶. Essa circulação contínua melhora a preservação da microcirculação hepática, oferece nutrientes e oxigênio para o metabolismo celular e remove os resíduos metabólicos tóxicos⁷. Portanto, a preservação dinâmica limita o dano isquêmico aos órgãos dos doadores (abreviando o tempo de isquemia fria) e, potencialmente, os recondiciona antes do transplante, o que beneficia principalmente órgãos com qualidade limítrofe⁸.

O avanço na utilização da máquina de perfusão hepática se justifica pela necessidade de aprimorar a preservação de órgãos de doadores de critério estendido — mais sensíveis ao dano isquêmico e à inerente lesão durante a reperfusão no receptor — objetivando aumentar a utilização para atender o crescente número

de pacientes na lista de espera por um transplante de fígado⁷.

Para doadores com morte encefálica, o momento mais usual de aplicação dessa tecnologia é após a chegada ao centro transplantador (ex situ), seguindo-se por período de preservação estática no gelo para o transporte do órgão (end-ischaemic)⁹. Após preparo do órgão e inserção das cânulas vasculares e biliar, esse será submetido à preservação dinâmica com líquido de perfusão oxigenado. O líquido de perfusão é comumente mantido a 37° C na perfusão hepática normotérmica ou aproximadamente a 10° C na perfusão hepática hipotérmica⁷. Outras modalidades de perfusão, como a subnormotérmica e as combinações de técnicas de perfusão tiveram os primeiros estudos pré-clínicos e clínicos recentemente publicados¹⁰⁻¹².

A máquina de perfusão hepática normotérmica ex situ (MPN) simula ambiente fisiológico a 37° C, oferecendo oxigênio e nutrientes para os órgãos¹³. Consequentemente, MPN limita o dano isquêmico ao órgão do doador durante a preservação, fator fundamental para órgãos de doadores marginais^{7,13}. Além disso, MPN reestabelece o metabolismo completo do órgão, permitindo a avaliação ex vivo de função em tempo real com segurança, embora critérios definitivos ainda não estejam estabelecidos^{14,15}. A despeito das variações em critérios, essa avaliação se baseia usualmente no metabolismo hepático de lactato e de glicose, manutenção do pH do líquido de perfusão em níveis fisiológicos, fluxos vasculares adequados e produção de bile^{14,15}. Estudos mostram que a MPN melhora a estabilidade hemodinâmica do receptor e diminui as taxas de disfunção do enxerto no pós-operatório imediato¹⁶. Isso sugere que é capaz de promover o recondicionamento desses órgãos antes do transplante. Entretanto, a MPN exige o uso de um carreador de oxigênio no fluido de perfusão (e.g. concentrado de hemácias ou carreadores de oxigênio acelulares baseados em hemoglobina) para suprir a demanda metabólica do órgão em pleno funcionamento, o que potencialmente aumenta o risco de transmissão de doenças⁷. Ainda, MPN apresenta outros pontos de atenção como, por exemplo, o risco de infecção do órgão a 37° C e o de isquemia quente com lesão grave, caso ocorram problemas com a canulação dos vasos durante a perfusão, demandando

equipe treinada para a realização do procedimento^{15,16}.

Por sua vez, a máquina de perfusão hepática hipotérmica ex situ (MPH) mantém usualmente a temperatura a 10° C. Nessa temperatura, pela reduzida demanda metabólica do órgão, o aporte necessário de oxigênio é eficazmente atendido por difusão em líquido de perfusão, sem a necessidade de carreador de oxigênio — sendo ainda discutível a necessidade de oxigenação ativa da solução^{7,17,18}. Os defensores dessa técnica sustentam que a oferta de oxigênio nessa temperatura é capaz de restabelecer a cadeia mitocondrial de transporte de elétrons (cadeia respiratória)¹⁷. Essa otimização da fosforilação oxidativa mitocondrial promove a reposição das reservas energéticas das células (adenosina trifosfato) durante a perfusão hipotérmica e previne a produção de radicais livres de oxigênio durante a reperfusão do órgão no receptor. Consequentemente, mitiga a lesão oxidativa, a ativação da resposta inflamatória imunológica inata e a liberação de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão) com menos dano tecidual^{7,17}. Apesar dessas características vale destacar que, atualmente, exames para avaliação da função dos órgãos durante MPH ainda não se encontram disponíveis, porém a dosagem da flavina mitocondrial (mononucleótido de flavina – FMN) liberada no perfusato, foi recentemente associada com a função do enxerto no pós-operatório e com a perda^{7,13,19,20}. Ainda, os estudos que demonstraram os benefícios da MPH em fígados humanos se concentram majoritariamente em doadores de parada cardíaca — e não nos doadores de morte encefálica — com tempo de isquemia fria curto e com perfusões por tempo limitado no dispositivo (usualmente 2 horas)^{21,22}.

Aplicabilidade da máquina de perfusão hepática ex situ no Brasil

No Brasil, como apresentado acima e em acordo com a tendência global, há a necessidade de se expandir a utilização de doadores com critérios estendidos para atender o maior número de pacientes na lista de espera. No entanto, essa necessidade embate com a política de transplantação dos mais doentes em primeiro lugar imposta pelo sistema de alocação baseado no MELD (Model for End-Stage Liver Disease)²²⁻²⁴. De acordo com esse sistema, os órgãos são alocados para os receptores

mais graves da lista de espera e caso esse órgão apresente critérios que indiquem risco maior de disfunção no pós-operatório, será descartado pelo cirurgião transplantador, baseado na alta probabilidade de resultado pós-operatório insatisfatório dessa combinação entre doador e receptor.

Nos relatórios da ABTO de 2018 e 2019 já se notam que fatores como a epidemia global de obesidade e o envelhecimento da população afetam os doadores de órgãos. Por exemplo, 47% dos doadores têm mais de 50 anos de idade e doenças vasculares cerebrais já são a principal causa de óbito nessa população (55%) — e não mais causas traumáticas¹. Ainda, se registrou em 2019 aumento de 62,5% na taxa de doadores com idade superior a 65 anos¹. Consequentemente, a tendência atual é de crescimento da população de doadores de critério estendido sem a perspectiva de intervenção que possa reverter essa situação.

Sendo assim, intervenções para melhor preservar órgãos marginais, limitando a lesão isquêmica, e promovendo o condicionamento desses órgãos de alto risco é crucial para aprimorar a taxa de utilização e beneficiar o maior número de pacientes na lista de espera^{7,8}.

Dentro desse cenário, a máquina de perfusão hepática ex situ traz diversas vantagens, descritas juntamente com limitações na Tabela 1. Considerando-se, no Brasil, a inexistência de doadores de parada cardíaca e as duas principais razões para a baixa taxa de utilização de órgãos de doadores (discutidas previamente nesse material), sugere-se que a MPH potencialmente acarretaria maior impacto positivo nessa taxa de utilização. De forma importante, a MPH traz objetividade e segurança na utilização de órgãos pois avalia objetivamente a função ex vivo, mitigando dúvidas em relação à qualidade^{8,13,14}.

A principal limitação para a aplicação da máquina de perfusão hepática ex situ é o custo financeiro relacionado com o uso do dispositivo. Convém destacar-se que a negociação para o uso do dispositivo em comodato limitaria o custo financeiro fixo por procedimento ao kit descartável para perfusão do órgão e facilitaria a introdução dessa tecnologia no país. Porém, essa condição é totalmente dependente de negociações individuais entre fornecedores e instituições de saúde. Alternativamente, a compra ou aluguel do aparelho pode gerar custo adicional potencialmente proibitivo que

irá dificultar a introdução do mesmo. A aquisição de suplementos para o perfusato (por exemplo, antibióticos e concentrado de hemácias) somam-se a essa conta,

porém são usualmente disponíveis em hospitais que realizam transplantes e usualmente não causam impacto econômico significativo no custo do procedimento.

Tabela 1 - Vantagens das duas principais técnicas de perfusão hepática ex situ.

Vantagens da máquina de perfusão hepática ex situ no Brasil	
Máquina de perfusão normotérmica	
Benefício	Considerações
Avaliação ex situ objetiva da função de fígados de doadores	<ul style="list-style-type: none"> • Maior segurança do funcionamento e qualidade do órgão do doador antes da utilização
Prolonga com segurança o tempo de preservação de fígados de doadores	<ul style="list-style-type: none"> • Especialmente benéfica em situações de longas extensões territoriais, havendo a possibilidade de transporte do órgão com o dispositivo por estrada ou avião • Otimiza a logística em centros de transplante com grande volume • Favorece transplantes em receptores complexos que, inevitavelmente, demandam maior tempo cirúrgico
Máquina de perfusão hipotérmica	
Benefício	Considerações
Solução de perfusão acelular (sem a obrigatoriedade de carreador de oxigênio)	<ul style="list-style-type: none"> • Maior simplicidade técnica na realização dessa modalidade • Baixo risco de complicações relacionadas ao procedimento
Perfusões em baixas temperaturas	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora as reservas energéticas celulares de órgãos de doadores antes do transplante. Associada com menor incidência de complicações biliares em doadores por parada cardíaca
Limitações da máquina de perfusão hepática ex situ no Brasil	
Limitação	Considerações
Custo financeiro	<ul style="list-style-type: none"> • Custo fixo por perfusão relacionado ao kit descartável e componentes do líquido de perfusão. Compra, locação ou uso em comodato do dispositivo depende de negociações com o distribuidor
Dificuldade no transporte do dispositivo entre o hospital da captação e o centro transplantador	<ul style="list-style-type: none"> • O uso do dispositivo apenas no centro transplantador, após período de preservação estática no gelo para o transporte, facilita a logística e possibilita a superação dessa possível limitação
Equipe treinada para o manuseio do dispositivo	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de treinamento técnico e capacitação das equipes transplantadoras

Outra limitação potencial é a dificuldade de transporte do dispositivo entre o hospital da captação do órgão e o centro transplantador. Destaca-se, porém, que a aplicação da máquina de perfusão — MPN ou MPH — após a chegada ao centro transplantador, seguindo período de preservação estática no gelo para o transporte do órgão (end-ischaemic), facilita a logística e elimina esse obstáculo. Por isso, essa modalidade já se tornou a

mais usual de MPN para doadores com morte encefálica e se mostrou tão eficaz quanto a preservação contínua no dispositivo durante o transporte⁹. Também, deve-se destacar a necessidade de profissionais treinados para o manuseio do dispositivo, o que pode ser conquistado por meio do desenvolvimento de programas educacionais sobre o tema.

Convém, porém, ressaltar que essas limitações

devem ser consideradas em vista da possibilidade do aumento do número de transplantes e de maior taxa de utilização de órgãos de doadores de critério estendido. Entretanto, para se garantir a implementação adequada, é necessária a otimização na utilização desse recurso por meio da seleção cuidadosa de doadores, conhecimento técnico-científico adequado dessa tecnologia com efetivação da modalidade de perfusão que possibilite maior utilização de órgãos de doadores com segurança.

CONCLUSÃO

A máquina de perfusão ex situ representa avanço promissor para o transplante de fígado trazendo

esperança para os pacientes em lista de espera. Aumentando com segurança a taxa de utilização de fígados de doadores, tem o potencial de amenizar a discrepância entre o número de transplantes realizados e o número de pacientes aguardando um órgão.

Implementada com todo o rigor técnico-científico, essa tecnologia pode beneficiar os pacientes no Brasil. Considerando-se as características de nossos doadores, vantagens como a avaliação objetiva ex vivo da função de órgãos antes do transplante — mitigando dúvidas em relação à qualidade dos órgãos — e a possibilidade de se prolongar com segurança o tempo de preservação, tornam a máquina de perfusão uma ferramenta próspera.

ABSTRACT

Brazil, like most countries in the world, experiences the expansion of extended criteria donors, mainly due to the aging of the population and the obesity epidemic. Concerns regarding the quality of these organs along with the vast territorial areas of the country compromise the utilization rate of livers from donors and aggravate the discrepancy between the number of liver transplants performed and the needed. Ex situ liver machine perfusion offers superior preservation for livers from extended criteria donors, limiting cold ischaemia time and offering the possibility of evaluation of their function before transplantation as well as the reconditioning of marginal organs. Objections such as the financial cost, difficulty in transporting the device between hospitals, and demand of trained professionals in the handling of the device must be pondered with the possibility of increasing the number of transplants and the utilisation rate of donor organs. The optimal use of this resource, through the careful selection of donors and the appropriate technical and scientific knowledge, can ensure an effective and successful implementation of this technology.

Keywords: Liver Transplant. Ex situ Liver Machine Perfusion. Extended Criteria Donors. Organ Preservation. Organ Donation..

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012–2019). Registro Brasileiro de Transplantes. 2019;XXV:4.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2011–2018). Registro Brasileiro de Transplantes. 2018;XXIV:4.
3. Bertasi RAO, Bertasi TGO, Reigada CPH, Ricetto E, Bonfim KO, Santos LA, et al. Profile of potential organ donors and factors related to donation and non- donation of organs in an Organ Procurement Service. Rev Col Bras Cir. 2019;46(3):e20192180.
4. O'Neill S, Srinivasa S, Callaghan CJ, Watson CJ, Dark JH, Fisher AJ, et al. Novel Organ Perfusion and Preservation Strategies in Transplantation - where are we going in the UK? Transplantation. 2020.
5. Rijkse E, JN IJ, Minnee RC. Machine perfusion in abdominal organ transplantation: Current use in the Netherlands. World J Transplant. 2020;10(1):15–28.
6. Ravikumar R, Leuvenink H, Friend PJ. Normothermic liver preservation: a new paradigm? Transpl Int. 2015;28(6):690–699.
7. Boteon YL, Afford SC. Machine perfusion of the liver: Which is the best technique to mitigate ischaemia-reperfusion injury? World J Transplant. 2019;9(1):14–20.
8. Boteon YL, Afford SC, Mergental H. Pushing the Limits: Machine Preservation of the Liver as a Tool

- to Recondition High-Risk Grafts. *Curr Transplant Rep.* 2018;5(2):113–120.
9. Ceresa CDL, Nasralla D, Watson CJE, Butler AJ, Coussios CC, Crick K, et al. Transient Cold Storage Prior to Normothermic Liver Perfusion May Facilitate Adoption of a Novel Technology. *Liver Transpl.* 2019;25(10):1503–1513.
 10. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J, et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transpl.* 2018;24(12):1699–1715.
 11. de Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT, et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant.* 2019;19(4):1202–1211.
 12. Karimian N, Raigani S, Huang V, Nagpal S, Hafiz EOA, Beijert I, et al. Subnormothermic Machine Perfusion of Steatotic Livers Results in Increased Energy Charge at the Cost of Anti-Oxidant Capacity Compared to Normothermic Perfusion. *Metabolites.* 2019;9(11):246.
 13. Ceresa C, Nasralla D, Jassem W. Normothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Rep.* 2018;5(1):104–110.
 14. Mergental H, Stephenson BTF, Laing RW, Kirkham AJ, Neil DAH, Wallace LL, et al. Development of Clinical Criteria for Functional Assessment to Predict Primary Nonfunction of High-Risk Livers Using Normothermic Machine Perfusion. *Liver Transpl.* 2018;24(10):1453–1469.
 15. Watson C, Jochmans I. From “Gut Feeling” to Objectivity: Machine Preservation of the Liver as a Tool to Assess Organ Viability. *Curr Transplant Rep.* 2018;5(1):72–81.
 16. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018;557(7703):50–56.
 17. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Hypothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Rep.* 2018;5(1):93–102.
 18. Quillin RC, 3rd, Guarrera JV. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24(2):276–281.
 19. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Machine perfusion strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019;8(5):490–501.
 20. Muller X, Schlegel A, Kron P, et al. Novel Real-time Prediction of Liver Graft Function During Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Before Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2019;270(5):783–790.
 21. Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, Mullhaupt B, Neff F, Clavien PA. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol.* 2014;60(4):765–772.
 22. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg.* 2015;262(5):764–771.
 23. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464–470.
 24. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91–96.

Recebido em: 12/05/2020

Aceito para publicação em: 17/06/2020

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Yuri Longatto Boteon

E-mail: yuri.boteon@gmail.com

