

**EFETIVIDADE DA MÁQUINA DE PERFUSÃO HIPOTÉRMICA VERSUS
ARMAZENAMENTO ESTÁTICO PARA PRESERVAÇÃO DO RIM DE DOADOR
FALECIDO: REVISÃO RÁPIDA**

*EFFECTIVENESS OF HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION VERSUS COLD STATIC
STORAGE FOR DECEASED DONOR KIDNEY PRESERVATION: RAPID REVIEW*

FRANÇA, Samira Virginia de¹
FREITAS, Luciana da Cunha²
SÁ, Gleyciane Ferreira Cavalcante³
CAMARGO, Erika Barbosa⁴
BOTELHO, Raquel Braz Assunção⁵

1. Mestranda em Saúde Coletiva, chefe da Unidade de Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde e membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB), samira.franca@ebserh.gov.br

2. Bibliotecária, MBA em Administração Estratégica de Sistemas de Informação, Analista Administrativo – Biblioteconomia e membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB), freitas.luciana@ebserh.gov.br

3. Bióloga, mestre em Meio Ambiente e Desenvolvimento, assistente administrativa na Unidade de Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde e membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB), glyciane.sa@ebserh.gov.br

4. Nutricionista, doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, erika.barbosacamargo@gmail.com

4. Nutricionista, doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz - Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, erika.barbosacamargo@gmail.com

5. Nutricionista, doutora em Ciências da Saúde, professora titular e coordenadora do programa de pós-graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, colaboradora do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPTS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Diretoria Regional de Brasília, raquelbabotelho@gmail.com

RESUMO

Tecnologia: máquina de perfusão hipotérmica. **Indicação:** Transplante renal de doador falecido.

Pergunta: Qual a efetividade da máquina de perfusão hipotérmica (HMP) para a preservação do rim de doador falecido, quando comparada ao armazenamento estático a frio (SCS)?

Objetivo. Avaliar a efetividade da máquina de perfusão hipotérmica na preservação do rim de doador falecido, em comparação com o armazenamento estático a frio. **Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas (*overview*) do tipo revisão rápida. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados: PubMed, Embase, BVS, Epistemonikos, Cochrane Library e em bases de registro de protocolos de revisões sistemáticas e ensaios clínicos, utilizando descritores e estratégias de busca predefinidas. A avaliação da qualidade metodológica dos

estudos incluídos foi feita através da ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Resultados:** Duas revisões sistemáticas atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídas na análise. Uma delas apresentou alto nível de qualidade metodológica. **Conclusão:** O uso da HMP para a preservação de rins de doadores falecidos foi associado a melhores desfechos clínicos relacionados à função retardada e à sobrevida do enxerto e foi considerado custo-efetivo, quando comparado ao SCS. Faz-se necessária a geração de evidências mais robustas acerca dos custos e benefícios do uso desta tecnologia no âmbito do SUS.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante renal; Preservação de órgãos; Perfusão; Isquemia fria; Revisão rápida.

ABSTRACT

Technology: hypothermic machine perfusion. **Indication:** Deceased donor kidney transplantation. **Question:** How effective is hypothermic machine perfusion (HMP) for preserving deceased donor kidneys compared to static cold storage (SCS)? **Objective:** To evaluate the effectiveness of the hypothermic machine perfusion in preserving the deceased donor kidney, compared to static cold storage. **Methods:** Rapid review of systematic reviews (*overview*). A bibliographic survey was carried out in the databases: PubMed, Embase, VHL, Epistemonikos, Cochrane Library and in databases of systematic review protocols and clinical trials, using predefined descriptors and search strategies. The assessment of the methodological quality of the included studies was performed using the AMSTAR-2 tool (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Results:** Two systematic reviews met the eligibility criteria and were included in the analysis. One of them performed a high level of methodological quality. **Conclusion:** The use of HMP for the preservation of deceased donor kidneys was associated with better clinical outcomes related to delayed graft function and graft survival and was considered cost-effective. It is necessary to generate more evidence about the costs and benefits of using this technology within the Brazilian Unified System of Healthcare (SUS).

Keywords: Kidney Transplantation; Organ Preservation; Perfusion; Cold Ischemia; Rapid Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR 2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CIT: *Cold ischemia time* – tempo de isquemia fria, definido como o tempo decorrido desde a retirada do órgão do doador até sua implantação no receptor.

DBD: *donation after brain death* – doador falecido por morte encefálica.

DCB: *donation after circulatory death* – doador falecido por morte circulatória.

DGF: *delayed graft function* – função retardada do enxerto, definida como a necessidade de diálise na primeira semana após o transplante.

DCE: Doador(es) de critério expandido, definido como doadores falecidos que possuem determinados fatores de risco que podem reduzir a qualidade/viabilidade do órgão doado.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* – razão de custo-efetividade incremental

PNF: *Primary nonfunction* – não-função primária, definida como a ausência de recuperação da função renal e a consequente necessidade de hemodiálise nos primeiros três meses após o transplante.

HMP: *Hypothermic machine perfusion* – Máquina de perfusão hipotérmica.

PICOS: uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para população (population), intervenção (intervention), comparador (comparator), desfecho (outcome) e tipo de estudo (study).

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SCS: *static cold storage* – armazenamento estático a frio.

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é considerado o tratamento mais adequado para a insuficiência renal irreversível. Dados do *Global Observatory on Donation and Transplantation* (GODT), mostram que em 2021 foram realizados 92.532 transplantes renais ao redor do mundo¹. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, em 2022, foram realizados 5.323 transplantes de rim². “Por serem um par, os rins podem ser doados tanto em vida quanto após o falecimento, já que a função renal pode ser mantida por um único rim, sem que isso cause prejuízos à saúde do doador”^{3:1}. No caso de doadores falecidos, os transplantes renais são realizados preferencialmente por doadores com morte encefálica (DBD), já que órgãos de doadores com morte circulatória (DCB) são mais vulneráveis aos danos provocados pelo processo de isquemia e reperfusão e correm maior risco de sofrerem função retardada do enxerto (DGF) e terem

menor tempo de sobrevida⁴.

Entretanto, a quantidade de órgãos disponíveis para transplantes renais é insuficiente comparada ao volume crescente de pacientes que aguardam em uma longa lista de espera⁵. Dados do Ministério da Saúde mostram que, em junho de 2022, 32.481 pacientes aguardavam por um rim no Brasil⁶. Essa lista vem crescendo exponencialmente, tendo aumentado cerca de 18% em seis meses. Dados mais recentes apontam que, em janeiro de 2023², 38.388 pacientes estavam à espera de um transplante renal no país.

Este desequilíbrio entre a demanda e a disponibilidade de órgãos para transplante renal tem levado à utilização de órgãos de doadores de critérios expandidos ou órgãos com tempos de isquemia prolongados. O tempo de isquemia fria abrange desde o momento de retirada do órgão do corpo do doador até o reimplante no receptor⁷.

Doadores de Critério Expandido (DCE), definidos como aloenxertos de doadores falecidos com mais de 60 anos de idade e aqueles de doadores com idade entre 50-59 anos com pelo menos duas das seguintes características: história de hipertensão, creatinina sérica maior que 1,5 mg/dL ou cerebrovascular como causa da morte^{8,13}.

Os órgãos de doadores de critério expandido são frequentemente associados a taxas mais altas de descarte devido a um risco aumentado antecipado de não-função primária (PNF) ou função retardada do enxerto (DGF), que se configura como um dos principais fatores de risco para a falha do enxerto em 1 ano⁹. Esses desafios suscitam a busca contínua por estratégias que viabilizem o aproveitamento da maior quantidade possível de doações. Uma delas é a identificação de “qual mecanismo de preservação de órgãos consegue otimizar o estado dos rins antes do transplante, a fim de alcançar melhores resultados pós-transplante”^{10:1}.

Existem dois métodos predominantes para o armazenamento hipotérmico de aloenxertos renais de doadores falecidos, o armazenamento estático em gelo e a perfusão em máquina hipotérmica (Figura 1).

O armazenamento estático a frio (SCS) envolve a lavagem do rim com solução de preservação fria seguida de armazenamento em um recipiente de solução de preservação cercado por gelo. A máquina de perfusão hipotérmica (HMP) é uma abordagem alternativa que permite que os enxertos renais sejam continuamente perfundidos com solução de preservação fria durante o transporte entre os centros doador e receptor^{4:2}.

Figura 1 – Esquema de uma máquina de perfusão renal

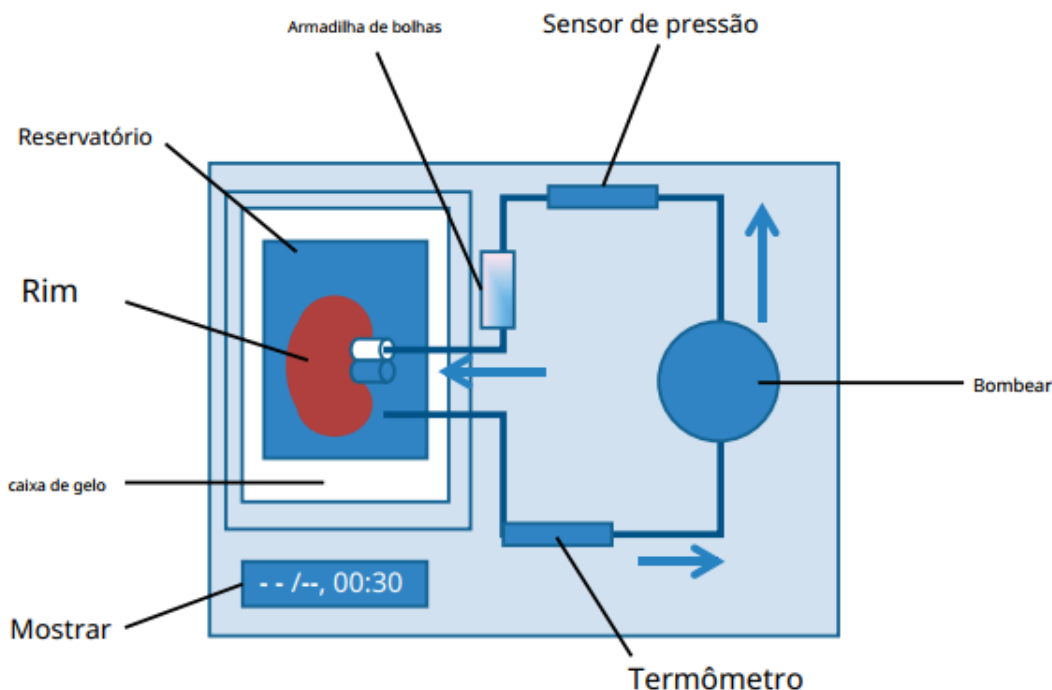


Figura 1 Esquema de um dispositivo de perfusão de máquina hipotérmica. O rim repousa em um banho de solução de preservação cercado por uma caixa de gelo. A solução é retirada do reservatório e bombeada através da artéria renal. A dinâmica de temperatura, pressão e fluxo pode ser monitorada

Fonte: O'Callaghan, Morgan, Knight, Morris¹¹

Até a década de 1970 a maior parte dos rins doados era preservada por meio de máquina de perfusão. A situação mudou a partir da década de 1980, quando as instituições passaram a optar pela preservação dos rins pelo método de armazenamento estático. Isso ocorreu porque o elevado custo inicial de implantação da HMP exigia evidências de alta qualidade que justificassem a substituição do SCS. Mas os estudos da época não encontraram resultados vantajosos para uso da máquina de perfusão, mostrando, por exemplo, que o alto custo e o risco de falha do equipamento não justificariam seu uso, se comparado à facilidade e ao baixo custo do armazenamento estático a frio^{4,12}.

A partir do surgimento de novos equipamentos no mercado, estudos recentes voltaram a comparar o armazenamento estático com a máquina de perfusão hipotérmica. Neste sentido, esta revisão rápida buscou identificar e sintetizar as melhores evidências científicas disponíveis a respeito da efetividade desses dois métodos de preservação no contexto do transplante de rins de doadores falecidos.

O transplante renal é um procedimento de alta complexidade e está incluído no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP) do Sistema Único de Saúde (SUS). Mas a aquisição e utilização da máquina de perfusão em estabelecimentos públicos no país ainda é incipiente. Em geral, as unidades de transplante renal utilizam o armazenamento estático a frio como método para preservação dos rins durante o período compreendido entre a coleta no doador até a implantação do órgão no paciente receptor.

Atualmente, existe apenas uma máquina de perfusão com autorização para comercialização e uso em transplantes renais no Brasil, registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sob o número 81987069009, processo 25351.743378/2021-85.

OBJETIVO

Avaliar a efetividade da máquina de perfusão hipotérmica na preservação do rim de doador falecido, em comparação com o armazenamento estático a frio.

Objetivos específicos: identificar os resultados clínicos e econômicos mais relevantes da utilização da máquina de perfusão hipotérmica no transplante renal de doadores falecidos por morte encefálica; e avaliar se a máquina de perfusão hipotérmica é mais eficaz para garantir a viabilidade do órgão de doadores de critério expandido e nos casos em que o tempo de isquemia fria precisa ser prolongado.

MÉTODOS

Esta é uma revisão de revisões sistemáticas (*overview*) do tipo revisão rápida, elaborada de acordo com o método proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)¹³⁻¹⁴, um guia da Colaboração

Cochrane¹⁵, a Declaração PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)¹⁶ de 2020 e a Diretriz Metodológica de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos proposta pelo Ministério da Saúde do Brasil¹⁷.

As revisões rápidas são definidas como um tipo de síntese do conhecimento científico que segue um processo semelhante ao das revisões sistemáticas, mas com a simplificação de algumas etapas para que seja possível produzir informações de forma mais rápida¹⁸.

Assim, tal método se caracteriza como uma alternativa eficiente na síntese de evidências para o apoio à elaboração de políticas públicas e à tomada de decisões em saúde, sendo empregado tanto nos processos de incorporação, alteração e exclusão de tecnologias em saúde, quanto nas decisões clínicas¹⁹.

Questão clínica

Qual a efetividade da máquina de perfusão hipotérmica para a preservação do rim de doador falecido, quando comparada ao armazenamento estático a frio?

PICOS

População

Rim de doador falecido

Intervenção

Máquina de perfusão hipotérmica

Comparadores

Armazenamento estático a frio

Outcomes – Desfechos

- Primário: incidência de função retardada do enxerto;

- Secundários: sobrevida do enxerto, sobrevida do paciente, possibilidade de extensão o tempo de isquemia fria, dentre outros relacionados ao sucesso do transplante.

Studies – tipos de estudos

Apenas revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) e metanálises.

Métodos de busca para identificação de estudos

Buscas eletrônicas

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: PubMed, Embase, Cochrane Library, Virtual Health Library (BVS – Biblioteca Virtual em Saúde) e Epistemonikos.

Buscas em outros recursos

Foram realizadas buscas exploratórias no repositório de estudos da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) e em bases de registro de protocolos de revisões em andamento, como Prospero e Open Science Framework.

Estratégias de busca

Os termos de busca foram selecionados a partir do *Medical Subject Headings* (MeSH), *Embase Subject Headings* (Emtree) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS), considerando cada elemento da estratégia PICOS. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados entre si pelos operadores booleanos OR e AND. A estratégia de busca completa pode ser consultada no Apêndice I – Estratégias de busca.

Cabe ressaltar que as estratégias de busca incluíram, como filtros de tipo de estudo, tanto revisões sistemáticas e metanálises quanto ensaios clínicos randomizados, a fim de facilitar a identificação de artigos de ECRs eventualmente publicados após a data de coleta de dados das revisões mais recentes.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

Foram incluídas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que incluíssem como participantes doadores de rins adultos falecidos por morte encefálica, sem restrição de idioma ou data, com ou sem metanálise de dados quantitativos.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos de estudos relacionados a transplante que não seja renal, estudos com doadores vivos, estudos com modelos animais, estudos envolvendo transplantes de múltiplos órgãos, estudos envolvendo apenas doadores com morte circulatória e estudos envolvendo doadores com morte circulatória cujos resultados não permitem uma separação clara entre subgrupos de DCD e DBD.

Seleção, coleta e análise de dados

Os artigos identificados nas bases de dados foram adicionados ao gerenciador de referências *Zotero* (versão 6) (<https://www.zotero.org>), onde foram removidos os duplicados. Em seguida os estudos foram transferidos para o software *Rayyan* (<https://www.rayyan.ai>), onde dois revisores independentes (GFCS, LCF) fizeram a leitura de títulos e resumos e seleção de artigos para leitura completa, seguindo os critérios de elegibilidade. Os artigos selecionados para leitura completa foram avaliados por dois revisores independentes (GFCS, LCF). Após a leitura, excluíram-se os artigos que não respondiam à questão de pesquisa e não atendiam aos critérios de inclusão. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou por meio de discussão com um terceiro autor (SVF). Todos os motivos de exclusão de estudos foram registrados e quantificados.

Por fim, buscou-se, dentre os resultados recuperados a partir da estratégia de busca inicial, ensaios clínicos randomizados eventualmente publicados após a data de publicação das revisões sistemáticas selecionadas. Mas não foram identificados artigos que preenchessem aos critérios de elegibilidade.

As informações extraídas dos artigos selecionados para análise foram inseridas em uma planilha

de extração de dados previamente construída no Microsoft Excel, contendo os seguintes campos: Fonte, Ano, Título, Autores, Tipo de estudo, Objetivo do estudo, Bases de dados pesquisadas, Critérios de inclusão, Critérios de exclusão, Total de estudos incluídos, Amostra dos estudos incluídos, População, Tempo de seguimento, Intervenção, N intervenção, Comparador, N comparador, Desfecho (primário e secundários), Resultados, Extração do primeiro parágrafo da discussão, Extração do último parágrafo da discussão, Conclusão dos autores, Financiamento, Limitações do estudo, Análise de risco de viés dos estudos (se houve ou não e resultados), Observações e Decisão final dos revisores.

Todo o processo de identificação e seleção dos estudos foi registrado em um fluxograma, de acordo com a declaração PRISMA 2020, a fim de comunicar de forma clara e objetiva como as evidências encontradas foram selecionadas.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada a partir da ferramenta AMSTAR 2²⁰.

AMSTAR 2 é um instrumento (uma lista de verificação de 16 itens) utilizado na avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas ou pode ser utilizado como um guia para a realização de uma revisão sistemática. O AMSTAR 2 foi desenvolvido para avaliar revisões sistemáticas de estudos randomizados e não randomizados. O usuário responde SIM, PARCIALMENTE SIM ou NÃO a cada avaliação. São necessários dois julgamentos concordantes durante a avaliação da qualidade, para garantir a classificação de baixo risco de viés)^{21:1}.

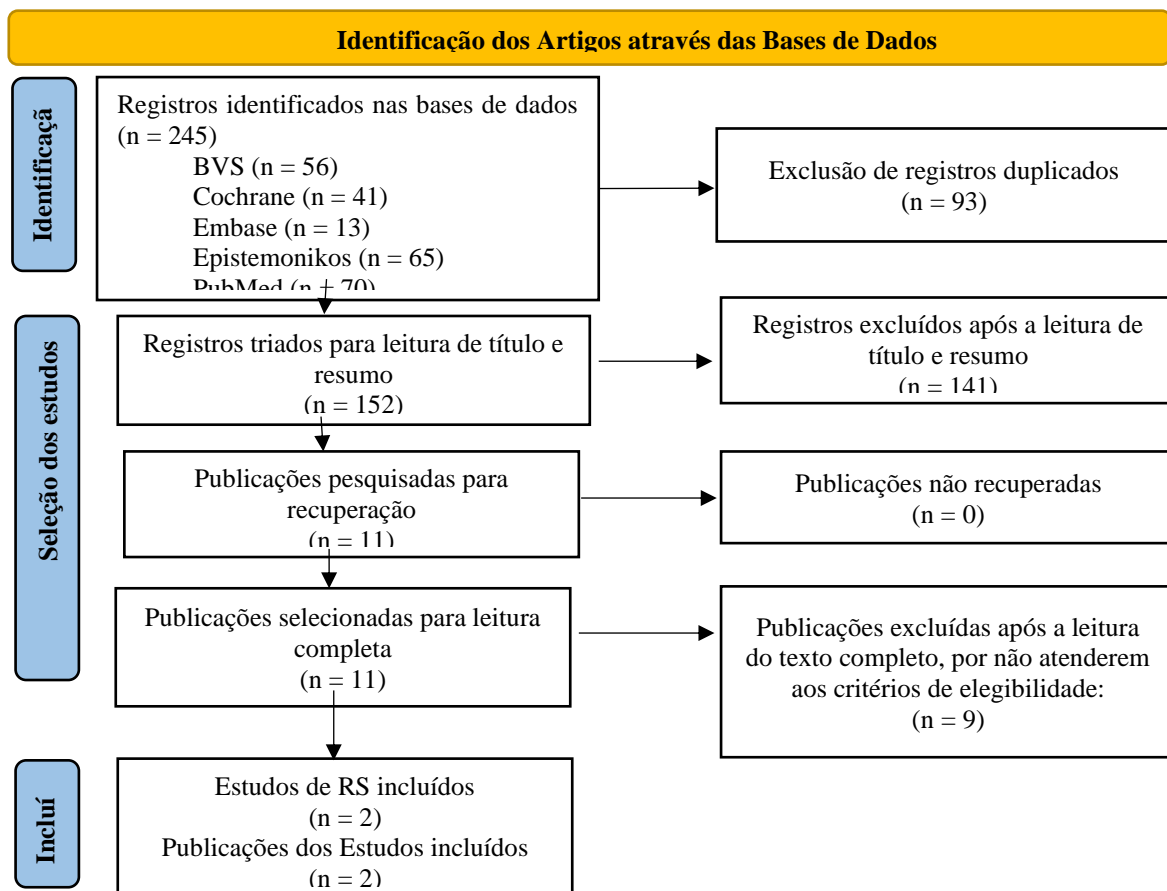
O resultado global da ferramenta é obtido pela aplicação dos seguintes critérios²²:

- Alta: se a revisão sistemática não apresentar nenhuma ou uma única resposta “NÃO” para um item considerado não crítico;
- Moderada: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta “NÃO” em itens considerados não críticos;
- Baixa: se a revisão sistemática apresentar, pelo menos, uma resposta “NÃO” em um item crítico, com ou sem resposta “NÃO” para itens considerados não críticos;
- Criticamente baixa: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta “NÃO” para itens considerados críticos, com ou sem respostas “NÃO” para itens não críticos.

RESULTADOS

As buscas foram realizadas em 25 de janeiro de 2023 nas bases BVS, Epistemonikos e Embase, em 26 de janeiro de 2023 na Cochrane e em 27 de janeiro de 2023 na PubMed. A partir das estratégias de busca descritas no Apêndice I, foram identificadas 245 referências. Após a eliminação das duplicadas, restaram 153 artigos. Após a leitura de títulos e resumos, considerando os critérios de inclusão/exclusão previamente definidos, foram selecionados e recuperados 11 artigos para leitura completa. Ao final, restaram dois artigos de revisões sistemáticas de ECRs com metanálise: Leite et al²³ (Apêndice II) e Tingle et al⁴ (Apêndice III). O processo completo de seleção das evidências está descrito na Figura 2. Na busca em bases de registro de protocolos de revisões sistemáticas foram identificadas duas revisões em andamento, registradas em 2015 e 2022.

Figura 2 – Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos



Fonte: autoria própria.

Leite et al²³ publicaram, em 2019, uma revisão sistemática com metanálise intitulada “Máquina de perfusão *versus* armazenamento estático na preservação renal de doadores com morte encefálica”, tendo como desfecho primário a função retardada do enxerto (DGF) em pacientes transplantados renais com a utilização da *LifePort Kidney Transporter Machine*®. Embora os autores mencionem o desenvolvimento de um protocolo prévio para realização do estudo, não foi possível localizar tal protocolo, nem identificar com clareza as ferramentas metodológicas utilizadas para a execução da pesquisa, a redação dos resultados e a análise da qualidade e do risco de viés dos estudos incluídos.

Os critérios de inclusão da revisão foram: artigos de ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre transplante renal de doador com morte encefálica. Os critérios de exclusão foram: estudos que não constituíssem apenas ECR; modelos animais; estudos que incluíssem apenas doadores com morte circulatória; estudos que não utilizassem a *LifePort Kidney Transporter Machine*®; estudos isolados de custo-efetividade; e transplantes de múltiplos órgãos. Os autores selecionaram dois ensaios clínicos randomizados, publicados em 2009 e 2017: Moers et al²⁴, com uma amostra de 588 rins provenientes de DBD, e Tedesco-Silva et al²⁵, com 160 rins de DBD, totalizando uma amostra de 748 rins de doadores com morte encefálica²³.

Tingle et al⁴ publicaram, em 2020, uma revisão sistemática intitulada “A máquina de perfusão hipotérmica é superior ao armazenamento a frio estático no transplante renal de doador falecido: uma metanálise”. O estudo seguiu as diretrizes do *Cochrane Handbook for Interventional Systematic Reviews* e do PRISMA (incluindo a lista de verificação PRISMA).

Foram incluídos 14 ensaios clínicos quase-randomizados que compararam diretamente o uso de HMP com SCS para preservação de rins humanos antes do transplante, de forma pareada (ambos os rins de cada doador são incluídos no estudo, um deles submetido ao armazenamento estático a frio e o outro à máquina de perfusão) ou não pareada, e sem restrições quanto à data de publicação. Modelos animais e transplantes multiviscerais foram excluídos. O desfecho primário avaliado em todos os estudos foi a incidência de função retardada do enxerto (DGF). Os desfechos secundários incluíram sobrevida do enxerto, incidência de não-função primária (PNF), sobrevida do paciente, implicações econômicas, função do enxerto e rejeição aguda.

Os estudos incluídos abrangeram um total de 2.138 participantes (receptores) em 12 países diferentes, incluindo um ECR no Brasil²⁵. A revisão buscou analisar e apresentar os resultados em dois subgrupos, de acordo com o(s) tipo(s) de doador(es) incluído(s) em cada um dos estudos (DCD e DBD). Somando-se as amostras de participantes do tipo DBD, tem-se um total de 971 rins analisados⁴.

Quatro modelos de máquinas de perfusão foram utilizados nos 14 estudos: sete usaram *Waters Mox-100*, um *Gambro PF-3B*, um *Nikkiso APS-02* e cinco *LifePort Kidney Transporter Machine*®, sendo esta última o modelo mais utilizado em estudos recentes.

Para avaliar a qualidade dos artigos, Tingle et. al⁴ utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés Cochrane²⁶. Já a certeza da evidência foi avaliada com a utilização da ferramenta GRADE²⁷. No geral, os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés, sendo que apenas três dos 14 tendem a ter alto risco de viés⁴.

A partir da verificação de qualidade com a ferramenta AMSTAR 2²⁰, a revisão de Leite et al²³ foi classificada como estudo de qualidade criticamente baixa e a de Tingle SJ et al⁴ como de alta qualidade. As características gerais das duas RS incluídas estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

| | |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudo | Leite RRA, Schanaider A, Fonseca ER, Xavier VL, Miranda LCD. Machine perfusion versus cold storage in renal preservation of deceased donors with brain death: systematic review and meta-analysis ²³ . |
| Objetivo | Avaliar a eficácia do uso de máquina de perfusão portátil (LifePort Kidney Transporter Machine®), utilizada no Brasil, comparada ao armazenamento estático, no transplante renal de doadores com morte encefálica. |
| Número de estudos incluídos / desenho | 2 ensaios clínicos randomizados: Moers et al ²⁴ e Tedesco-Silva et al ²⁵ |
| País dos estudos primários | Moers et al ²⁴ - Europeu (Holanda, Bélgica e Alemanha); Tedesco-Silva et al ²⁵ - Nacional (Brasil) |
| Características dos participantes | Moers et al ²⁴ : doadores com morte circulatória e doadores com morte encefálica (com resultados separados por categoria) Tedesco-Silva et al ²⁵ : exclusivamente rins de doadores com morte encefálica. |
| Intervenção e comparador | Intervenção: Máquina de perfusão portátil (HMP) Comparação: Armazenamento estático a frio (SCS) |
| Desfechos | Função retardada do enxerto (DGF) |
| Qualidade da RS | Criticamente baixa |
| Estudo | Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JAG, Goodfellow M, Thompson ER, Ibrahim IK, et al. Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: a meta-analysis ⁴ . |

| | |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objetivo | Revisar as evidências atuais de ensaios controlados quase-randomizados para comparar HMP e SCS em transplante renal de doador falecido. |
| Número de estudos incluídos / desenho | 14 ensaios controlados quase-randomizados. |
| País dos estudos primários | Brasil, África do Sul, Japão, China, Polônia, Canadá, Estados Unidos, Europa, Alemanha, Bélgica, Holanda. |
| Características dos participantes | Doadores de rins falecidos com morte encefálica. |
| Intervenção e comparador | Intervenção: Máquina de perfusão portátil (HMP); Comparação: Armazenamento estático a frio (SCS) |
| Desfechos | Primário: Função retardada do enxerto (DGF); Secundários: sobrevida do enxerto, incidência de não função primária (PNF), sobrevida do paciente, implicações econômicas, função do enxerto e rejeição aguda. |
| Qualidade da RS | Alta |

Fonte: autoria própria.

Na RS Leite et al²³, o primeiro estudo, de Moers et al²⁴ relata o tempo médio de isquemia fria de 15 horas tanto no grupo da HMP quanto no de SCS e constatou-se que a HMP reduziu a DGF de forma estatisticamente significativa (RC=0,57; p=0,01). Já no ensaio de Tedesco-Silva et al²⁵ o tempo médio da isquemia fria foi de 25 horas tanto na HMP quanto no SCS. A incidência de DGF no grupo da HMP (45%) foi menor do que no SCS (61%). Portanto, o uso da máquina de perfusão foi estatisticamente significativa na redução dos casos de DGF em doadores com morte encefálica. Nenhum dos estudos selecionados identificou qualquer efeito adverso ou desfecho clínico negativo associado ao uso da HMP.

Algumas limitações foram observadas pelos autores em relação aos estudos analisados, como: utilização de diferentes soluções de preservação, o que pode configurar um viés, haja vista que as diferentes composições dos líquidos também podem influenciar a qualidade da preservação do órgão. Além disso, apenas a DGF foi analisada como desfecho clínico e não foram incluídos desfechos de longo prazo, como sobrevida do enxerto e do paciente. Também não foram incluídas avaliações econômicas.

Por fim, a RS concluiu que:

a MP [máquina de perfusão] portátil parece configurar uma opção terapêutica promissora tanto na escolha e seleção do órgão quanto para melhorar o desfecho clínico relacionado à redução da DGF no paciente transplantado, em comparação ao uso do [armazenamento estático a frio] CS. Apesar desta conclusão, presente na revisão sistemática com metanálise ora efetuada, serão necessários estudos adicionais sobre a máquina de perfusão hipotérmica 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.^{23:9}

Na revisão sistemática de Tingle SJ et al⁴, segundo os autores, o uso da máquina de perfusão em comparação com o SCS reduz significativamente o risco relativo de DGF para todos os tipos de doadores (evidência de alta certeza; RR 0,77, IC 95% 0,67-0,90, P=.0006). Por outro lado, não houve evidência de diferenças nos efeitos do tratamento quando comparados tempos de isquemia fria curtos (<24 horas) versus longos (≥24horas)⁴.

Dos 8 estudos que avaliaram a sobrevida do enxerto em 1 ano: os dois com maior amostra (n = 1.034)^{24,28} relataram benefícios estatisticamente significativos na sobrevida do enxerto preservado com HMP versus SCS (90% SCS vs 94% HMP, log-rank P=.04; Cox HR para perda de enxerto em 1 ano, 0,52, P=.03²⁴; e 93% SCS vs 98% HMP, P=.026²⁸); quatro estudos relataram diferenças não significativas na sobrevida do enxerto em 1 ano; e dois não forneceram *p-value*.

Os dois estudos que avaliaram a sobrevida do enxerto no longo prazo e incluíram doadores do tipo DBD identificaram que a sobrevida do enxerto em 3 anos²⁴ e em 10 anos²⁹ foi significativamente melhorada com o uso de HMP versus SCS (91% vs 87%; taxa de risco ajustada para falha do enxerto = 0,60; P= .04²⁴; e 68,2% vs 43,0%²⁹), embora o resultado do segundo estudo não tenha relevância estatística⁴. Os autores observaram que essa melhora foi ainda mais expressiva no grupo de DCE (86% vs 76%; taxa de risco ajustada = 0,38; P= .01)⁴.

Nos sete estudos que avaliaram o desfecho de não-função primária^{24,25,30,31,32,33}, os autores não identificaram evidências de que a HMP alterou o risco relativo de desenvolver PNF quando comparado ao SCS (RR 0,88, IC 95% 0,58-1,33, P= .55)⁴.

Seis estudos relataram sobre a sobrevida do paciente, mas nenhum deles encontrou diferenças significativas durante períodos de seguimento que variaram de 1 a 10 anos⁴.

Nos cinco estudos que avaliaram a função do enxerto nos primeiros dias após o transplante, observou-se que as melhorias significativas são análogas às melhorias observadas na incidência de DGF. E, embora alguns estudos mencionem melhorias nos níveis de creatinina dos enxertos submetidos à HMP, a ausência de correções estatísticas e a impossibilidade de realizar a metanálise para esse desfecho não permitiram evidenciar se, de fato, a função do enxerto foi

afetada no longo prazo⁴.

Quatro estudos avaliaram a taxa de rejeição aguda, sugerindo que a incidência de rejeição no grupo tratado com HMP foi menor que no grupo SCS. Porém, os autores avaliaram que os resultados apresentados para este desfecho não foram estatisticamente significativos ou tiveram validade questionável⁴.

Dois estudos realizaram avaliações econômicas, um no contexto dos Estados Unidos e outro na Europa, ambos com base nos resultados de Moers 2009²⁴. As avaliações apontaram que a HMP se mostrou custo-efetiva em comparação ao SCS, mesmo tendo custos de implantação mais elevados. Isso se daria, principalmente por causa da diminuição dos custos de diálise gerada pela menor incidência de DGF no grupo de enxertos submetidos à HMP⁴.

Por fim, os autores concluíram que:

Há evidências de alta certeza de que a máquina de perfusão hipotérmica reduz a incidência de função retardada do enxerto e melhora a sobrevida do enxerto a curto e longo prazo quando comparada ao armazenamento a frio estático, em enxertos DBD e DCD. A análise econômica anterior sugere que o HMP é uma intervenção econômica^{4,9}.

O Quadro 2 apresenta um resumo dos resultados das duas RS incluídas nesta revisão.

Quadro 2 – Resultado por desfecho da comparação entre HMP e SCS

| Resultado por desfecho | Direção do efeito |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Desfecho: Função retardada do enxerto (DGF) | |
| 84 rins colocados em HMP tiveram DGF, enquanto 110 pacientes em SCS evoluíram com diálise na primeira semana pós-transplante (Leite et al ²³). | + |
| Redução do risco relativo de DGF para todos os tipos de doadores: RR 0,77, IC 95% 0,67-0,90, P=.0006 (Tingle SJ et al ⁴). | + |
| Desfecho: sobrevida do enxerto no curto prazo | |
| 8 estudos relataram benefícios estatisticamente significativos (90% SCS vs 94% HMP, log-rank P=.04; Cox HR para perda de enxerto em 1 ano, 0,52, P=.0324; e 93% SCS vs 98% HMP, P=.02628); 4 relataram diferenças não significativas e dois não forneceram p-value (Tingle SJ et al ⁴) | + |
| Desfecho: sobrevida do enxerto no longo prazo | |
| Melhora de 91% vs 87%; taxa de risco ajustada para falha do enxerto = 0,60; P= .0424; e 68,2% vs 43,0%. A melhora foi mais expressiva no grupo de DCE: 86% vs 76%; taxa de risco ajustada = 0,38; P= .01 (Tingle SJ et al ⁴) | + |
| Desfecho: Incidência de não função primária - PNF | |
| Sem resultados estatisticamente significativos: RR 0,88, IC 95% 0,58-1,33, P= .55 (Tingle SJ et al ⁴) | (0) |
| Desfecho: sobrevida do paciente | |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Nenhum estudo encontrou diferenças significativas durante períodos de seguimento que variaram de 1 a 10 anos (Tingle SJ et al ⁴) | (0) |
| Desfecho: Implicações econômicas | |
| HMP é custo-efetiva em doadores padrão (custo médio total US\$ 8.668 x US\$ 11.294 – Europa; US\$ 92.561 x US\$ 104.118 – EUA) e em doadores de critério expandido (US\$ 106.012 x US\$ 114.530 – EUA) (Tingle SJ et al ⁴) | + |
| Desfecho: Função do enxerto | |
| De modo geral, não houve evidências de diferenças no longo prazo; e no curto prazo as melhorias são análogas à redução na incidência de DGF (Tingle SJ et al ⁴) | (0) |
| Desfecho: Rejeição aguda | |
| Houve redução do risco, porém os resultados não foram estatisticamente significativos ou tiveram validade questionável (Tingle SJ et al ⁴) | (?) |

Fonte: Autoria própria. / **Legenda:** (+) Efeito favorável à intervenção; (0) Sem diferença de efeito dos grupos comparadores; (?) Incerteza de efeito sobre a intervenção.

DISCUSSÃO

O conjunto de publicações recuperadas para leitura completa (n = 11), mostra que as pesquisas sobre a HMP focam, com frequência, na análise dos benefícios deste equipamento para reduzir os danos causados pelo processo de isquemia-reperusão – o dano da reperusão é devido à resposta inflamatória dos tecidos danificados. E indicam, de modo geral, um parecer favorável ao uso desta tecnologia¹².

Em se tratando das duas publicações selecionadas a partir dos critérios de elegibilidade determinados nesta revisão rápida^{4,23}, o principal desfecho primário avaliado na comparação entre os métodos de preservação estático a frio (SCS) e a máquina de perfusão foi a incidência de função retardada do enxerto (DGF)^{34,294}. A incidência de não-função primária; a sobrevida do enxerto a curto ou longo prazos; a taxa de mortalidade/sobrevida do paciente; as implicações econômicas; a função do enxerto; e a taxa de rejeição aguda em doadores do tipo DBD e DCD foram os desfechos secundários analisados por Tingle et. al⁴, embora tenham sido relatados em apenas alguns dos ECRs incluídos.

O estudo de Leite et al.²³ responde à questão de pesquisa levantada nesta revisão rápida, ao sintetizar os resultados de ensaios-clínicos randomizados que compararam os efeitos do uso da HMP versus SCS exclusivamente em rins de doadores com morte encefálica. A incidência de DGF foi o único desfecho avaliado nesta revisão. Os autores concluíram que o uso da HMP foi

estatisticamente significativa na diminuição de DGF, possibilitando a redução de custos com internação hospitalar e diálise pós-transplante²³.

Já a publicação de Tingle et al⁴ se destaca como a mais atual, com maior volume de participantes e que avaliou grande parte dos desfechos de interesse desta revisão rápida. Os autores levantaram evidências significativas de que a HMP reduz a incidência da DGF e melhora a sobrevida do enxerto, quando comparada ao armazenamento tradicional, tanto em DBD quanto em DCD. No entanto, ressaltaram que os benefícios observados no uso da HMP também podem estar relacionados aos efeitos dos diferentes tipos de soluções de armazenamento usadas nos ensaios. Portanto, o tipo de solução de preservação utilizada, seja na HMP ou na SCS, é um preditor importante e deve ser considerado em decisões relacionadas aos métodos de preservação⁴.

Tingle et al⁴ evidenciaram que os estudos mais recentes, publicados na última década^{24,25,28,32,35}, utilizaram o equipamento *LifePort*, a única máquina de perfusão renal atualmente registrada no Brasil. Em todos eles, a *LifePort* diminuiu significativamente a incidência de DGF em comparação com o SCS (1355 participantes dos cinco estudos, RR 0,77, IC 95% 0,66-0,91, P= .002). Por outro lado, não houve evidência de um efeito de tratamento diferente entre esses estudos e os realizados antes de 2008, com outros tipos de HMP (P= .97). Os autores observaram ainda que não há evidências de um efeito de tratamento diferente relacionado a tempos de isquemia curtos e longos⁴.

As avaliações econômicas citadas por Tingle et. al⁴, realizadas no contexto europeu e estadunidense, mostraram que o uso de HMP seria custo-efetivo em relação ao SCS. Uma avaliação econômica realizada por Tedesco-Silva et al³⁶ apontou que a HMP seria uma alternativa custo-efetiva também no contexto brasileiro, com ICER de US\$ 22.117/QALY (R\$ 70.606/QALY), abaixo do limiar de custo-efetividade de três vezes o valor do PIB per capita (US\$ 28.574/R\$ 91.221). Nessa avaliação um modelo de árvore de decisão foi construído para simular uma população de 1.000 receptores de transplante renal, com base nos resultados de um ensaio clínico randomizado multicêntrico brasileiro e em dados de custos extraídos de diversas fontes, na perspectiva do SUS. Os autores concluíram que os custos adicionais para a aquisição e implantação da HMP no SUS são atenuados pelas melhorias na qualidade de vida

do paciente e o aumento do número de enxertos sobreviventes em 1 ano³⁶.

Para além dessa perspectiva comparativa, existem estudos recentes focados na análise da HMP. Knijff et al³⁷ afirmam que a HMP influencia muitas vias em mecanismos moleculares próprios da lesão de isquemia-reperfusão, como os níveis de fator induzível por hipóxia, indução de morte celular, disfunção endotelial e respostas imunes. Segundo os autores, compreender como a HMP influencia a lesão de isquemia-reperfusão pode levar a novas terapias capazes de melhorar os resultados do transplante renal.

Quanto à qualidade metodológica dos estudos selecionados para compor esta revisão rápida, a RS de Leite et al²³ apresentou qualidade criticamente baixa. Por outro lado, os dois ECRs analisados por esses autores também foram incluídos na RS de Tingle et. al⁴, que abrangeu um maior número de estudos e foi classificada como evidência científica de alta qualidade metodológica.

CONCLUSÃO

Esta revisão rápida buscou, a partir da síntese de duas revisões sistemáticas com metanálise^{4,23}, avaliar a efetividade da máquina de perfusão hipotérmica na preservação do rim de doadores falecidos *versus* armazenamento estático a frio.

Ambas as RS permitem concluir que a incidência de função retardada do enxerto (DGF) foi o principal desfecho avaliado e o mais favorável ao uso da HMP. De modo geral, esses estudos indicam que o risco relativo de DGF é significativamente menor com o uso da máquina de perfusão hipotérmica, comparado ao armazenamento estático a frio^{4,23}. Outro desfecho que apresentou resultados estatisticamente significativos e favoráveis ao uso da HMP foi o aumento da sobrevida do enxerto no curto e longo prazos⁴.

Para os desfechos relacionados a: incidência de não-função primária, sobrevida do paciente, função do enxerto no longo prazo e taxa de rejeição aguda, os resultados do uso de HMP e SCS foram semelhantes ou não foram estatisticamente significativos⁴.

Tanto nos artigos recuperados para leitura completa quanto nos estudos selecionados para esta revisão, não foram evidenciadas diferenças entre os efeitos da HMP e do SCS nos casos em que os órgãos precisaram ser submetidos a tempos de isquemia mais longos. Portanto, não é possível afirmar que o uso da máquina de perfusão permite prolongar o tempo compreendido entre a retirada e a implantação do órgão doado.

De modo geral, não foram identificadas evidências de desfechos desfavoráveis ao uso da HMP e sua utilização foi associada a melhores resultados clínicos e econômicos, quando comparada ao SCS. Por se tratar de uma tecnologia pouco disponível no SUS e com elevado custo de aquisição/manutenção, faz-se necessária a geração de evidências mais robustas acerca dos custos e benefícios do uso da HMP em comparação com o SCS nos transplantes renais realizados no âmbito do SUS.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

As autoras declaram que não possuem potenciais conflitos de interesses relacionados ao tema desta revisão.

FINANCIAMENTO

Projeto: Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal, chamada: PROEP/GEREB, Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal; número do processo:440207/2019-3.

REFERÊNCIAS

1. GODT - Global Observatory on Donation and Transplantation. Global Data: summary by country [Internet]. [Spain]: Global Observatory on Donation and Transplantation, c2016 [cited 2023 mar 17]. Available from: <https://www.transplant-observatory.org/summary/>
2. Ministério da Saúde (BR). Sistema Nacional de Transplantes. [Brasília]: Ministério da Saúde (BR); 2023 [cited 2023 mar 19]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt->

br/composicao/saes/snt

3. Ministério da Saúde (BR). O Brasil é o terceiro maior transplantador de rim do mundo [Internet]. [Brasília]: Ministério da Saúde (BR); 2022, nov 03 [cited 2023 mar 17]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/brasil-e-o-terceiro-maior-transplantador-de-rim-do-mundo>.
4. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JAG, Goodfellow M, Thompson ER, Ibrahim IK, et al. Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: a meta-analysis. Clin Transplant [Internet]. 2020 [cited 2023 mar 19];34(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ctr.13814> doi: [10.1111/ctr.13814](https://doi.org/10.1111/ctr.13814)
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Doadores Limítrofes no transplante de rim: quanto a função. Projetos Diretrizes [Internet]; 2008 Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina [cited 2023 mar 15] Available from: <https://amb.org.br/projeto-diretrizes/>
6. Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal -ICTDF. Dia Nacional de Doação de Órgãos e Tecidos: serviços realizados no ICTDF auxiliam Brasil a manter a 2ª colocação global. Brasília: Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal; 2022 set 27 [cited 2023 mar 17]. Available from: <https://ictdf.org.br/noticias/not%C3%ADcia>
7. Bond M, Pitt M, Akoh J, Moxham T, Hoyle M, Anderson R. The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. Health Technol Assess [Internet]. 2009 [cited 2023 mar 19];13(38). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta13380/#/abstract> doi: [10.3310/hta13380](https://doi.org/10.3310/hta13380)
8. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria PR Nº 2.600/2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [Internet] Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [cited 2023 mar 19]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
9. Gallinat A., Amrillaeva V., Hoyer D.P., Kocabayoglu P., Benko T., Treckman J.W., Van Meel M., Samuel U., Minor T., Paul A. Reconditioning by end-ischemic hypothermic in-house machine perfusion: A promising strategy to improve outcome in expanded criteria donors kidney transplantation. Clin. Transplant. [Internet]; 2017 [cited 2023 mar 20];31(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ctr.12904> doi: [10.1111/ctr.12904](https://doi.org/10.1111/ctr.12904).
10. 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 [Internet]. 2013 [cited

- 2023 mar 17];8(12): e81826. Available from:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081826> doi:
10.1371/journal.pone.0081826
11. O’Callaghan JM, Morgan RD, Kinight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Sur* [Internet]; 2013 [cited 2023 mar 8];100(8). Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/100/8/991/6138498?login=false> doi: 10.1002/bjs.9169
 12. Domínguez, JI, Amesti, M, Majerson A. Perfusión hipotérmica de máquina versus preservación en frío estático en el trasplante de riñón. *Medwave* [Internet]. 2018 [cited 2023 mar 19];18(7):e7359. Available from: <https://www.medwave.cl/puestadia/resepi/7360.html> doi: 10.5867/medwave.2018.07.7359
 13. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: a JBI position statement. *JBI Evid Synth* [Internet]. 2022;0(4):944-949. Available from: <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00371>
 14. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. North Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2021. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>.
 15. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Feb 24];130:13–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007>
 16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003583. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
 17. Ministério da Saúde (BR). *Diretrizes Metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [cited 2023 mar 15]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf/view
 18. Khangura S, Konnyu K, Cushman R, Grimshaw J, Moher D. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. *Syst Ver* [Internet]; 2012 [cited 2023 mar 20];1(10). Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-1-10> doi: 10.1186/2046-4053-1-10

19. Toma TS, Soares AC. Uma revisão rápida sobre revisões rápidas. Bol. Inst. Saúde [Internet]; 2016 [cited 2023 mar 21];17(1). Available from: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/bis/article/view/35388> doi: 10.52753/bis.2016.v17.35388
20. AMSTAR. AMSTAR 2 [Internet]. Canada: AMSTAR. c2021 [cited 2023 mar 10]. Available from: <https://amstar.ca/index.php>
21. Oxford Brazil EBM Alliance. Ferramenta Amstar 2 [Internet]. [Rio de Janeiro]: Oxford Brazil EBM Alliance; c2020. [cited 2023 março 22]. Available from: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/ferramenta-amstar/>
22. Universidade Federal de Santa Catarina. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático [Internet]. Santa Catarina: COBE/UFSC; 2022 [cited 2023 março 22]. Available from: <https://guiariscodetviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-14-analise-da-qualidade-metodologica-de-revisoes-sistematicas-com-a-ferramenta-amstar-2/>
23. Leite RRA, Schanaider A, Fonseca ER, Xavier VL, Miranda LCD. Machine perfusion versus cold storage in renal preservation of deceased donors with brain death: systematic review and meta-analysis. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2019 [cited 2023 fev 15];46(2):e2079. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/fb9d5778b9dc9bea12e1cd0aa4f6694740f49426> doi: 10.1590/0100-6991e-20192079
24. 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 [cited 2023 março 15];360(1):7-19. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0802289?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov doi: 10.1056/NEJMoa0802289
25. Tedesco-Silva HJ, Mello Offerri JC, Ayres Carneiro V, 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 [cited 2023 março 15];3(5):e155. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441986/> doi 10.1097/TXD.0000000000000672
26. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versão 5.1.0. 2011 [cited 2023 março 20]. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
27. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 [cited 2023 março 18];64(4):383-394. Available from:

- [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(10\)00330-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00330-6/fulltext) doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
28. Zhong Z, Lan J, Ye S, et al. Outcome improvement for hypothermic machine perfusion versus cold storage for kidneys from cardiac death donors. *Artif Organs*. 2017 [cited 2023 março 18];41(7):647-653. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aor.12828> doi: 10.1111/aor.12828
 29. Kwiatkowski A, Danielewicz R, Polak W, et al. Storage by continuous hypothermic perfusion for kidney harvested from hemodynamically unstable donors. *Transpl Proc*. 1996 [cited 2023 março 21];28(1):306-307.
 30. Halloran P, Aprile M, Robinette M. A randomized prospective trial of cold storage versus pulsatile perfusion for cadaver kidney preservation. *Transplantation Proc*. 1985 [cited 2023 março 22];17(1 Part 2):1471-1473
 31. Matsuno N, Sakurai E, Tamaki I, Uchiyama M, Kozaki K, Kozaki M. The effect of machine perfusion preservation versus cold storage on the function of kidneys from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1994 [cited 2023 março 22];57(2):293-294
 32. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2010 [cited 2023 março 22];10(9):1991-1999. Available from: [https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(22\)14292-9/fulltext](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)14292-9/fulltext) doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03165.x
 33. van der Vliet JA, Kievit JK, Hene RJ, Hilbrands LB, Kootstra G. Preservation of non-heart-beating donor kidneys: a clinical prospective randomised case-control study of machine perfusion versus cold storage. *Transpl Proc*. 2001 [cited 2023 março 20];33(1-2):847. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134500023435?via%3DiHub> doi: 10.1016/s0041-1345(00)02343-5
 34. 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* [Internet]. 2003 [cited 2023 mar 19];17(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1399-0012.2003.00077.x?sid=nlm%3Apubmed> doi: 10.1034/j.1399-0012.2003.00077.x
 35. Chen G, Ko D, Wang C, et al. Impact of machine perfusion on outcomes of kidney transplantation from donation after cardiac death: a prospective randomized controlled trial [abstract]. *Transplantation*. 2014 [cited 2023 mar 22];98(Suppl. 1):267. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2014/07151/Impact_of_Machine_Perfusion_On_Outcomes_of_Kidney.819.aspx

36. Tedesco-Silva Jr H, Evans RW, Gavaghan MB, Vazquez VC. A Cost-Effectiveness Analysis of Organ Preservation Methods for Deceased Donor Kidneys at High Risk for Delayed Graft Function in Brazil. *Transplant Proc* [Internet]. 2018 [cited 2023 abr 20];50(10):3121-3127. Available from: <https://www.sciencedirect.com/journal/transplantation-proceedings/vol/50/issue/10> doi: 10.1016/j.transproceed.2018.06.024.
37. Knijff LWD, Kooten C, Ploeg RJ. The Effect of Hypothermic Machine Perfusion to Ameliorate Ischemia-Reperfusion Injury in Donor Organs. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2023 mar 15];13: 848352. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9099247/> doi: 10.3389/fimmu.2022.848352

APÊNDICES

APÊNDICE I – Estratégias de busca utilizadas

| Base de dados | Estratégia de Busca |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BVS | ('hypothermic machine perfusion' OR 'machine perfusion' OR 'perfusion') AND ('kidney transplantation') AND (type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews" OR "health_economic_evaluation" OR "health_technology_assessment")) |
| PubMed | "Kidney Transplantation"[Mesh] 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 "Perfusion"[Mesh] OR (Perfusions) AND "Organ Preservation"[Mesh] OR (Organ Preservations) OR (Preservation, Organ) OR (Preservations, Organ) FILTERS: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review |
| Embase | ('kidney transplantation/exp OR 'kidney allograft transplantation' OR 'kidney allotransplantation' OR 'kidney cadaver transplantation' OR 'kidney grafting' OR 'kidney homotransplantation' OR 'kidney retransplantation' OR 'renal homotransplantation' OR 'renal transplantation' OR 'second set kidney transplantation' OR 'transplantation, kidney') AND ('kidney perfusion/exp OR 'perfusion, kidney' OR 'renal perfusion') AND ('kidney preservation/exp OR 'kidney storage' OR 'preservation, kidney' OR 'renal preservation' OR 'renal storage' OR 'storage, kidney' OR 'storage, renal') AND AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de) |
| Cochrane | [kidney transplantation] AND [Perfusion] explode all trees |
| Epistemonikos | (title:("Hypothermic machine perfusion" OR "machine perfusion" OR "perfusion") OR abstract:("Hypothermic machine perfusion" OR "machine perfusion" OR "perfusion")) AND (title:("Kidney Transplantation") OR abstract:("Kidney Transplantation")) |

APÊNDICE II – Características detalhadas da RS de Leite *al*²³

| Estudo | Máquina de perfusão versus armazenamento estático na preservação renal de doadores com morte encefálica: revisão sistemática e metanálise | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|---|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Objetivo | Avaliar a eficácia do uso de máquina de perfusão portátil (<i>LifePort Kidney Transporter Machine</i> ®), utilizada no Brasil, comparada ao armazenamento estático, no que tange à função retardada do enxerto (DGF) no transplante renal de doadores com morte encefálica. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Métodos | Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, a partir de buscas nas bases de dados MEDLINE, Scopus, Web of Science; Cochrane; Embase; SciELO; Lilacs; Google acadêmico e CAPES. Para metanálise, foram avaliadas Razão de Risco e Razão de Chance, utilizando o programa R, versão 3.3.2. A heterogeneidade dos estudos incluídos foi avaliada com o Cochran's Q-test. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Participantes | Dois ensaios clínicos randomizados, totalizando uma amostra de 748 rins de 374 doadores com morte encefálica. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Intervenções | Máquina de perfusão renal hipotérmica para a preservação de rins de doadores com morte encefálica, do momento da coleta até o transplante. Comparador: armazenamento estático. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desfecho | Incidência de função retardada do enxerto (DGF) nos pacientes transplantados. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Resultados | Os valores estimados para a Razão de Risco e para a Razão de Chance de incidência de DGF nos grupos tratados com HMP em comparação ao SCS 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 HMP foi estatisticamente significante na redução da DGF em doadores com morte encefálica. Esses resultados demonstram que a chance de um paciente que recebeu um rim armazenado na máquina de perfusão evoluir para DGF é menor do que quando em armazenamento estático. É de suma importância, também assinalar que nenhum dos estudos selecionados identificou qualquer efeito adverso ou desfecho clínico negativo com uso da HMP. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Limitações | Uso de líquidos de preservação diferentes na SCS e na HMP; DGF como único desfecho clínico analisado; Baixo número de ECRs (2) incluídos, restringindo-se a <i>LifePort</i> ®. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Qualidade da evidência | Resultado: Revisão de qualidade metodológica CRITICAMENTE BAIXA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Itens do AMSTAR-2: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>N</td> <td>S</td> <td>PS</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>PS</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>S</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>S</td> <td>N</td> <td>S</td> </tr> </tbody> </table> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | S | N | S | PS | N | N | N | PS | N | N | S | N | N | S | N |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| S | N | S | PS | N | N | N | PS | N | N | S | N | N | S | N | S | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fonte: autoria própria.

APÊNDICE III – Características da RS de Tingle SJ et al⁴

| Estudo | Tingle SJ et al. ⁴ | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Objetivo | Revisar as evidências atuais de ensaios controlados quase-randomizados para comparar HMP e SCS em transplante renal de doador falecido. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Métodos | Revisão sistemática baseada nas orientações do Cochrane Handbook for Interventional Systematic Reviews e nas diretrizes PRISMA. A qualidade dos estudos foi feita por meio da ferramenta de avaliação de risco de viés Cochrane e a certeza da evidência de acordo com os critérios do GRADE. A análise estatística foi realizada usando RevMan (versão 5.3). A meta-análise dos resultados dicotômicos DGF e PNF foi realizada usando um modelo de efeitos aleatórios. Os resultados são expressos como riscos relativos (RR) com intervalos de confiança de 95%. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada usando o EU2teste. Os seguintes subgrupos foram analisados para quaisquer efeitos de tratamento diferentes: DCD versus DBD, data do estudo e duração do tempo de isquemia fria (CIT). | | | | | | | | | | | | | | | |
| Participantes | 14 estudos, totalizando 2.138 rins avaliados, sendo 971 de doadores com morte encefálica. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Intervenções | Máquina de perfusão renal hipotérmica versus armazenamento estático a frio. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desfechos | <p>Primário: Função retardada do enxerto (DGF)</p> <p>Secundários: sobrevida do enxerto, incidência de não-função primária (PNF), sobrevida do paciente, implicações econômicas, função do enxerto e rejeição aguda.</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| Resultados | <p>Os 14 estudos incluídos relataram função retardada do enxerto (DGF) como seu desfecho primário. O nível de heterogeneidade entre os estudos medido por EU2teste foi baixo e sem significância estatística (EU2= 33%, P= .11). Análises de subgrupos foram realizadas para comparar doadores DBD com DCD. O nível de heterogeneidade em ambos os subgrupos DCD e DBD foi baixo (EU2= 1%, P= .42 e EU2= 0%, P= .83, respectivamente). Não houve evidência de um efeito de tratamento diferente em doadores DBD e DCD (P= .72). Não houve evidência de diferentes efeitos do tratamento com tempos isquêmicos frios curtos (<24 horas) versus longos (≥24 horas).</p> <p>Benefícios alcançados com o uso de HMP: redução do risco relativo de DGF (evidência de alta certeza; RR 0,77, IC 95% 0,67-0,90, P= .0006) e aumento da sobrevida do enxerto nos curto e longo prazos.</p> <p>Desfechos clínicos com resultados semelhantes (HMP vs. SCS) ou sem significância estatística: incidência de não-função primária, sobrevida do paciente, função do enxerto no longo prazo e taxa de rejeição aguda.</p> <p>Avaliações econômicas realizadas nos Estados Unidos e na Europa evidenciaram que a HMP seria custo-efetiva em comparação com o SCS.</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| Limitações | Nenhum dos estudos foi desenvolvido para identificar diferenças na não-função primária, e isso pode representar um erro estatístico tipo 2. A metanálise não foi possível para: cinco estudos que avaliaram a função do enxerto, pois relataram resultados diferentes em momentos distintos; para quatro estudos sobre incidência de rejeição aguda, pois relataram a incidência de rejeição aguda em diferentes períodos de tempo; e em oito estudos que avaliaram a sobrevida do enxerto em 1 ano, porque foi relatada com precisão insuficiente. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Qualidade da evidência | Resultado: Revisão de qualidade metodológica ALTA | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Itens do AMSTAR-2: | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |

Fonte: autoria própria.