

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 01/2014

**Tempo de isquemia na sobrevida do enxerto renal:
Eficácia de máquinas de perfusão**

*Ischemia time on renal graft survival:
Efficacy of machine perfusion*

*Tiempo de isquemia en la supervivencia del injerto renal:
Eficacia de la máquina de perfusión*

**Belo Horizonte - MG
Março - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Juliana de Oliveira Costa
CCATES/UFMG

Marina Amaral de Ávila Machado
Programa de Pós Graduação em Saúde
Pública – FM/UFMG

Revisão Técnica:

Charles Simão Filho
MG Transplantes

Luiz Augusto Fernandes da Silva
Instituto de Previdência dos Servidores do
Estado de Minas Gerais – IPSEMG

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca contra a tecnologia

Tecnologia: Máquina de perfusão para rins humanos obtidos de doadores vivos ou cadáveres para fins de transplante

Indicação: Armazenamento de rins para transplante

Caracterização da tecnologia: A máquina de perfusão envolve uma bomba de perfusão pulsátil hipotérmica, extracorpórea, que fornece oxigênio e nutrientes por meio de uma solução de preservação específica para o rim ao mesmo tempo em que remove produtos residuais em uma tentativa de imitar a circulação.

Pergunta: As máquinas de perfusão renal são eficazes para garantir a sobrevida do enxerto renal e a sobrevida do paciente transplantado?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *The Cochrane Library*, EMBASE e LILACS. Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem a máquina de perfusão e o armazenamento estático a frio para preservação do enxerto renal. Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em saúde. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos oito estudos: cinco RS e três publicações em ATS. As revisões sistemáticas não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes para a sobrevida do enxerto, sobrevida do paciente e falência primária entre os grupos de armazenamento estático a frio e máquina de perfusão. Os pacientes que receberam enxertos armazenados em máquinas de perfusão apresentaram melhores resultados em relação à função tardia do enxerto. A maioria das RS apresentou evidência de baixa qualidade e todas geraram uma recomendação fraca contra a tecnologia. As três ATS capturadas correspondiam a recomendações de duas agências; uma a favor o uso da máquina e a outra deixou a escolha a critério da instituição.

Recomendações: Até o momento não há evidência suficiente e de qualidade para subsidiar a utilização da máquina de preservação renal em âmbito nacional. Apesar de não haver uma tecnologia substitutiva (o padrão ouro é o armazenamento estático a frio), os estudos encontrados não mostram resultados que representem ganho na sobrevida do enxerto renal e do paciente transplantado.

ABSTRACT

Intensity of recommendations: Weak against the technology

Technology: Machine perfusion for human kidneys obtained from living or cadaveric donors for transplantation

Indication: Kidney storage for transplantation

Characterization of the technology: The machine perfusion involves a hypothermic infusion pulsatile pump, which provides oxygen and nutrients through a specific solution for kidney preservation while removes waste products in an attempt to mimic the circulation.

Question: Renal perfusion machines are effective in ensuring greater graft survival and patient survival?

Search and analysis of scientific evidence: We searched Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, EMBASE, and LILACS databases for systematic reviews (SR) of clinical trials that compared machine perfusion and static cold storage for renal graft preservation. We searched Health Technology Assessments (HTA) in sites of international agencies and the Brazilian Network for Health Technology Assessment. Quality of the evidence and strength of recommendation were evaluated using the GRADE system

Summary of results of selected studies: We included eight studies: five SR and three HTA. SR did not show statistically significant differences in graft survival, patient survival and primary non-function between static cold storage and machine perfusion groups. Patients who received grafts stored in machine perfusion showed better results in regard to delayed graft function. Most RS showed poor quality evidence, and all lead to a weak recommendation against the technology. The three HTA corresponded to recommendations of two agencies, one in favor of the machine perfusion use and the other left the choice of the storage method in discretion of the institution.

Recommendations: To date there is no sufficient and quality evidence to support the use of kidney preservation machine nationwide. Although there are not a substitute for this technology (the gold standard is the static cold storage), the studies did not show results that represent a gain in graft and patient survival.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil contra la tecnología

Tecnología: Máquina de perfusión para los riñones humanos obtenidos a partir de donantes vivos o cadavéricos para trasplante

Indicación: Almacenamiento de riñón para trasplante

Caracterización de la tecnología: La máquina de perfusión consiste en una bomba de infusión pulsátil hipotérmica, que proporciona el oxígeno y los nutrientes a través de una solución específica para la preservación del riñón mientras que elimina los productos de desecho en un intento de imitar la circulación.

Pregunta: ¿Máquinas de perfusión renal son eficaces para garantizar una mayor supervivencia del injerto y de los pacientes?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library*, EMBASE, y en LILACS para encontrar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que compararon la máquina de perfusión y el almacenamiento estático en frío para la preservación del injerto renal. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron ocho estudios: cinco RS y tres ETS. Las RS no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto, la supervivencia del paciente y en la función primaria entre los grupos de almacenamiento estático en frío y de la máquina de perfusión. Los pacientes que recibieron injertos almacenados en la máquina de perfusión mostraron mejores resultados en la función retardada del injerto. La mayoría de las RS mostraron evidencia de mala calidad, y todos condujeron a una recomendación débil en contra de la tecnología. Las tres ETS correspondieron a recomendaciones de dos agencias, una a favor del uso de la máquina de perfusión y la otra dejó la elección del método de almacenamiento en la discreción de la institución.

Recomendaciones: A la fecha no hay evidencia suficiente y de calidad para apoyar el uso de la máquina de preservación renal en todo el país. Aunque no haya un sustituto para esta tecnología (el estándar de oro es la conservación estática en frío), los estudios no mostraron resultados que representan una ganancia en la supervivencia del injerto y del paciente.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
2. PERGUNTA	7
3. INTRODUÇÃO	8
3.1 Tipos de doadores.....	8
3.2 Sobrevida do enxerto renal	9
3.3 Influência da isquemia na sobrevida do enxerto renal	10
3.4 Descrição da tecnologia avaliada e das alternativas terapêuticas.....	12
<i>Armazenamento estático a frio</i>	12
<i>Máquina de perfusão</i>	14
3.5 Estimativa de custo das tecnologias avaliadas	15
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGICA DE BUSCA	17
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	19
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	20
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	22
7.1 Descrição dos estudos.....	22
7.2 Resultados de eficácia.....	23
7.2.1 Sobrevida do enxerto renal	23
7.2.2 Sobrevida do paciente transplantado	24
7.2.3 Falência primária do enxerto.....	24
7.2.4 Função tardia do enxerto	25
7.2.5 Função do enxerto	26
7.2.6 Rejeição aguda do enxerto	27
7.3 Avaliações de Tecnologias de Saúde.....	30
8. RECOMENDAÇÕES	31
REFERÊNCIAS.....	34
ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	37

1. CONTEXTO

O Centro Colaborador do SUS (CCATES) é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisões em âmbito administrativo e junto ao Poder Judiciário.

Em 2013 o CCATES estabeleceu uma cooperação com o MG Transplantes com o intuito de potencializar as capacidades instaladas de cada parceiro e contribuir no aperfeiçoamento dos serviços realizados pelo MG transplantes para o benefício da sociedade.

Neste contexto, foi verificada a necessidade de elaborar um parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia da máquina de perfusão para preservação renal em resposta às demandas recebidas para o fornecimento desta tecnologia pelo Sistema Único de Saúde.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia de máquinas de perfusão renal comparado ao armazenamento estático a frio de rins.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes transplantados renais
Intervenção	Máquina de perfusão para rins
Comparação	Armazenamento estático a frio de rins
Desfechos	Sobrevida do enxerto Sobrevida do paciente Falência primária Função tardia do enxerto

Pergunta: A preservação de rins extraídos para transplantes com máquina de perfusão renal apresenta melhores resultados que a perfusão a frio na sobrevida do enxerto e na sobrevida do paciente transplantado?

3. INTRODUÇÃO

O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, sendo que os transplantes renais começaram a ser realizados no país a partir da década de 1960. O transplante renal é a alternativa terapêutica mais interessante para portadores de doença renal em estágio final por apresentar melhores resultados de eficácia, custos e qualidade de vida em relação às outras terapias renais substitutivas (SESSO *et al.*, 1987; ÁLVARES *et al.*, 2011).

O Sistema Único de Saúde é o responsável por cerca de 90% dos transplantes renais. De acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, a estimativa de pacientes na lista de espera em dezembro de 2012 era cerca de 20 mil pacientes, sendo que foram realizados 5.385 transplantes renais nesse ano, dos quais 122 foram feitos em conjunto com transplante de pâncreas (SNT, 2013; ABTO, 2012). No Estado de Minas Gerais foram realizados 565 transplantes renais em 2012, e cerca de 2.500 pacientes estavam na lista de espera em dezembro do mesmo ano. Dessa forma, pode-se verificar que o número de transplantes realizados em relação ao número de pacientes que aguardam na fila de espera ainda é pequeno (ABTO, 2012; MINAS GERAIS, 2013).

3.1 Tipos de doadores

A legislação brasileira permite a doação “intervivos” de órgãos de parentes consanguíneos até o quarto grau. Quando o doador é “não relacionado”, permite-se a doação do cônjuge ou um ente próximo por meio de autorização prévia judicial. O doador deve ser adulto, maior de 21 anos, legalmente capaz, em bom estado psicológico (SESDC, 2013).

Os rins podem ser captados de doadores falecidos por morte encefálica ou morte cardíaca recente (com parada cardíaca recente), sendo que esta última situação não é comum no Brasil. Os critérios de inclusão para a captação de doador exigem a causa de

morte encefálica, compatibilidade ABO entre doador e receptor, compatibilidade imunológica maior que 10%, dentre outros fatores (ABTO, 2013).

Para o doador falecido em morte encefálica é necessário reconhecer a viabilidade do órgão a ser doado e obter a autorização da família. O potencial doador deve ser mantido sob cuidados intensivos, com atenção especial às condições hemodinâmicas para evitar alteração na função dos órgãos (ABTO, 2013).

Para aumentar o número de transplantes tem sido utilizados órgãos de doadores considerados limítrofes, ou denominados doadores com critérios expandidos de aceitação (**Quadro 2**). A aceitação destes doadores pode aumentar a oferta de órgãos para transplante em 30 a 40% (ABTO, 2013).

Quadro 2. Tipos de doadores limítrofes.

Tipos de doadores limítrofes	
Quanto à função	Quanto ao potencial de transmissão de doenças e à presença de anomalias anatômicas
Acima de 60 anos	Doadores portadores de neoplasias malignas
Doadores entre 50 e 59 anos, com pelo menos 2 dos 3 critérios abaixo: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensos • Nível de creatinina superior a 1,5 mg/dL ou depuração de creatinina Cockcroft/Gault entre 50 e 70 ml/min antes da remoção do órgão • Acidente Vascular Cerebral como causa de morte 	Comportamento social/sexual com inclusão em grupos de risco
Doadores com doenças renais ou diabéticos	Doadores portadores de infecções
Doadores pediátricos	Rins com anomalias anatômicas

Fonte: Adaptado de ABTO, 2013

3.2 Sobrevida do enxerto renal

Vários fatores relacionados ao doador e ao receptor afetam o sucesso do transplante renal. Piores resultados são obtidos com enxertos provenientes de doador cadáver quando comparado a doador vivo; doador afrodescendente e de idade mais avançada; doença cerebrovascular comparado a traumatismo crânio-encefálico como causa de morte; receptor de idade mais avançada; hipertensão e *diabetes mellitus* como causa da insuficiência renal; maior tempo em terapia dialítica pré-transplante; maior número de transfusões de sangue pré-transplante; painel de reatividade do anticorpo maior

que 30%; função retardada do enxerto; ocorrência de rejeição aguda, dentre outros (OJO *et al.*, 2000; GALANTE *et al.*, 2002; HARADA *et al.*, 2008).

A perda do transplante pode acontecer por várias razões, incluindo falhas de técnicas cirúrgicas, morte do receptor com enxerto funcionante, recorrência da doença de base no enxerto, rejeições agudas e rejeição crônica. A rejeição aguda é mais frequente durante as semanas iniciais pós-transplante, mas pode acontecer em qualquer período se a imunossupressão se tornar inadequada ou insuficiente. A rejeição crônica é uma das principais causas da perda do enxerto após o primeiro ano pós-transplante. Numerosos fatores imunológicos e não imunológicos estão associados com a rejeição crônica, entre eles a nefrotoxicidade dos imunossupressores utilizados para a manutenção do transplante renal (BRASIL, 2012).

3.3 Influência da isquemia na sobrevida do enxerto renal

Os rins de todos os tipos de doadores são sensíveis à isquemia, que é causada pela cessação do fluxo de sangue, no momento da retirada de órgãos. O tempo de isquemia fria corresponde ao intervalo entre a perfusão da solução de preservação fria, na qual o órgão é armazenado, até o período de reaquecimento, quando se inicia as anastomoses¹ dos vasos renais do receptor e do rim (DECS, 2013).

Já a isquemia quente ocorre quando o tecido ou órgão permanece na temperatura fisiológica durante a diminuição ou na ausência de suprimento sanguíneo. Durante o transplante de órgãos, a isquemia quente começa quando o órgão atinge a temperatura fisiológica antes da conclusão da anastomose cirúrgica e termina com o restabelecimento da circulação sanguínea no tecido (DECS, 2013).

A causa de isquemia difere de acordo com a fonte doadora: isquemia em rins de doadores vivos é induzida por um período limitado de conservação a frio; isquemia em rins provenientes de doadores cadáveres por morte encefálica ocorre devido ao longo

¹ Anastomose cirúrgica: União cirúrgica ou passagem entre ductos, tubos ou vasos. Pode ser extremidade com extremidade, extremidade com borda, borda com extremidade ou borda com borda.

período de conservação hipotérmica; e isquemia em rins de doadores por morte cardíaca ocorre por uma combinação de isquemia quente induzida por parada cardíaca e preservação a frio (BON *et al.*, 2012).

O processo fisiopatológico de isquemia-reperfusão é complexo e envolve hipóxia, reoxigenação, desequilíbrio iônico, edema, acidose, estresse oxidativo, desacoplamento mitocondrial, coagulação e ativação do endotélio, que está associada a uma resposta imunológica pró-inflamatória e à ocorrência de lesões no tecido (BON *et al.*, 2012).

A gravidade de lesões isquêmicas encontradas em rins de cada tipo de doador tem um efeito fundamental na recuperação do enxerto e nos resultados dos transplantes (BON *et al.*, 2012). Devido ao maior tempo de isquemia ao qual o enxerto proveniente de doador por morte cardíaca está exposto, a incidência de função retardada neste enxerto é maior do que nos provenientes de doador por morte encefálica (28-88% vs. 13-35%) (KOOTSTRA *et al.*, 2007; MOERS *et al.*, 2007; KOKKINOS *et al.*, 2007).

O tempo elevado de isquemia fria está relacionado com maior ocorrência de função tardia do enxerto, não funcionamento e menor sobrevida do enxerto após o transplante renal (VAN DER VLIET *et al.* 2011; LAM *et al.*, 2013).

A cada seis horas em isquemia fria, ocorre um aumento de 23% no risco de função tardia do enxerto. Este risco dobra quando o tempo de isquemia fria é maior do que 24 horas, e triplica quando este tempo é maior do que 36 horas (OJO *et al.*, 1997). A presença de função tardia do enxerto está relacionada à menor sobrevida de enxerto após um ano, RR= 1,53 (1,46-1,60). A sobrevida do enxerto renal em cinco anos é menor em pacientes que receberam enxerto com tempo de isquemia maior do que 12 horas, quando comparados ao tempo de isquemia menor do que 12 horas (52% vs. 61%, $p < 0,001$) (OJO *et al.*, 1997). Todos estes fatores envolvem o retorno do paciente para a diálise (BON *et al.*, 2012).

A preservação do enxerto “*ex vivo*” é uma questão necessária para proporcionar o tempo para transportar e distribuir o enxerto para o seu destinatário. Esta fase

envolve um conjunto de lesões associadas com a isquemia fria. Várias abordagens têm sido desenvolvidas para reduzir essas lesões, que tratam da composição da solução de conservação e o modo de conservação do rim (BON *et al.*, 2012).

3.4 Descrição da tecnologia avaliada e das alternativas terapêuticas

Para o sucesso do transplante, é necessário preservar o rim até o momento da cirurgia. Um dos grandes problemas é a ocorrência de isquemia e, portanto, é importante armazenar o enxerto em condições adequadas para a manutenção da funcionalidade do órgão. Existem dois métodos disponíveis para conservação a frio: armazenamento estático a frio e em máquinas de perfusão hipotérmicas (BOND *et al.*, 2009).

Na década de 1970, no contexto internacional a maioria dos rins era preservada por máquinas de perfusão. Entretanto, nos anos 1980, com a divulgação de estudos de larga escala que mostravam que essas máquinas não apresentavam vantagens na sobrevida do enxerto, o armazenamento a frio com o uso de soluções passou a ser mais frequente, principalmente porque as máquinas exigiam o trabalho de equipe treinada e tinham custo mais elevado. Mais recentemente, com a crescente demanda por enxertos de doadores com critérios expandidos de aceitação, retornou a haver interesse pelas máquinas de perfusão (WIGHT *et al.*, 2003a).

Armazenamento estático a frio

A preservação por armazenamento estático a frio é feita em hipotermia após a retirada do sangue do enxerto e a sua substituição por uma solução que contém aditivos especializados como impermeantes, tampões, antioxidantes e precursores energéticos para neutralizar o edema celular e minimizar a apoptose (BON *et al.*, 2012; LAM *et al.*, 2013). A vantagem desse processo é que é de fácil manuseio e não oferece risco de dano ao órgão, apresenta baixo custo e permite a preservação renal para mais de 35 horas (BOND *et al.*, 2009; CATENA *et al.*, 2013).

Atualmente, podem ser utilizados três tipos de composição da solução para o armazenamento em hipotermia estático: intracelular, intermediário e extracelular,

cuja classificação depende da concentração de íons potássio. A escolha da solução estática de armazenamento a frio do rim depende do tipo de doador, sendo que diversas pesquisas foram feitas para aperfeiçoar a composição destas soluções, incluindo a adição de substâncias com alto poder de oxigenar o meio e fármacos que reduzem a atividade inflamatória, o estresse oxidativo e a acidose da solução, ou ainda que promovam metabolismo de energia (BON *et al.*, 2012).

No Brasil, as diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos, indica a utilização da solução Euro-Collins (ABTO, 2009). Esta solução é comercializada pela Fresenius Kabi Brasil Ltda, registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, nº 10004100066. A atividade da solução de Collins, desenvolvida em 1969 e modificada pela *Eurotransplant Organization*, é baseada na ação de impermeantes, que mantém a concentração intracelular igual à concentração extracelular (MUHLBACHER *et al.* 1999). Esta solução apresenta concentração elevada de potássio e baixa de sódio para evitar o inchaço da célula. Como o potássio pode induzir a vasoespasmo, soluções do tipo extracelulares, com baixo teor de potássio e alto de sódio, bem como soluções com outras composições foram desenvolvidas (CATENA *et al.*, 2013).

Nos Estados Unidos e países Europeus, há uma preferência pela solução de preservação desenvolvida por Belzer *et al.*, da Universidade de Wisconsin (ViaSpan®, Bristol Mayers Squibb, ANVISA 80021290001), considerada padrão ouro para a preservação de órgãos (CASTRO *et al.*, 2008; CATENA *et al.*, 2013). Outras soluções utilizadas incluem a solução histidina-triptofano-cetoglutarato - HTK (Custodiol®, Dr. Franz Kohler Chemie Gmbh, ANVISA 80185570001), Celsior® (Genzyme, ANVISA 80149670005), citrato hipertônico Marshall's (Soltran®, Baxter Healthcare, ANVISA 10068390223²), Instituto de George-Lopez (IGL-1, ANVISA 80102510979) e PolySol (CASTRO *et al.*, 2008; CATENA *et al.*, 2013).

² Registro ANVISA vencido em 13/06/2012

Máquina de perfusão

A máquina de perfusão envolve uma bomba de perfusão pulsátil hipotérmica, extracorpórea, que fornece oxigênio e nutrientes por meio de uma solução de preservação específica para o rim ao mesmo tempo em que remove produtos residuais em uma tentativa de imitar a circulação (**Figura 1**). A máquina de perfusão permite, ainda, quantificar biomarcadores que são utilizados para verificar a qualidade do enxerto (BON *et al.*, 2012). O uso das máquinas de perfusão tem se justificado cada vez mais para tentar melhorar as condições do enxerto proveniente de doador por morte cardíaca, uma vez que este enxerto tem sido cada vez mais utilizado no âmbito internacional (DENG *et al.* 2013; LAM *et al.*, 2013; BATHINI *et al.* 2012). As desvantagens são que demandam treinamento da equipe e mais tempo para manuseio, além de ter o potencial de causar danos à artéria renal (BOND *et al.*, 2009).

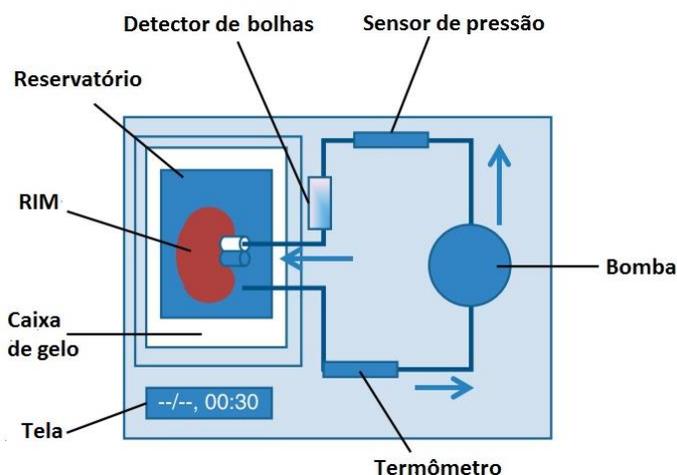


Figura 1. Reprodução da figura 1 do estudo de O’Callaghan *et al.* (2013).
 “Representação esquemática da máquina de perfusão renal. O rim repousa num reservatório com solução de preservação rodeada por uma caixa de gelo. A solução é retirada do reservatório e bombeada através da artéria renal. Temperatura, pressão e dinâmica de fluxo podem ser controladas.”

Existem três máquinas disponíveis no mercado brasileiro: LifePort Kidney Transporter® produzido pela Organ Recovery Systems; RM3 Renal Preservation System® produzido pela Waters Medical Systems; Kidney Assist produzido pela Organ Assist. Foi

encontrado registro na ANVISA apenas para a LifePort Kidney Transporter® (nº 80117580091).

A LifePort Kidney Transporter® é um aparelho portátil com capacidade para um rim. Um estojo de plástico com isolamento envolve o rim e o perfusato dentro de um circuito de perfusão. O sistema permite um monitoramento contínuo do rim até sua remoção e o transplante no receptor com informações de temperatura, pressão, fluxo, dentre outras. Além disso, permite um monitoramento remoto por meio de um sistema que dispara alarme físico e sonoro em determinadas condições (ORGAN RECOVERY SYSTEMS, 2010?). O RM3 Renal Preservation System® não é portátil e tem capacidade para dois rins. Também possibilita o monitoramento contínuo do rim e possui um sistema de alarme quando os parâmetros estão fora do limite programado (WATERS MEDICAL SYSTEMS, 2013). Kidney Assist é um sistema portátil (ORGAN ASSIST, 2013).

3.5 Estimativa de custo das tecnologias avaliadas

A estimativa de custo para as soluções e para a única máquina de preservação renal registrada na ANVISA e seus componentes pode ser vista no Quadro 3.

Para cada vez que um rim for armazenado na máquina é necessário utilizar um kit descartável, que contém o circuito de perfusão, uma cânula, tecidos estéreis e a solução de preservação a ser perfundida. O objetivo deste kit é ajudar a manter condições assépticas durante o transporte e manipulação do rim. Desta forma, desconsiderando o custo de aquisição da máquina, o custo adicional por transplante consiste no valor do kit descartável de aproximadamente quatro mil reais.

Quadro 3. Estimativa de custo de métodos de preservação renal

Tecnologia	Descrição	Preço unitário ³ (R\$)
Soluções de preservação estática frio		
Euro-Collins	Bolsa 1000,00 ML	149,74
Belzer (ViaSpan®)	Bolsa 1000,00 ML	420,34
Histidina-triptofano-cetoglutarato HTK (Custodiol®)	Bolsa 1000,00 ML	701,25
Instituto de George-Lopez (IGL-1®)	Bolsa 1000,00 ML	797,50
Máquina de perfusão renal		
LifePort Kidney Transporter®	Os componentes da LifePort incluem a cuba de gelo, console da bomba, quatro baterias de íons de lítio, mecanismos eletrônicos, sensores, painel de controle e um visor externo	23.200,00
LifePort Perfusion Pack®	Circuito de Perfusão LifePort, Cânula SealRing™ 7x20, tecidos estéreis e solução KPS-1	4.988,00

³ Valores para as soluções obtidos pela média aritmética do valor unitário do produto por compra registrada no Banco de Preços em Saúde (<http://aplicacao.saude.gov.br/bps>). Valores para a máquina renal obtidos por consulta informal ao representante comercial da LifePort®. Preço por importação direta.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGICA DE BUSCA

A busca por revisões sistemáticas (RS) foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cochrane Library*, EMBASE e LILACS utilizando-se as estratégias de busca descritas na Tabela 1.

As Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá).

Tabela 1. Busca bibliográfica realizada em 24/09/2013. *Continua.*

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	<p>((((((lifeport) OR RM3) OR TRANSren) OR Airdrive)) OR (((("Perfusion"[Mesh]) OR perfusion[Title/Abstract])) AND ((machine) OR pulsat*)))) AND (((("Organ Preservation"[Mesh]) OR ((transplant\$[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh]))) AND (((Renal[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]) OR KIDNEY[Title/Abstract])) OR "Kidney Transplantation"[Mesh])</p> <p>Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Reviews</p>	40
CRD (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)	<p>(((MeSH DESCRIPTOR Kidney EXPLODE ALL TREES OR (Kidney or renal):TI) AND (MeSH DESCRIPTOR Transplantation EXPLODE ALL TREES OR MeSH DESCRIPTOR Organ Transplantation EXPLODE ALL TREES OR (transplantation))) OR (MeSH DESCRIPTOR Kidney Transplantation EXPLODE ALL TREES OR ("kidney transplantation"))) AND (((machine or pulsation) AND (MeSH DESCRIPTOR Perfusion EXPLODE ALL TREES OR (perfusion))) OR (lifeport OR RM3 OR TRANSren OR Airdrive)))</p>	13
The Cochrane Library	<p>(((MeSH descriptor: [Kidney] explode all trees OR (Kidney or renal)) AND (MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees OR MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees OR transplantation)) OR MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees) AND (((machine or pulsat*) AND (MeSH descriptor: [Perfusion] explode all trees OR perfusion)) OR (lifeport OR RM3 OR TRANSren OR Airdrive)))</p> <p>Filters: Cochrane Reviews, Other reviews</p>	8

Tabela 1. Busca bibliográfica realizada em 24/09/2013. *Continuação.*

EMBASE 'kidney'/exp OR 'kidney' OR 'renal' AND [embase]/lim AND ('transplantation'/exp OR 4
'transplantation' AND [embase]/lim OR ('organ transplantation'/exp AND [embase]/lim))
OR 'kidney transplantation'/exp AND ('pulsatile flow'/de OR 'machine'/de AND
'perfusion'/exp OR 'perfusion'/de) AND [embase]/lim OR ('lifeport' OR 'rm3' OR 'transren'
OR 'airdrive' AND [embase]/lim))

Filter: Reviews

LILACS (((kidney or renal) AND ("organ transplantation" OR transplantation) OR "kidney 3
transplantation")) AND (((machine or pulsat\$) AND perfusion) OR (lifeport OR RM3 OR
TRANSren OR Airdrive))

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

CrITÉrios de inclusão: Revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram o uso de máquinas para perfusão do enxerto renal comparado ao armazenamento estático a frio do órgão, em pacientes adultos submetidos ao transplante renal e que avaliaram a sobrevida do enxerto ou a sobrevida do paciente com enxerto funcional.

CrITÉrios de exclusão: Foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto, de fase I ou II; avaliaes exclusivamente econmicas; apenas resumos), tipo de interveno (avaliao de outros métodos) e tipo de pacientes (estudos em pacientes que efetuaram outro tipo de transplante, transplantes múltiplos e condies de saúde diversas de transplante renal).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os crITÉrios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 13 estudos para avaliao. Após leitura completa, foram selecionadas cinco RS e três ATS (**Figura 2**).

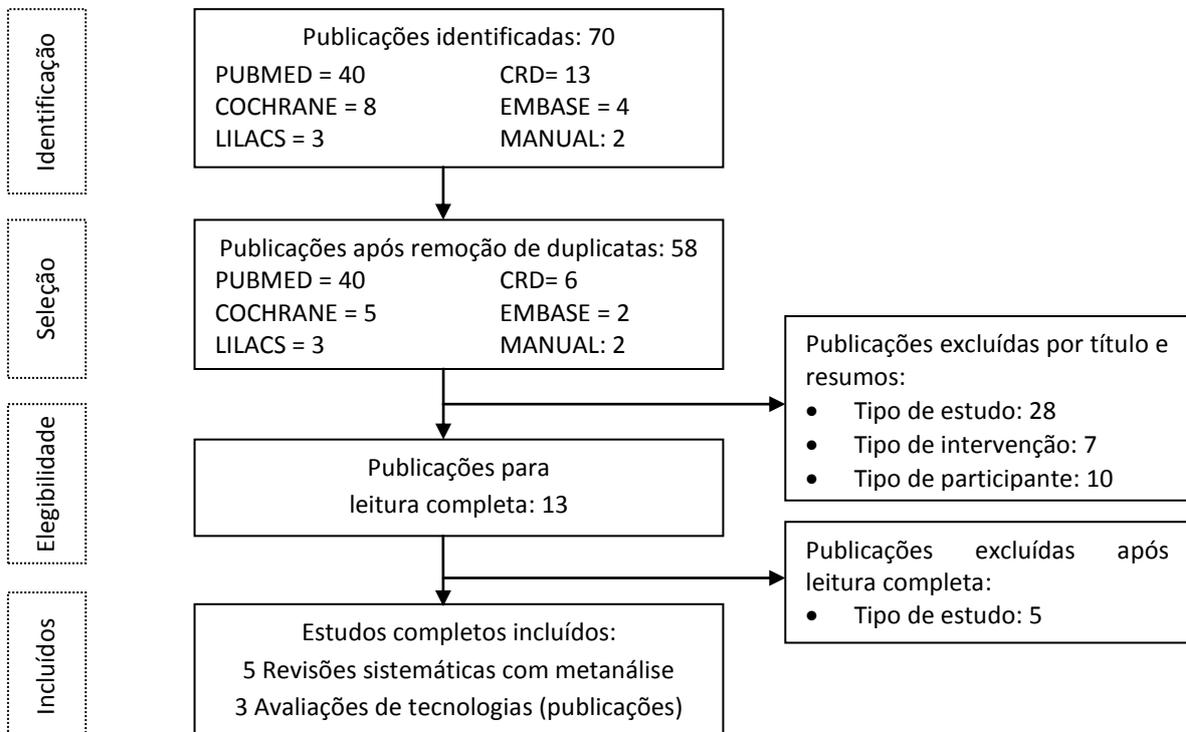


Figura 2. Fluxograma da seleo de estudos para a elaborao do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT *et al.*, 2008). Uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados pode ser visualizada no Quadro 3. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi a sobrevida do enxerto.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados, metodologia reprodutível e análise de evidência direta. Por outro lado, nenhuma evidenciou resultados consistentes dentre os estudos primários. O'Callaghan *et al.* (2013), Lam *et al.* (2013) e Wight *et al.* (2003b) foram as únicas revisões que apresentaram análise de qualidade dos estudos incluídos (escala Jadad ou critérios da Colaboração Cochrane) e suas limitações.

De forma geral, a qualidade dos estudos foi moderada a baixa, com problemas na descrição da randomização e cegamentos dos participantes e resultados. Com exceção de Bathini *et al.* (2012), todas as revisões sistemáticas realizaram busca manual e/ou de resumos de congressos e realizaram análise do gráfico de funil mostrando que não havia viés de publicação. Apenas O'Callaghan *et al.* (2013) e Lam *et al.* (2013) não aplicaram limites referentes ao idioma dos estudos incluídos.

Dessa forma, a revisão sistemática de Bathini *et al.* (2012) apresentou qualidade de evidência muito baixa, enquanto que as outras apresentaram baixa qualidade. Todos os estudos geraram uma recomendação fraca contra a tecnologia.

Quadro 4. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas.

ITENS*/ Estudo	O'Callaghan <i>et al.</i> (2013)	Lam <i>et al.</i> (2013)	Deng <i>et al.</i> (2013)	Bathini <i>et al.</i> (2012)	Wight <i>et al.</i> (2003b)
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	NR	NR	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Não	Não	Não	Não	Não
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Qualidade da evidência	C	C	C	D	C
Nível de recomendação	↓?	↓?	↓?	↓?	↓?

*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↓?: Recomendação fraca contra a tecnologia

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1 Descrição dos estudos

Foram incluídas cinco revisões sistemáticas, descritas a seguir:

O'Callaghan *et al.* (2013) realizaram uma revisão sistemática com metanálise. Na ausência de heterogeneidade foi conduzida uma análise por efeitos fixos, enquanto que na presença, buscou-se a causa da heterogeneidade e realizou-se análise por efeitos randômicos. Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes que receberam enxertos de doadores cadáveres por morte cardíaca ou encefálica de adultos e crianças. Os autores identificaram dois ECR em andamento, que ainda não foram publicados. A busca foi finalizada em 30 de novembro de 2012. Os estudos compararam as máquinas LifePort, Waters e Gambro em relação a soluções da Universidade de Wisconsin, Euro-Collins, Collins.

Lam *et al.* (2013) conduziram uma revisão sistemática com metanálise, por efeitos randômicos, em pacientes que receberam enxerto de doador cadáver por morte encefálica ou cardíaca. A busca foi realizada até outubro de 2011. Sete ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Cinco estudos avaliaram a máquina MOX-100, quatro *versus* a solução Euro-Collins, e um não especificou a solução comparadora. Os outros dois estudos avaliaram a máquina LifePort, um não especificou a solução, e o outro utilizou a solução da Universidade de Wisconsin.

Deng *et al.* (2013) conduziram uma revisão sistemática com metanálise, por efeitos fixos, em pacientes que receberam enxerto de doador cadáver por morte cardíaca. A busca foi realizada até maio de 2012. Quatro ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Em dois a máquina avaliada foi a LifePort em comparação à solução KPS-1. Um estudo avaliou a máquina Gambro *vs.* solução da Universidade de Wisconsin e outro APS-02 *vs.* plasma crioprecipitado.

Bathini *et al.* (2012) conduziram uma revisão sistemática com metanálise, por efeitos randômicos, em pacientes que receberam enxerto de doador cadáver por morte

cardíaca. A busca foi realizada até setembro de 2011. Os mesmos quatro ensaios clínicos randomizados incluídos em Deng *et al.*, (2013) foram avaliados neste estudo.

Wight *et al.* (2003b) conduziram uma revisão sistemática com metanálise, por efeitos fixos, de estudos de pacientes que receberam enxertos de doadores cadáveres por morte cardíaca ou encefálica. Foram incluídos 15 ensaios clínicos randomizados e a busca foi realizada até fevereiro de 2002. A máquina mais usada nos estudos foi a Waters MOX-100, mas também foram avaliadas a Belzer LI-400, Gambro e Nikiso APS-02. Estudos usaram como comparadores plasma crioprecipitado, fração proteica do plasma, sílica gel plasma perfusato, solução da Universidade de Wisconsin, albumina 5%, plasmanato.

7.2 Resultados de eficácia

Os resultados das comparações contidas nas revisões sistemáticas incluídas foram esquematizados na tabela 2 e os resultados detalhados apresentados na tabela 3. A seguir, os resultados foram descritos segundo o desfecho avaliado:

7.2.1 Sobrevida do enxerto renal

Cinco RS avaliaram este desfecho e em quatro não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em um ano de acompanhamento.

O'Callaghan *et al.* (2013) relataram que um ECR mostrou que a sobrevida do enxerto de um ano foi maior quando o rim foi armazenado em máquinas de perfusão hipotérmicas em relação ao armazenamento a frio estático (HR=0,52, p=0,03) e que após 3 anos, o resultado continuou favorável ao armazenamento em máquinas de perfusão. O efeito foi mais pronunciado no subgrupo com doadores com critérios expandidos de aceitação (HR=0,35, p=0,02). Três ECR não mostraram diferença na sobrevida do enxerto após 1 ano.

Em Lam *et al.* (2013) não houve diferença entre os grupos para a sobrevida do enxerto em 1 ano (OR 0,87; p=0,39). As análises de subgrupo segundo o ano de publicação

(antes de 2000 vs. depois de 2000) e tipo de doador cadáver (morte cardíaca vs. encefálica) mostrou que estes fatores não alteraram os resultados.

No estudo de Deng *et al.* (2013) e em Bathini *et al.* (2012) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para perda do enxerto após uma ano de seguimento (ECR=3; OR= 0,64; p=0,29).

Wight *et al.* (2003b) não mostraram resultado com significância estatística para a sobrevida do enxerto após 1 ano (RR=1,025, p=0,44). Os autores incluíram na metanálise sete estudos que apresentaram sobrevida por um ano.

7.2.2 Sobrevida do paciente transplantado

Três de cinco RS avaliaram este desfecho, e em nenhum deles houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em um ano de acompanhamento.

O'Callaghan *et al.* (2013) descreveram que a sobrevida do paciente em um ano não foi relacionada de forma significativa com o método de armazenamento do enxerto. No estudo de Lam *et al.* (2013) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para sobrevida do paciente após uma ano de seguimento (ECR=4; OR 0,89 p=0,64). Resultado semelhante foi obtido no estudo de Deng *et al.* (2013) - ECR=2; OR 0,37; p=0,19.

7.2.3 Falência primária do enxerto

Três de cinco RS avaliaram este desfecho, e em nenhum deles houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em um ano de acompanhamento.

A metanálise conduzida por O'Callaghan *et al.* (2013) não mostrou diferença estatística significativa entre armazenamento em máquinas de perfusão hipotérmicas e armazenamento a frio estático (RR 1,15, p=0,767). A heterogeneidade foi moderada e os autores explicaram pela baixa incidência desse desfecho e a variação na direção dos resultados. Eles destacaram um estudo, em que incluiu enxertos de doadores com critérios expandidos de aceitação e de um programa de transplante em que pacientes

com idade mínima de 65 anos recebem preferencialmente enxertos de indivíduos dessa mesma faixa etária: a taxa da falência primária foi reduzida no grupo do armazenamento em máquinas de perfusão hipotérmicas. A definição desse desfecho variou dentre os estudos: falta de função do enxerto no momento do transplante (três estudos), um mês de sobrevida sem a necessidade de diálise (um estudo) e um estudo não definiu.

Na metanálise efetuada por Lam *et al.* (2013) não foi encontrada diferença entre os grupos (OR 0,78 $p=0,30$). A definição deste desfecho seguiu o protocolo dos estudos primários.

Também no estudo de Deng *et al.* (2013) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para este desfecho (4 ECR; OR 1,30; $p=0,60$) e não foi descrito no estudo a definição de falência primária do enxerto.

7.2.4 Função tardia do enxerto

Todas as revisões sistemáticas avaliaram a função tardia do enxerto, cuja definição variou entre eles. Em todos houve diferença estatisticamente significativa, favorecendo o uso da máquina de perfusão.

O'Callaghan *et al.* (2013) mostraram que a metanálise favoreceu o armazenamento em máquinas de perfusão hipotérmicas em relação ao armazenamento a frio estático (RR=0,81, $p=0,002$). Esse resultado não apresentou heterogeneidade estatística e a retirada dos estudos de baixa qualidade não alterou a direção, nem a significância do RR. A análise de subgrupos com doadores cadáveres por morte encefálica e por morte cardíaca não mostrou diferença nesse desfecho dentre as duas formas de armazenamento. Esse desfecho foi definido como a necessidade de diálise na primeira semana (cinco estudos), a necessidade de diálise (um estudo) e não foi definido no restante.

Em Lam *et al.* (2013) o grupo de pacientes que fez uso da máquina de perfusão apresentou vantagem sobre o grupo que utilizou preservação em solução a frio (OR=

0,83; $p=0,01$). O desfecho foi definido como necessidade de diálise após uma semana do transplante em cinco dos sete estudos avaliados. As análises de subgrupo segundo o ano de publicação (antes de 2000 vs. depois de 2000) e tipo de doador cadáver (morte cardíaca vs. encefálica) mostrou que estes fatores não alteraram os resultados, i.e., não houve diferença entre os grupos.

Na metanálise realizada por Deng *et al.* (2013) o grupo de pacientes que fez uso da máquina de perfusão apresentou vantagem sobre o grupo que utilizou preservação em solução a frio (4 ECR; OR= 0,56; $p=0,008$). A função tardia do enxerto foi definida como necessidade de diálise após uma semana do transplante em todos os estudos. O resultado da metanálise em Bathini *et al.* (2012) foi semelhante (4 ECR; OR 0,59; $p=0,02$).

A metanálise conduzida por Wight *et al.* (2003b) mostrou resultado significativo e favorável ao armazenamento em máquinas de perfusão hipotérmicas (RR= 0,804, $p=0,017$). Esse resultado não apresentou heterogeneidade estatística e por meio da análise do gráfico de funil a evidência de viés de publicação não foi importante. Análise de subgrupo demonstrou que doadores por morte cardíaca ou encefálica apresentam resultados semelhantes. Esse desfecho foi definido como a necessidade de diálise na primeira semana após o transplante (oito estudos), diálises após a segunda semana (um estudo), declínio da creatinina quatro dias depois (um estudo), presença de necrose tubular aguda (dois estudos).

7.2.5 Função do enxerto

O'Callaghan *et al.* (2013) relataram que três ECR registraram redução de creatinina sérica com o armazenamento em máquinas de perfusão hipotérmicas, enquanto outro estudo não mostrou diferença. Os estudos não mostraram diferença em relação à taxa de filtração glomerular e ao *clearance* de creatinina.

7.2.6 Rejeição aguda do enxerto

O'Callaghan *et al.* (2013) mostraram que apenas em um estudo os pacientes que receberam enxertos armazenados em máquinas de perfusão hipotérmicas tiveram menor taxa de rejeição aguda do enxerto. Outros três estudos não mostraram diferenças significantes.

Tabela 2. Tabela resumo dos principais desfechos avaliados e seus resultados.

Estudo	Principais desfechos			
	Sobrevida do enxerto	Sobrevida do paciente	Falência primária do enxerto	Função tardia do enxerto
O'Callaghan <i>et al.</i> (2013)	Favoreceu máquina*	NS	NS	Favoreceu máquina
Lam <i>et al.</i> , (2013)	NS	NS	NS	Favoreceu máquina
Deng <i>et al.</i> , (2013)	NS	NS	NS	Favoreceu máquina
Bathini <i>et al.</i> , (2012)	NS	-	-	Favoreceu máquina
Wight <i>et al.</i> (2003b)	NS	-	-	Favoreceu máquina

NS: estatisticamente não significante. *Resultado proveniente de apenas um ensaio clínico.

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
O'Callaghan <i>et al.</i> (2013)	Revisão sistemática	Sobrevida do enxerto 1 ano	HR = 0,52 (favorece máquina) p=0,03 (1 ECR)
	Transplante de doador cadáver proveniente de morte cardíaca ou encefálica (1 ECR incluiu doadores de critérios expandidos)	Sobrevida do paciente 1 ano	A sobrevida não foi relacionada de forma significativa com o método de armazenamento
	7 estudos ECR	Falência primária do enxerto	RR 1,15 (NS) (0,46; 2,90) p=0,767 I ² = 60,5%, P=0,073
	Máquina de perfusão (n=737)	Função tardia do enxerto	RR = 0,81 (favorece máquina) (0,71; 0,92) p=0,002 I ² = 0%, P=0,357
	Preservação a frio (n=738)		

Limitações: os ECR incluídos apresentaram qualidade metodológica baixa (4 ECR) a moderada (3 ECR) e todos mostraram algum problema quanto ao cegamento dos participantes ou dos desfechos: apresentaram alto risco de viés ou não relataram adequadamente esse processo.

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Lam et al. (2013)	Revisão Sistemática	Sobrevida do enxerto 1 ano	OR 0,87 (NS) (0,64; 1,19) p=0,39 I ² = 42% P=0,12
	Transplante de doador cadáver proveniente de morte cardíaca e morte encefálica	Sobrevida do paciente em um ano	OR 0,89 (NS) (0,59; 1,36) p=0,64 I ² = 0% P=0,41
	7 Estudos ECR	Falência primária do enxerto	OR 0,78 (NS) (0,36; 1,68) p=0,30 I ² = 37% P=0,21
	Máquina de perfusão (n=694)	Função tardia do enxerto	OR 0,83 (favorece máquina) (0,72; 0,96) p=0,01 I ² = 0% P=0,50
	Preservação a frio (n=659)	Doador morte encefálica Doador morte cardíaca	0,80 (0,67; 0,94) p=0,40 0,91 (0,70; 1,17)
Limitações: Análise de subgrupo por tipo de doador, para o grupo de morte cardíaca, incluiu apenas dois estudos.			
Deng et al. (2013)	Revisão Sistemática	Sobrevida do enxerto 1 ano	OR 0,64 (NS) (0,28; 1,46) p=0,29 I ² =0% P=0,80
	Transplante de doador cadáver proveniente de morte cardíaca	Sobrevida do paciente em um ano	OR 0,37 (NS) (0,09; 1,64) p=0,19 I ² =% P=0,36
	4 Estudos ECR	Falência primária do enxerto	OR 1,30 (NS) (0,49; 3,44) p=0,60 I ² = 0% P=0,75
	Máquina de perfusão (n=175)	Função tardia do enxerto	OR 0,56 (favorece máquina) (0,36; 0,86) p=0,008 I ² = 28% P=0,25
	Preservação a frio (n=176)		
Limitações: Limitou seleção de artigos para o idioma inglês. Não avaliou a qualidade metodológica dos ECR incluídos. Poucos estudos foram utilizados na análise de sobrevida do enxerto (3) e do paciente (2). Não considerou a heterogeneidade clínica na metanálise por meio da utilização de metanálise de efeitos fixos.			

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continuação.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Bathini et al. (2012)	Revisão Sistemática	Sobrevida do enxerto 1 ano	OR 0,64 (NS) (0,28; 1,46) p=0,29 I ² = 0% P=0,80
	Transplante de doador cadáver proveniente de morte cardíaca		Função tardia do enxerto
	4 Estudos ECR		
	Máquina de perfusão (n=175)		
Preservação a frio (n=176)			
Limitações: Limitou seleção de artigos para o idioma inglês. Não avaliou a qualidade metodológica dos ECR incluídos. Não foi possível avaliar o efeito das diversas soluções de preservação perfundidas. Incluiu máquinas pulsáteis e não pulsáteis.			
Wight et al. (2003b)	Revisão sistemática	Sobrevida do enxerto 1 ano	RR = 1,025 (NS) (0,963; 1,090) p=0,44 (7 ECR)
	Transplante de doador cadáver proveniente de morte cardíaca ou encefálica		Função tardia do enxerto
	15 estudos ECR		
	Máquina de perfusão (n=591)		
Preservação a frio (n=563)			
Limitações: os ECR incluídos apresentaram baixa qualidade metodológica e apenas três apresentaram tamanho de amostra adequado. Houve inadequada descrição dos processos de randomização, cegamento e das perdas de acompanhamento. A busca foi limitada a estudos em inglês, francês e espanhol.			

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; I²: Heterogeneidade estatística; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significativa OR: Odds ratio; RR: Risco relativo. HR: *hazard ratio*.

7.3 Avaliações de Tecnologias de Saúde

O guia elaborado pelo sistema de saúde britânico *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicado em 2009, concluiu que a máquina de perfusão renal LifePort é uma alternativa às soluções para preservação a frio Belzer da Universidade de Wisconsin e a solução hipertônica Marshall's. A escolha entre os métodos de conservação deve considerar a logística para efetuar o transplante e o custo de cada um deles (NICE, 2009).

O Ministério da Saúde da Austrália, em novembro de 2008, havia recomendado o monitoramento no país da máquina de perfusão renal LifePort baseada na evidência de benefícios do equipamento para prover rins funcionantes e possibilitar o aumento de trocas de órgãos e, conseqüentemente, do número de transplantes realizados (HealthPACT, 2008). Em novembro de 2009, essa avaliação tecnológica foi atualizada. Os estudos que embasaram essa avaliação foram julgados como de alta evidência e, apesar de não mostrarem melhora estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto e do paciente comparado com o armazenamento a frio, considerou que a melhora na função do enxerto pode levar a uma melhor qualidade de vida do paciente e a economia para o sistema de saúde. Foi destacada a necessidade de mais estudos para avaliar o melhor tipo de doador e os resultados em longo prazo. Recomendou-se a compra do equipamento pelo governo australiano de acordo com a necessidade (HealthPACT, 2009).

8. RECOMENDAÇÕES

As máquinas de perfusão renal falharam em demonstrar diferenças estatisticamente significantes para os desfechos de sobrevida do enxerto e do paciente, falência primária e rejeição aguda do enxerto. Entretanto, propiciaram melhores resultados com relação à função tardia do enxerto renal, fazendo com que um número menor de pacientes recorresse à diálise após o transplante comparado com o armazenamento estático a frio.

A função tardia do enxerto funciona como um marcador da qualidade e da preservação do órgão e manifesta-se por oligúria e aumento da imunogenicidade do enxerto. Entretanto, é preciso ficar mais claro se o impacto positivo das máquinas de perfusão na função tardia do enxerto exerce alguma influência benéfica na qualidade de vida dos pacientes e na sua sobrevida em longo prazo.

Uma das limitações dos estudos incluídos foi justamente o curto tempo de seguimento. São necessários estudos de longo prazo para avaliar diferenças entre as máquinas de perfusão e o armazenamento a frio em relação a desfechos finalísticos, como sobrevida do enxerto e do paciente com enxerto funcionante.

Além disso, na maioria dos estudos não houve randomização adequada da forma de armazenamento dos enxertos; os rins foram alocados de acordo com características do doador ou do momento da doação. Outros estudos não mostraram dados suficientes para se certificar que os grupos eram comparáveis, ou seja, que a randomização foi realizada com sucesso. O cegamento dos pacientes e dos resultados não foi descrito em alguns estudos. Apesar disso, os autores acreditam que os desfechos medidos não foram passíveis de viés, uma vez que são objetivamente mensurados. Dessa forma, as revisões sistemáticas apresentam qualidade de evidência de baixa a muito baixa, com recomendação fraca contra as máquinas de perfusão renal.

Outra questão importante é o tipo de doador. Os estudos incluídos avaliaram majoritariamente enxertos de doadores cadáveres por morte encefálica e morte cardíaca; uma revisão sistemática relatou resultados de um estudo que considerou

enxertos de doadores com critérios expandidos de aceitação. Três revisões realizaram análise de subgrupo, e não mostraram diferenças nos resultados de acordo com o tipo de doador. Ao estratificar a análise, o tamanho da amostra reduz e, com isso, o poder da amostra pode se tornar insuficiente para se verificar diferenças entre os grupos. Dessa forma, a aplicabilidade desses estudos para o contexto brasileiro, onde não se utiliza órgãos de doadores cadáveres por morte cardíaca, pode ser pequena.

O grande potencial almejado para as máquinas de perfusão renal é a possibilidade da maior utilização de enxertos de doadores de critérios expandidos de aceitação, que teoricamente estariam em pior estado e precisariam de maiores cuidados. Além disso, com o uso de máquinas portáteis, torna-se possível a maior troca de órgãos entre regiões distantes. Entretanto, os estudos não apresentam resultados para esse perfil de doadores, o que impossibilita justificar a utilidade dessas máquinas nesses casos.

As avaliações de tecnologia incluídas recomendaram a escolha do tipo de armazenamento do rim conforme a necessidade e considerando a logística para o transplante e o custo da tecnologia.

Estudos econômicos conduzidos em países europeus mostraram razões de custo efetividade incrementais em benefício do uso de máquinas de perfusão em relação ao armazenamento a frio em um horizonte temporal de dez anos (GOMEZ *et al.*, 2012; GROEN *et al.*, 2012). Em GROEN *et al.*, 2012 a razão de custo efetividade incremental foi de US\$121.669 por ano de vida ganho e de US\$695.965 por QALY. Em GOMEZ *et al.*, 2012 o impacto orçamentário da incorporação da máquina de perfusão na perspectiva do hospital foi de US\$505. Para cada episódio evitado de atraso da função do enxerto e de perda de função primária evitado, foram economizados US\$3.369. A extrapolação desses resultados para o contexto brasileiro deve ser feita com cautela, pois os custos adotados diferem em cada país e influenciam fortemente os resultados.

Recomenda-se que as máquinas de perfusão renal continuem sendo avaliadas, pois até o momento não há evidência suficiente e de qualidade para subsidiar sua utilização em âmbito nacional. Apesar de não haver uma tecnologia substitutiva (o padrão ouro é o

armazenamento estático a frio), os estudos encontrados não mostram resultados que representam ganho na sobrevida do enxerto renal e do paciente transplantado.

REFERÊNCIAS

ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Diretrizes básicas para a captação e e retirada de múltiplos órgão e tecidos da ABTO. 2009.

_____. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Manual do transplante renal. Disponível em http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Profissional_Manual/manual_transplante_rim.pdf Acessado em 9/10/2013

ÁVILA, C.A.L.; RUZANY, F.; SOUZA, E.R.M. *et al.* Long-term outcome of renal transplantation at a university center in Rio de Janeiro between 1975 and 2000. **Transplant Proc.** 2004; 35:865-867

ÁLVARES J. CESAR CC, ACURCIO FA *et al.* Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. **Qual Life Res.** 2011; v. 20, p. 111-122.

BATHINI V, MCGREGOR T, MCALISTER VC, LUKE PP, SENER A. Renal perfusion pump vs cold storage for donation after cardiac death kidneys: a systematic review. **J Urol.** 2013 Jun;189(6):2214-20.

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 May 1;8(6):339-47.

BOND, M.; PITT, M.; AKOH, J. *et al.* The effectiveness and costeffectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. **Health Technol Assess** 2009;13(38).

DECS DESCRITORES EM SAÚDE 2013 <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/> acessado em 30/09/2013

DENG R, GU G, WANG D, TAI Q, WU L, JU W, ZHU X, GUO Z, HE X. Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. **PLoS One.** 2013;8(3):e56368.

CAD-MP. <http://www.controlled-trials.com/> ISRCTN50082383 [accessed 30 November 2012].

GUYATT, G. *et al.* Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. **BMJ**, Porto Alegre, v. 1, n. 2, p. 152-154, 2008.

HealthPACT. Health Policy Advisory Committee on Technology. Australian Health Ministers' Advisory Council. Horizon Scanning Technology. LifePort® kidney transporter: A portable donor kidney transporter/ perfuser. 2008.

HealthPACT. Health Policy Advisory Committee on Technology. Australian Health Ministers' Advisory Council. Horizon Scanning Technology. LifePort® kidney transporter: A portable donor kidney transporter/ perfuser. 2009.

GÓMEZ, V.; GALEANO, C.; DIEZ, V. *et al.* Economic impact of the introduction of machine perfusion preservation in a kidney transplantation program in the expanded donor era: cost-effectiveness assessment. **Transplant Proc.** 2012 Nov;44(9):2521-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.065.

GROEN, H.; MOERS, C.; SMITS, J.M. *et al.* Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. **Am J Transplant.** 2012 Jul;12(7):1824-30. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04030.x.

GALANTE, N.Z.; TEDESCO, H.S.JR.; MACHADO, P.G.P. *et al.* Rejeição aguda como fator de risco para sobrevida e sua incidência reduzida por ciclosporina entre HLA-idênticos. **J Bras Nefrol.** 2002; 24(1): 12-19.

HARADA, K. *et al.* Fatores de risco associados à perda do enxerto e óbito após o transplante renal; Risk factors associated with graft loss and death after kidney transplantation. **J. bras. nefrol** 30.3 (2008): 213-220.

KOKKINOS C, ANTCLIFFE D, NANIDIS T, DARZI AW, TEKKIS P, *et al.* Outcome of kidney transplantation from nonheart-beating versus heart-beating cadaveric donors. **Transplantation** (2007) 83: 1193–1199.

KOOTSTRA G, VAN HEURN E. Non-heartbeating donation of kidneys for transplantation. **Nat Clin Pract Nephrol** (2007) 3: 154–163.

HBDPump. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN35082773> [accessed 30 November 2012].

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 Mar;180(1):176-82..

MOERS C, LEUVENINK HG, PLOEG RJ. Non-heart beating organ donation: Overview and future perspectives. **Transpl Int** (2007) 20: 567–575.

NORONHA, I.L.; MANFRO, R.C.; PACHECO-SILVA, A.; CASADEI, D.H. Manual de Transplante Renal. São Paulo: Editora Manole, 2007, 1ª edição, 395-p.

Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. **Transplantation** 1997;63:968-74

OJO, A.O.; HANSON, J.A.; WOLFE, R.A. *et al.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. **Kidney Int.** 2000; 57:307-313.

O'CALLAGHAN, J.M.; MORGAN, R.D.; KNIGHT, S.R; *et al.* Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. **Br J Surg.** 2013 Jul;100(8):991-1001. doi: 10.1002/bjs.9169.

ORGAN ASSIST. Kidney Assist. Disponível em: <http://www.organ-assist.nl/kidney.html>. Acesso em: 18 de setembro de 2013.

ORGAN RECOVERY SYSTEMS. LifePort® Kidney Transporter Manual do Operador.

SESDC. Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro. Guia SUS Cidadão. http://www.saude.rj.gov.br/Guia_sus_cidadao/pg_82.shtml (acessado 03/03/2008).

SESSO RCC, STABILE C, DRAIBE AS *et al.* Custo-efetividade do tratamento da insuficiência renal crônica terminal no Brasil. **J Bras Nefrol** 1987; 9:45-54.

WATERS MEDICAL SYSTEMS. RM3 Instruction Manual. Disponível em: http://www.wtrs.com/downloads/Manual_RM3.pdf. Acesso em: 18 de setembro de 2013.

WIGHT, J.P.; CHILCOTT, J.B.; HOLMES, M.W. *et al.* The clinical and cost-effectiveness of pulsatile machine perfusion versus cold storage of kidneys for transplantation retrieved from heart-beating and non-heart-beating donors. **Health Technol Assess** 2003;7(25). a

WIGHT, J.P.; CHILCOTT, J.B.; HOLMES, M.W. *et al.* Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review. *Clin Transplant*. 2003 Aug;17(4):293-307. B

VAN DER VLIET JA, WARLÉ MC, CHEUNG CL, TEERENSTRA S, HOITSMA AJ. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. ***Clin Transplant***. 2011 Nov-Dec;25(6):E612-6.

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

