



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E SAÚDE

WILSON DE OLIVEIRA SOUSA JÚNIOR

Utilização da perfusão renal pulsátil para otimização do enxerto no transplante renal: revisão de literatura

TERESINA – PIAUÍ
2016

WILSON DE OLIVEIRA SOUSA JÚNIOR

Utilização da perfusão renal pulsátil para otimização do enxerto no transplante renal: revisão de literatura

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Métodos diagnósticos e análise das condições de saúde (MDACS)

Orientadora: Profa. Dra. Semiramis Jamil Hadad do Monte

TERESINA – PIAUÍ
2016

Universidade Federal do Piauí
Serviço de Processamento Técnico
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde

S725u Sousa Júnior, Wilson de Oliveira.
Utilização da perfusão renal pulsátil para otimização do enxerto no transplante renal : revisão de literatura / Wilson de Oliveira Sousa Júnior. -- Teresina, 2016.
50 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde, 2016.
Orientadora: Profª. Drª. Semiramis Jamil Hadad do Monte.
Bibliografia

1. Transplante renal. 2. Isquemia fria. 3. Isquemia quente. I. Título. II. Teresina – Universidade Federal do Piauí.

CDD 617.95

TERMO DE APROVAÇÃO

WILSON DE OLIVEIRA SOUSA JÚNIOR

Utilização da perfusão renal pulsátil para otimização do enxerto no transplante renal:
revisão de literatura

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, submetida à aprovação da banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Dissertação aprovada em: ___/___/___

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Semiramis Jamil Hadad do Monte (Orientadora)
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Prof. Dr. Adalberto Socorro da Silva (1º examinador)
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Dr. Rafael Melo Santos de Serpa Brandão (2º examinador) – FADEX /UFPI
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Profa. Dra. Liliane Maria Soares Martins (Suplente) – UESPI
Universidade Estadual do Piauí – UESPI

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS -----	v
LISTA DE TABELAS -----	vi
LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS -----	vii
RESUMO -----	viii
ABSTRACT -----	ix
1. INTRODUÇÃO -----	10
2. TRANSPLANTE RENAL: DOADOR, RECEPTOR E PROCEDIMENTO CIRÚRGICO -----	12
2.1 DOADOR FALECIDO -----	12
2.2 DOADOR VIVO -----	12
2.3 RECEPTOR -----	13
2.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO -----	13
3. FISILOGIA DA MORTE / EFEITOS DA MORTE ENCEFÁLICA -----	17
3.1 ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS -----	17
3.2 ALTERAÇÕES HORMONAIS -----	17
3.3 ALTERAÇÕES IMUNOINFLAMATÓRIAS E DE COAGULAÇÃO ----	18
4. FISILOGIA DA PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS -----	19
5. ASPECTOS CLÍNICOS DO DANO ISQUÊMICO AO ENXERTO RENAL	24
6. OBJETIVO -----	25
7. METODOLOGIA -----	26
7.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO -----	27
8. RESULTADOS -----	28
8.1 RETARDO DO FUNCIONAMENTO DO ENXERTO -----	29
8.2 NÃO FUNCIONAMENTO PRIMÁRIO -----	30
8.3 PERDA DO ENXERTO APÓS PRIMEIRO ANO PÓS- TRANSPLANTE -----	30
9. DISCUSSÃO -----	32
10. CONCLUSÃO -----	35
REFERÊNCIAS -----	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema demonstrando incisão cirúrgica em fossa ilíaca direita para implante do enxerto renal -----	
--		14
Figura 2 -	Esquema demonstrando no doador falecido a ressecção de parte da aorta juntamente com o enxerto renal, denominado patch de Carrel -----	
--		15
Figura 3 -	Esquema demonstrando posição do enxerto renal pós-transplante (A) anastomoses arterial e venosa com os vasos ilíacos e com ureter na bexiga (B) -----	
--		16
Figura 4 -	Estratégia de busca das publicações nas bases de dados de pesquisa -----	
--		26
Figura 5 -	Fluxograma de análise dos artigos selecionados para revisão ----	
---		27
Figura 6 -	Comparação do Retardo do Funcionamento do Enxerto (RFE) entre enxertos renais preservados em solução estática a frio e enxertos renais em máquina de perfusão pulsátil, todos os subgrupos -----	
--		29
Figura 7 -	Comparação do não funcionamento primário (PNF) entre enxertos renais preservados em solução estática a frio e em máquina de perfusão pulsátil, todos os subgrupos -----	
--		30
Figura 8 -	Comparação da taxa de perda do enxerto no primeiro ano pós-transplante entre enxertos renais preservados em solução	31

estática a frio e em máquina de perfusão pulsátil, todos os subgrupos -----

Figura 9 - Máquinas para perfusão renal: (A) LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, Des Plaines, Illinois, USA) (B) RM3 (Waters Medical Systems, Birmingham, Alabama, USA) -----

--

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Tipos de soluções de preservação e perfusão para enxertos renais -----	22
Tabela 2 -	Características dos estudos selecionados para revisão -----	28

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
CS	<i>Cold Storage</i> / Conservação Estática
DC	Doador Cadáver
DCE	Doador Critério Expandido
EUA	Estados Unidos da América
<i>HLA</i>	<i>Human Leukocyte Antigens</i>
IFN	Interferon
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
KPS1	Solução de Preservação / <i>Kidney Preservation Solution 1</i>
LIR	Lesão de Isquemia e Reperfusão
ME	Morte Encefálica
mmHg	Milímetros de Mercúrio
MPP	Máquina de Perfusão Pulsátil
PAM	Pressão Arterial Média
PCR	Parada Cardiocirculatória
PNI	<i>Primary Non Functioning</i> / Não Funcionamento Primário
RA	Rejeição Aguda
RFE	Retardo do Funcionamento do Enxerto
TIF	Tempo de Isquemia Fria
TIQ	Tempo de Isquemia Quente
TNF	Fator de Necrose Tumoral
US\$	Dólares norte Americanos
UW	Universidade de Winsconsin

RESUMO

O transplante renal é a terapia substitutiva de escolha para os pacientes com insuficiência renal avançada. A utilização de máquina de perfusão pulsátil (MPP) apresenta-se como uma alternativa na preservação desses enxertos antes do transplante em especial, considerando aqueles mais susceptíveis à injúria de preservação. Objetivo: demonstrar o papel da utilização da MPP na preservação do enxerto renal. Método: realizou-se busca de artigos, comparando transplantes renais com a preservação estática a frio com a utilização de MPP, publicados entre janeiro de 1996 e janeiro de 2016. Os parâmetros analisados foram: retardo do funcionamento do enxerto (RFE), não funcionamento primário (PNI) e perda do enxerto renal no primeiro ano. Resultados: avaliados 8 estudos randomizados comparativos com 1.333 enxertos. A incidência de RFE foi menor no grupo com MPP (RR 0,78, IC95% 0,67 – 0,91), menor taxa de PNI no grupo de doadores com critério expandido (DCE) com MPP (RR 0,27, IC95% 0,11 – 0,66) e, nesse mesmo grupo, também foi menor a perda do enxerto no 1º. ano (RR 0,36; IC95% 0,18 – 0,75). Conclusão: a utilização da MPP reduz significativamente o RFE em todos os grupos de doadores e reduz as taxas de PNI e perda do enxerto renal no 1º. ano no grupo de DCE.

Descritores: transplante renal; isquemia fria; isquemia quente; reperfusão; fluxo pulsátil

ABSTRACT

Kidney transplantation is the replacement therapy of choice for patients with advanced renal failure. The use of pulsatile perfusion machine (MPP) is presented as an alternative in the preservation of these grafts before transplantation, especially considering those more susceptible to injury preservation. The objective is to demonstrate the role of use of MPP in preserving renal graft. Methods: We conducted a search for articles comparing kidney transplants with static cold preservation with the use of MPP, published between 1996 and January 2016. The parameters analyzed were delayed graft function (DFG), primary non-function (PNF) and loss of renal graft in the first year. Results: Assessed 8 comparative randomized trials with 1333 grafts. The incidence of DFG was lower in the group with MPP (RR 0.78, 95% CI .67-.91), lower PNF rate in the group of donors with expanded criteria (DEC) with MPP (RR 0.27, 95 % 0.11 to 0.66) and this same group was also lower graft loss at 1 year (RR 0.36, 95% CI 0.18 to 0.75). Conclusion: The use of MPP significantly reduces DFG in all donor groups and reduces PNF rates and loss of renal graft 1year in DCE group.

Key Words: Kidney transplantation; cold ischemia; reperfusion; pulsatile flow

1. INTRODUÇÃO

O transplante renal é a terapia renal substitutiva de escolha para os pacientes com insuficiência renal avançada (1). A primeira descrição desse procedimento em humanos é de 1933, quando o ucraniano Yurii Voronoy transplantou um rim para a região inguinal de uma jovem com insuficiência renal após intoxicação por mercúrio, porém o enxerto não funcionou e a paciente morreu após 48 horas (2). O primeiro transplante renal com sucesso foi realizado em Boston, em 1954, por Joseph Murray, que transplantou um rim entre irmãos gêmeos univitelinos; o receptor viveu por 8 anos (3). No mesmo ano, David Hume realizou, em Boston, o primeiro transplante de doador falecido com sucesso (3). A partir daquela época, a realização de transplantes renais passou a ser cada vez mais frequente no mundo inteiro.

O doador renal pode ser vivo ou falecido – após morte encefálica (ME) ou após parada cardiocirculatória. Esta última modalidade ainda não foi realizada no Brasil. A qualidade do enxerto renal é isoladamente um dos fatores mais importantes para o sucesso do transplante (1). Considerando o aumento da demanda de enxertos renais em proporção maior do que o número de doadores disponíveis, cada vez mais tem-se utilizado doadores com critérios expandidos (DCE) (4), reconhecidamente mais propensos às infúrias de preservação. Todos os enxertos de doadores com idade superior a 60 anos, mesmo sem comorbidades, ou idade entre 50 e 59 anos, com 2 fatores de risco (doença cerebrovascular como causa de morte; hipertensão arterial sistêmica ou creatinina $>1,5\text{mg/dl}$), são caracterizados como enxertos de DCE (5).

Segundo Henry *et al.* (4), em 2009, os dados da lista de espera entre norte americanos mostraram que quase 40% dos doadores cadáveres tinham mais de 50 anos comparados aos 15,7% em 1990 (4). No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), em 2014, existiam 18.147 pacientes em fila de espera por um rim, sendo realizados apenas 5.639 transplantes renais (1.384 doadores vivos e 4.255 doadores falecidos) (7).

Dessa forma, torna-se necessária a utilização de estratégias para reduzir a lesão de preservação, já que a utilização de enxertos mais susceptíveis a essa disfunção tem sido cada vez mais comum no transplante renal. A redução do dano isquêmico no período de preservação possibilita menores taxas de retardo do funcionamento do enxerto (RFE), definido como necessidade de hemodiálise na

primeira semana pós-transplante, e melhor sobrevida do enxerto (8). Dentre essas medidas, destacam-se as intervenções para melhor suporte dado ao doador e, conseqüentemente, ao órgão doado, e a utilização das máquinas de perfusão renal durante o período de isquemia fria.

2. TRANSPLANTE RENAL: DOADOR, RECEPTOR E PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O procedimento necessariamente envolve a disponibilidade de doador e o receptor compatível para receber o enxerto renal. O doador pode ser falecido (morte encefálica) ou vivo (relacionados e não relacionados).

2.1 DOADOR FALECIDO

Considerando o doador falecido, uma vez estabelecida a morte cerebral, fazem-se necessários vários cuidados antes da captação de órgãos para otimizar os resultados de transplantes, ainda no ambiente de terapia intensiva antes da captação (9). Os seguintes fatores precisam ser abordados: instabilidade hemodinâmica, reposição volêmica, diabetes insípido, ventilação e controle da hipotermia. A pressão arterial sistólica de cerca de 100 mmHg é necessária para garantir a perfusão dos órgãos adequados. Tratamento de hipotensão deve ser por reposição volêmica até que a pressão venosa central seja adequada ou outro parâmetro hemodinâmico relacionado (10). Se este não retornar a pressão sanguínea ao nível destacado acima, o uso de drogas vasoativas poderá ser necessário. Danos ao eixo hipotálamo-hipófise podem evoluir com diabetes insípido. A ventilação deve ser ajustada, a fim de garantir níveis de saturação arterial em torno de 95 a 100%. A manutenção de temperatura central maior do que 33 °C é necessária para possibilitar diagnóstico preciso de morte troncocerebral (10).

2.2 DOADOR VIVO

O procedimento e os riscos devem ser explicados ao doador e a seus familiares, como: os riscos relacionados à anestesia geral e às complicações cirúrgicas da ferida operatória, incluindo infecção e hemorragia – complicações estas possíveis, considerando o pós-operatório de uma cirurgia de grande porte (9). Há

também o risco de hipertensão, trauma ou mesmo desenvolvimento de tumor no rim remanescente, podendo ser necessária a realização de diálise.

2.3 RECEPTOR

Pacientes potenciais receptores ao transplante renal apresentam insuficiência renal crônica em fase terminal e são incluídos em uma lista de espera após avaliações clínica e laboratorial extensas, a fim de identificar possíveis fatores relacionados a falhas ou contraindicações ao transplante. Após a inclusão, são avaliados de forma seriada para permanecerem ativos na lista, auxiliando na identificação de problemas que aumentem o risco perioperatório e pós-transplante, bem como a presença de fatores que influenciam a técnica cirúrgica ou aumentam o risco de complicações cirúrgicas (9).

2.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O transplante renal envolve geralmente 2 equipes cirúrgicas atuando em procedimentos distintos; inicia-se pela captação e pelo preparo do enxerto para, no segundo momento, ser realizado o implante. No caso de doador vivo, duas equipes cirúrgicas operam simultaneamente, uma na captação e outra no implante do enxerto.

A técnica cirúrgica da nefrectomia do doador evoluiu ao longo das últimas décadas, de nefrectomia aberta através de uma incisão de flanco (com ou sem ressecção de costela) para uma abordagem minimamente invasiva, através da laparoscopia ou por cirurgia robótica (11). O benefício sobre a cirurgia aberta tradicional tem sido demonstrado claramente, com redução de tempo cirúrgico e do sangramento, menor taxa de complicações e menor permanência hospitalar. No caso do doador falecido, através da abordagem cirúrgica aberta, os dois rins são retirados. No doador vivo, apenas um dos rins é retirado e, preferencialmente, de forma minimamente invasiva.

A cirurgia de implante no receptor é feita através de uma incisão que se prolonga a partir da crista ilíaca para a sínfise púbica; o rim é colocado no lado direito

ou esquerdo da fossa ilíaca (Figura 1). A veia renal é anastomosada término-lateral à veia ilíaca externa. A artéria renal é anastomosada lateralmente na artéria ilíaca externa (doador falecido) ou, no caso de doador vivo, a anastomose pode ser realizada término-terminal na artéria ilíaca (Figura 2) (9). O ureter é então anastomosado à mucosa vesical, na cúpula da bexiga (Figura 3). A incisão cirúrgica é fechada por planos, mantendo uma sonda vesical de demora na bexiga.

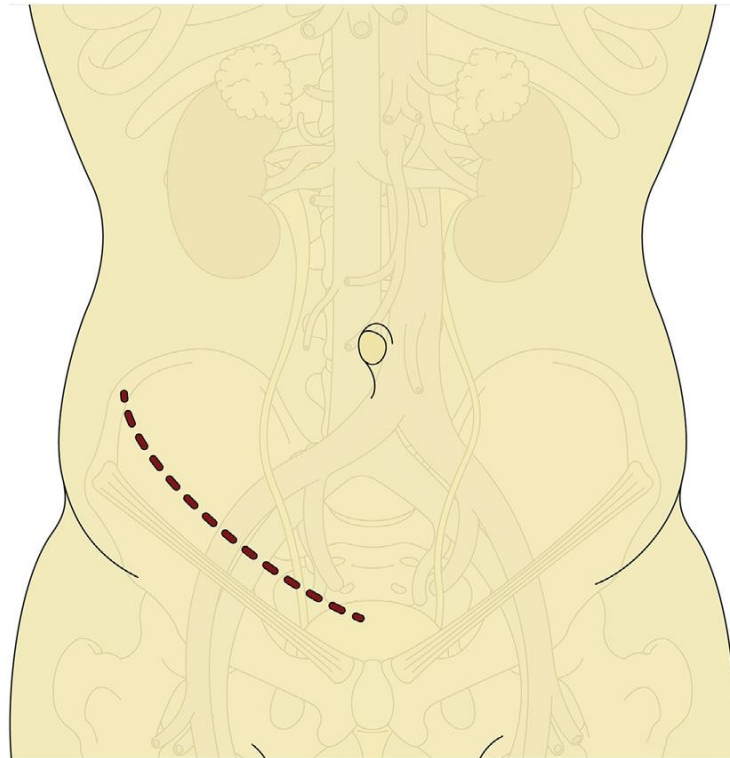


Figura 1 - Esquema demonstrando incisão cirúrgica em fossa ilíaca direita para implante do enxerto renal. Adaptada de: Harmath, C. B. *et al.* (2016). Renal Pretransplantation Work-up, Donor, Recipient, Surgical Techniques. **Radiologic Clinics of North America**, 54(2), 217–234, 2016.

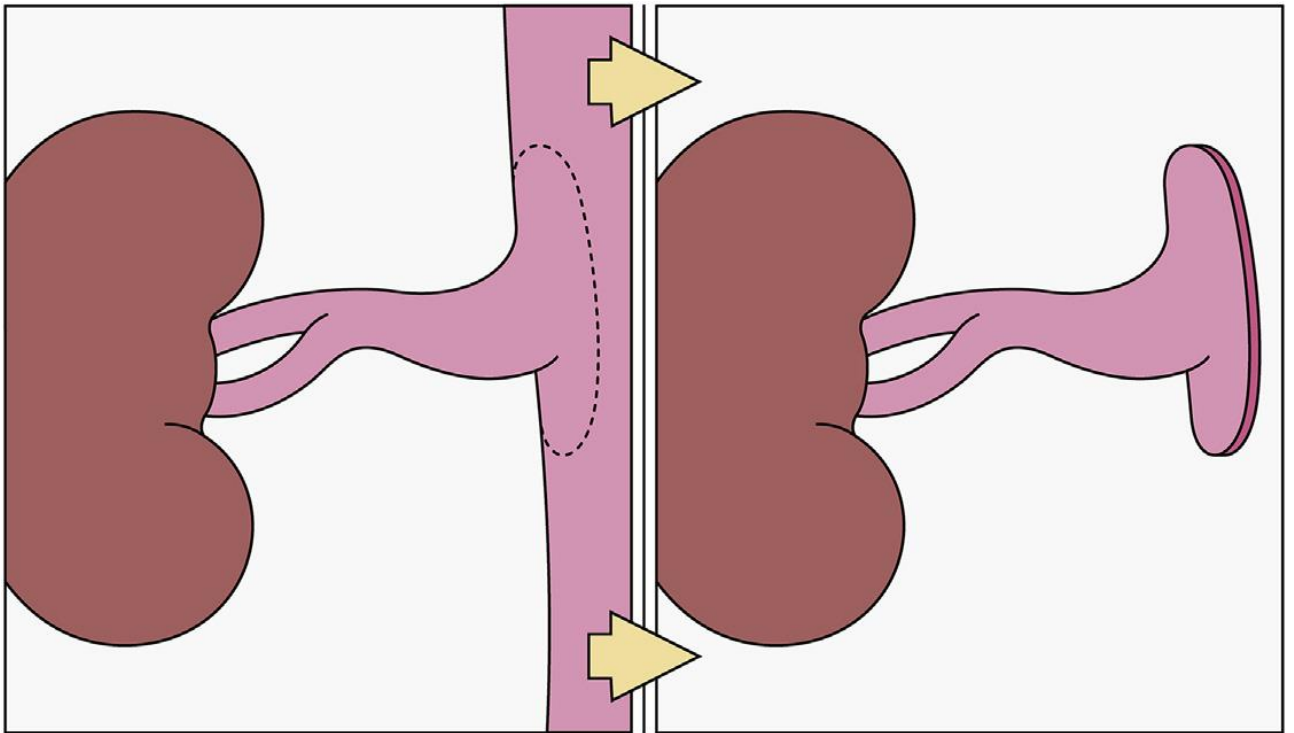


Figura 2 - Esquema demonstrando ressecção de parte da aorta juntamente com o enxerto renal, no doador falecido, denominada patch de Carrel. Adaptada de: Harmath, C. B. *et al.* (2016). Renal Pretransplantation Work-up, Donor, Recipient, Surgical Techniques. **Radiologic Clinics of North America**, 54(2), 217–234, 2016.

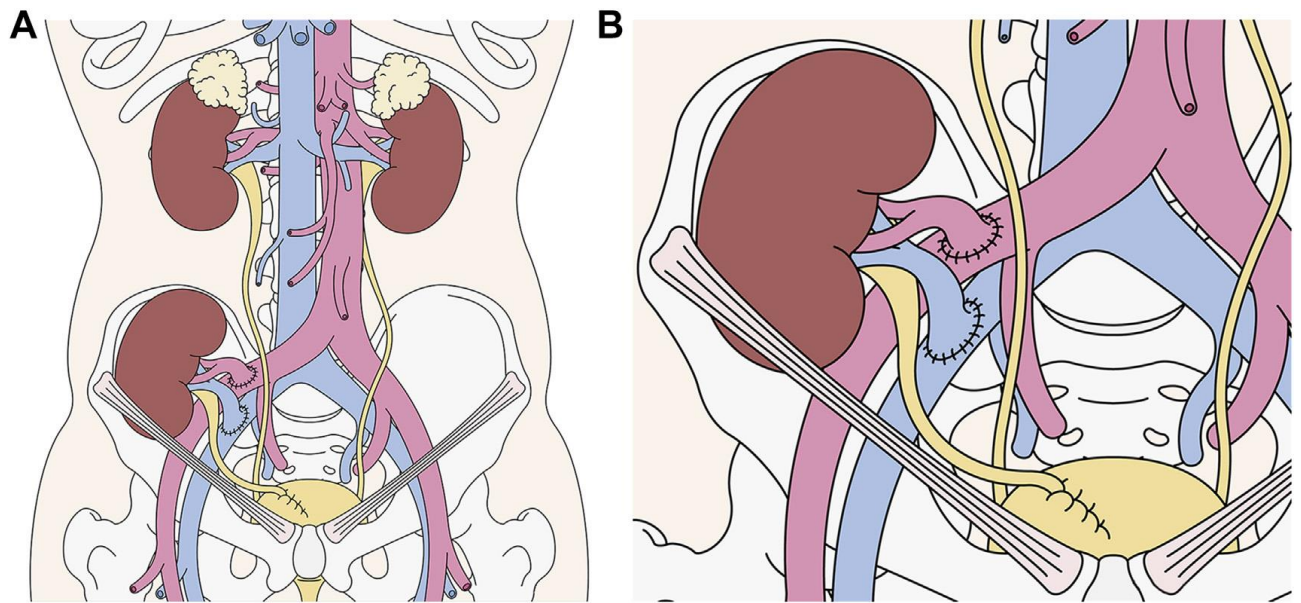


Figura 3 - Esquema demonstrando posição do enxerto renal pos transplante (A); Anastomoses arterial e venosa com os vasos íliacos e ureter na bexiga (B). Adaptada de: Harmath, C. B. *et al.* Renal Pretransplantation Work-up, Donor, Recipient, Surgical Techniques. **Radiologic Clinics of North America**, 54(2), 217–234, 2016.

3. FISILOGIA DA MORTE / EFEITOS DA MORTE ENCEFÁLICA

A maioria dos transplantes realizados envolve doadores cadáveres, com morte encefálica (ME). A morte encefálica envolve e desencadeia uma sequência de alterações na homeostasia do doador em potencial, envolvendo modificações hemodinâmicas, hormonais, metabólicas e imunoinflamatórias (12). O conjunto dessas alterações leva à perda do controle autonômico, também denominado como *autonomic storm*.

3.1 ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

A ME é marcada por estado hiperdinâmico com liberação acentuada de catecolaminas que, no primeiro momento, leva a aumento de débito e índice cardíacos, seguidos de declínio dos níveis circulantes dessas aminas vasoativas, com posterior queda da resistência vascular periférica, isquemia dos órgãos, desvio progressivo do metabolismo para via anaeróbia e, por fim, o colapso cardiovascular (12,13). Nesse sentido, merece importância a brevidade com que se prepara a logística das equipes de transplante para a realização da captação dos órgãos, para que sejam evitados a instabilidade hemodinâmica e o comprometimento da perfusão renal.

3.2 ALTERAÇÕES HORMONAIS

A principal mudança hormonal é a perda da regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário e a redução dos níveis de hormônios tireoidianos e adrenocorticotróficos, contribuindo para a instabilidade hemodinâmica, bem como para a redução da vasopressina que, ao aumentar a perda de líquidos (diabetes insípido), contribui para a piora da hemodinâmica. Dessa forma, o potencial doador passa a depender de suporte hemodinâmico para manter a perfusão adequada dos órgãos (12, 14, 15). Os níveis de cortisol reduzem-se consideravelmente, favorecendo a ativação imunoinflamatória sistêmica (16).

3.3 ALTERAÇÕES IMUNOINFLAMATÓRIAS E DE COAGULAÇÃO

Em modelos animais, a morte encefálica desencadeia a liberação de interleucinas (IL-1 e IL-6), TNF e IFN. As moléculas de HLA tornam-se suprarreguladas, elevando a imunogenicidade do doador (6). Após a lesão cerebral e a morte encefálica, há desencadeamento e ativação da cascata de coagulação, bem como ativação plaquetária e de proteínas pró-inflamatórias (12, 17).

As alterações hemodinâmicas citadas levam à isquemia periférica e desencadeiam respostas pró-inflamatórias, contribuindo com maior injúria tecidual e aumento na expressão de interleucinas (IL-2, IL6 e IL-10) circulantes, bem como complemento C3 e C5-A. Soma-se, ainda, intensa infiltração de linfócitos T e macrófagos no tecido renal do doador (6). Observa-se ativação da via da proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK) que conduz à expressão de E-selectina, molécula de adesão intracelular (ICAM-1) e molécula de adesão vascular (VCAM-1), o que sugere fragmentação endotelial e infiltração de leucócitos (11,12).

Essas elevações de fatores pró-inflamatórios têm sido associadas à resposta imune exacerbada pós-transplante, contribuindo para a disfunção do enxerto (17).

4. FISILOGIA DA PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS

Todos os enxertos, independentemente da origem do doador (vivo, cadáver após morte encefálica ou cadáver após parada cardíaca), sofrem com a isquemia, iniciada imediatamente após o clampeamento do pedículo vascular renal ou após a parada cardiocirculatória, persistindo durante o transporte, até o implante no receptor (2). Todo esse intervalo, que vai da captação do enxerto ao implante no receptor, passa a ser fator determinante na agressão ao enxerto por lesão de isquemia e reperfusão (LIR), o que torna muito importante a etapa de preservação, seja estática seja pulsátil. Segundo o consenso da Sociedade Americana de Terapia Intensiva (10), a preservação do órgão a ser transplantado já deve ser iniciada logo após o diagnóstico da morte encefálica (ME), reduzindo a agressão ao rim. Nessa fase inicial, ainda no ambiente de terapia intensiva, o doador deve receber suporte hemodinâmico adequado, com correção da hipovolemia e monitorização invasiva com o objetivo de manter a pressão arterial média (PAM) de 60mmHg, manter o débito urinário de 1 ml/Kg/h, a fração de ejeção >45% e as baixas doses de vasopressores (10). Além do suporte hemodinâmico, fazem-se necessários corticoterapia endovenosa (para reduzir a cascata inflamatória que se inicia após a morte encefálica) e o controle da hiperglicemia, além de medidas gerais, como controlar a temperatura e evitar a administração de drogas nefrotóxicas (10).

Após a etapa do cuidado agudo e intensivo ao doador, a isquemia do enxerto passa a ser o fator que mais compromete a viabilidade e o sucesso inicial do transplante, sendo responsável pela lesão de preservação. O dano isquêmico se inicia com a instabilidade hemodinâmica que se sucede à morte encefálica ou logo após a parada cardiorrespiratória, podendo ser dividido em 4 etapas: isquemia quente, isquemia fria, reaquecimento e reperfusão.

O primeiro momento, a isquemia quente, pode ser prolongado, como nos casos de doação após parada cardiorrespiratória, perdurando até o momento do início da perfusão ou da preservação a frio. Atualmente, com a experiência crescente das equipes de transplantes, esse tempo de isquemia quente vem sendo bastante reduzido, raramente ultrapassando os 5 minutos, contribuindo muito menos do que o tempo de isquemia fria na eventual disfunção do enxerto (18). Retirados, os 2 rins são

preparados isoladamente na bancada e perfundidos com solução de preservação do enxerto.

Após o preparo do órgão na bancada, com identificação das artérias renais e possíveis artérias polares, inicia-se o acondicionamento do enxerto em solução de preservação a frio, seja estática ou seja pulsátil, com a utilização de máquinas de perfusão. A hipotermia reduz em cerca de 12 vezes a taxa de metabolismo celular (19); a temperatura preferencialmente deve ser de 4 °C – acima desse valor, há aumento da taxa de metabolismo celular, com depleção das reservas de ATP e acúmulo de ácido láctico. Temperaturas próximas a 0 °C levam a dano celular, com necrose de coagulação e congelamento (20). A solução desenvolvida em 1969 por Collins, que leva seu nome, foi o que tornou possível a preservação por períodos mais longos. Atualmente, existem várias soluções de preservação disponíveis para a conservação do enxerto, distintas entre si pela sua composição. As principais são: Universidade de Winsconsin (UW), Histidina-Triptofano-Cetogluturato (HTK), Celsior, Institute George-Lopez (IGL), Polysol, EuroCollins e Citrato Hipertônico (Tabela 1) (21).

Solução UW

Combina substratos inertes (lactobionato) com coloides e antioxidante (glutaciona), propiciando longo período de preservação renal e reduzindo o edema celular pela presença de macromoléculas. Atualmente, é a solução padrão para preservação dos enxertos renais.

HTK

Nessa solução, a histidina e o triptofano funcionam como estabilizadores de membrana celular e o quetogluturato como substrato para o metabolismo anaeróbio – por apresentar baixa viscosidade, é muito útil para a modalidade de perfusão pulsátil.

Celsior

Desenvolvida inicialmente para o transplante cardíaco, possui maior quantidade de coloides que impedem o edema celular, principalmente quando perfundidas sobre pressão pulsátil.

IGL

Caracteriza-se pela presença do polietileno glicol e, segundo Badet *et al.* (22), ao se ligar à membrana celular, induz alterações que modificam a imunogenicidade do enxerto, desencadeando menor resposta de isquemia e reperfusão, porém os mesmos resultados não foram confirmados em estudos multicêntricos (23, 24).

Polysol

Solução rica em aminoácidos, vitaminas e antioxidantes que protegem as células do dano isquêmico e possibilitam o metabolismo anaeróbico, mas sua utilização ainda é restrita a estudos experimentais.

Euro-Collins

De baixo custo e de uso disseminado, utiliza uma solução tampão de fosfato com composição eletrolítica semelhante ao meio intracelular.

Tabela 1 - Composição das principais soluções de preservação renal.

SOLUÇÕES DE PRESERVAÇÃO							
Componente	UW	HTK	IGL-1	Celsior	Polysol	EC	HOC
Coloides (g/L)							
HES (g/L)	50	—	—	—	—	—	—
PEG-35 (mmol/L)	—	—	0,03	—	20	—	—
Impermeabilizantes (mmol/L)							
Glicose	—	—	—	—	—	195	—
Citrato	—	—	—	—	—	—	80
Manitol	—	38	—	60	—	—	185
Trealose	—	—	—	—	5,3	—	—
Lactobionato	100	—	100	80	—	—	—
Sacarose	—	—	—	—	—	—	—
Rafinose	30	—	30	—	3,2	—	—
Eletrólitos (mmol/L)							
Sódio	25	15	120	100	120	10	84
Potássio	120	9	25	15	15	115	79
Cloreto	20	32	—	42	—	15	—
Cálcio	—	0,00 15	0,5	0,25	—	—	—
Magnésio	—	4	—	13	—	—	—
Sulfato de Magnésio (MgSO ₄)	5	—	5	—	—	—	40
Moléculas Antirradicais Livres (mmol/L)							
Glutationa	3	—	3	3	5.6	—	—
Alopurinol	1	—	1	—	—	—	—
Triptofano	—	2	—	—	—	—	—
Aditivos (mmol/L)							
Adenosina	5	—	5	—	5	—	—
Cetoglutarato	—	1	—	—	—	—	—
Ácido Aminoglutâmico (mmol/L)	—	—	—	20	—	—	—
OH (mmol/L)	—	310	—	242– 368	—	—	—
Osmolaridade (mOsm/kg)	320	310	320	320	—	—	—
pH	7,2– 7,4	7,02 –7,2	7,2– 7,4	7,3	—	—	7,1

UW, Solução Universidade de Winsconsin; HTK, Solução histidina-triptofano-cetoglutarato; IGL-1, Solução instituto-George-Lopez; EC, Solução EuroCollins; HOC, Solução hipertônica citrato/Solução Marshalls (Estudos experimentais); HES, hidroxietilamido; PEG, polietileno glycol.

Dentre todas as soluções disponíveis, a UW é referida como solução padrão, a mais utilizada nos EUA, enquanto, na Europa, além da UW, utiliza-se também a HTK.

Na sequência, após a etapa de isquemia fria, inicia-se o reaquecimento durante o implante do enxerto, com a confecção das anastomoses vasculares e, por último, a fase de reperfusão, quando o fluxo arterial é liberado ao enxerto já implantado. Quanto maior o tempo de isquemia, menores são as chances de o órgão funcionar adequadamente após o implante.

Durante a isquemia, o metabolismo celular é desviado para a via anaerobia, levando ao acúmulo de lactato e prótons e diversos radicais livres, com consequente alteração do pH intracelular associado a comprometimento do funcionamento enzimático intracelular. Dentre as enzimas afetadas, destacam-se as ATPases de troca iônica transmembrana, levando ao acúmulo de Na⁺ no interior e ao consequente edema celular (4,6).

Somando-se aos danos hemodinâmico e isquêmico, a lesão imunológica apresenta-se como outra variável de dano ao enxerto, mediada principalmente através dos linfócitos T, demonstrados através da *upregulation* das citocinas classicamente produzidas por essas células após isquemia. Nesse sentido, Burne *et al.* (25) demonstraram, em modelo experimental, que, em camundongos *knockout* para CD4⁺/CD8⁺, o dano celular por isquemia e reperfusão era consideravelmente reduzido (25).

Diante da reconhecida lesão isquêmica, algumas estratégias vêm sendo utilizadas para potencializar a chance de funcionamento adequado do enxerto após o implante. As medidas envolvem o suporte hemodinâmico adequado do doador, com otimização de drogas vasoativas e redução do hipofluxo tecidual, e manejo adequado do enxerto, com transporte e preservação adequados até o implante. Esse processo de transporte e preservação, por envolver períodos por vezes prolongados, em especial quando o centro da captação não é o mesmo do implante, vem sendo cada vez mais foco de atenção. Na tentativa de reduzir esse dano de preservação, máquinas de perfusão renal vêm sendo cada vez mais utilizadas, ao invés da clássica preservação em solução estática a frio (21, 26).

5. ASPECTOS CLÍNICOS DO DANO ISQUÊMICO AO ENXERTO RENAL

A manifestação clínica mais prevalente relacionada à lesão de isquemia e à reperfusão (LIR) sobre o enxerto é o retardo da função do enxerto (RFE), definido pela necessidade de hemodiálise na semana após o transplante (26). As consequências do RFE foram demonstradas na meta-análise de Sri *et al.* (27), com 38% de aumento da chance de rejeição aguda, aumento de 0,66mg/dl nos níveis de creatinina ao final do seguimento e aumento de 14% na taxa de falência do enxerto após 3 anos de seguimento (27). Segundo Azevedo *et al.* (28), o RFE apresenta-se como a complicação mais comum no pós-operatório imediato do transplante renal, chegando a 80% (28). Segundo Requião-Moura *et al.* (29), a taxa de RFE foi aumentada em 57%, com enxertos submetidos a mais de 24 horas de isquemia fria (29), além de elevar o custo do em torno de US\$ 25,000 por paciente transplantado (30).

Ao efeito direto da LIR são somadas a agressão imunológica e a expressão de genes relacionados diretamente à resposta inflamatória local e à imunidade inata (26). Mueller *et al.* (31) analisaram 87 amostras de biópsia de rins de doadores falecidos e demonstraram que escores elevados, baseados nos transcriptomas, estavam independentemente associados com maiores taxas de RFE (31). Lopes *et al.* (32), avaliando biópsias de órgãos imediatamente antes do implante de 77 doadores, observaram que glomerulosclerose e espessamento vascular aumentaram o risco de RFE (32). Alguns autores acreditam que o RFE esteja diretamente associado ao maior risco de disfunção crônica do enxerto e de rejeição aguda (RA), este último podendo ser duplicado, contribuindo de forma decisiva para menores taxas de sobrevida do enxerto.

Considerando a relação direta entre a utilização de rins marginais e a taxa de ocorrência de RFE, surgem algumas opções de manejo com o objetivo de reduzir a intensidade de toda essa cascata imunoinflamatória, como a utilização das máquinas de perfusão, ao invés de armazenamento a frio estático.

A máquina de perfusão no cenário do transplante renal permite testar a viabilidade do órgão a ser transplantado, através do parâmetro da pressão da bomba, um marcador de resistência intrarrenal, e da avaliação de biomarcadores de efluentes.

6. OBJETIVO

Demonstrar o papel da máquina de perfusão pulsátil hipotérmica na preservação do enxerto renal em comparação com a solução estática a frio.

7. METODOLOGIA

Busca de publicações nas bases de dados EMBASE, Cochrane e Medline, no período de janeiro 1996 a janeiro 2016, envolvendo transplante renal isolado em humanos utilizando a máquina de perfusão renal na preservação do enxerto.

Os termos utilizados para a busca sistemática e suas combinações encontram-se listados na Figura 4. Os dados foram analisados utilizando-se o *software* Review Manager (Rev Man versão 5.3 The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

No.	Query
#10	#7 AND #8 AND [humans]/lim AND [english]/lim
#9	#7 AND #8
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#7	'cold storage' OR 'static cold storage' OR 'cs'
#6	'pulsatile machine perfusion' OR 'pmp'
#5	'pulsatile perfusion preservation' OR 'ppp'
#4	'hypothermic pulsatile perfusion' OR 'hpp'
#3	'pulsive perfusion' OR 'pp'
#2	'pulsatile machine perfusion' OR 'pmp'
#1	'machine perfusion' OR mp

Figura 4 - Estratégia de busca das publicações nas bases de dados de pesquisa.

O fluxograma de análise das publicações selecionadas encontra-se demonstrando na Figura 5.

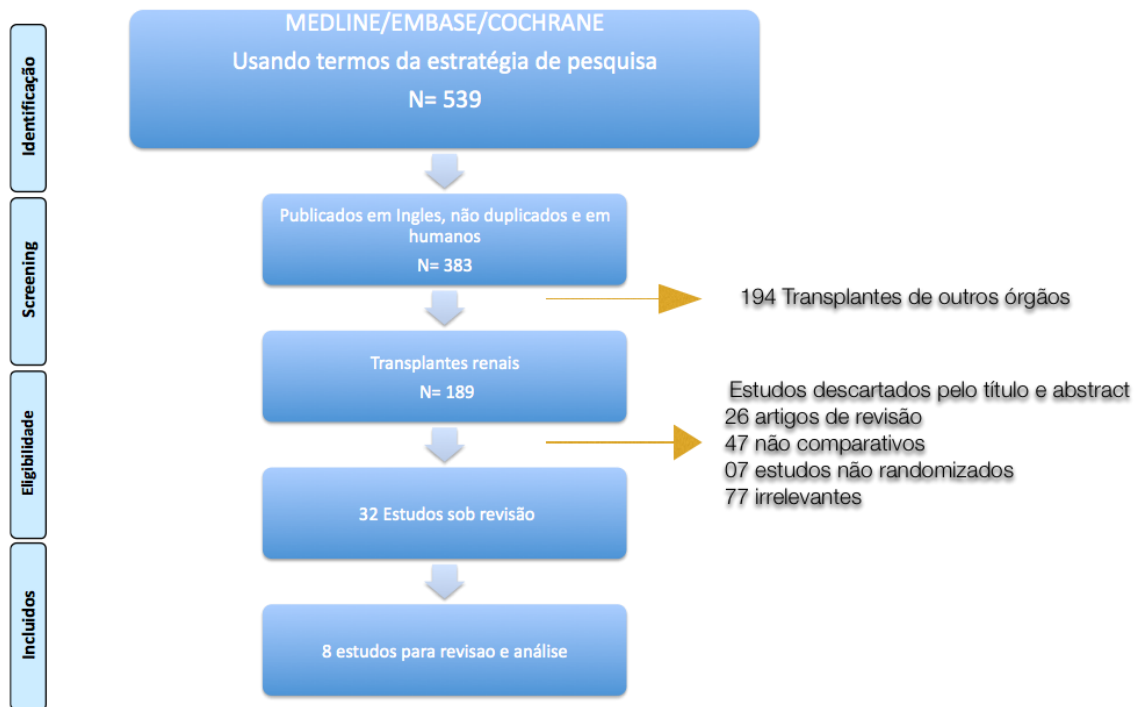


Figura 5 - Fluxograma de análise dos artigos selecionados para revisão.

7.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Considerando os estudos selecionados, foram excluídos todos aqueles que apresentavam os seguintes critérios:

Estudos não comparativos com solução estática a frio.

Estudos retrospectivos, não randomizados.

Artigos de revisões.

Estudos com mais de 20 anos (diferença tecnológica das máquinas utilizadas).

8. RESULTADOS

Após a busca sistematizada, conforme exposto na metodologia do estudo, foram selecionados 8 artigos comparativos envolvendo 1.333 enxertos. As principais características dos estudos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Principais características dos estudos selecionados para análise.

Estudo	País	Doador	Amostra		Solução		Maquina	TIF (h)		TIQ (min)
			CS	MP	CS	MP		CS	MP	
Vliet,2001 ⁽⁴⁵⁾	Holanda	Falecido PCR	35	36	UW Belzer		Gambro	23	25	28,4
Kwatkowski, 2009 ⁽⁴⁶⁾	Polonia	Falecido PCR / ME	37	37	nd MPSII		Waters	27,5	34,5	nd
Watson,2010 ⁽⁴⁴⁾	Inglaterra	Falecido PCR	45	45	Viaspan KPS		LifePort	13,9	14,3	15
Moers,2009 ⁽³⁹⁾ Moers,2012 ⁽⁴⁷⁾		Falecido PCR / ME	336	336				15	15	nd
Treckmann, 2011 ⁽⁴⁸⁾	Holanda	Falecido DCE	91	91	UW		LifePort			
Jochmans, 2010 ⁽⁴⁹⁾	Bélgica Alemanha	Falecido PCR	82	82	KPS1			15,9	15	16
Gallinat,2012 ⁽⁵⁰⁾		Falecido ME > 65a	85	85				10,5	11	nd

TIF: Tempo de Isquemia Fria; TIQ: Tempo de Isquemia Quente; ND : Nao disponível; CS: Solução Estática Fria; MP: Máquina de Perfusão Pulsátil; ME: Morte Encefálica; DCE: Doador critério expandido; UW: Solução de preservação Universidade de Winsconsin; MPCR: Doador falecido para cardiopulmonar; KPS1: Solução de preservação Kidney Preservation Solution 1.

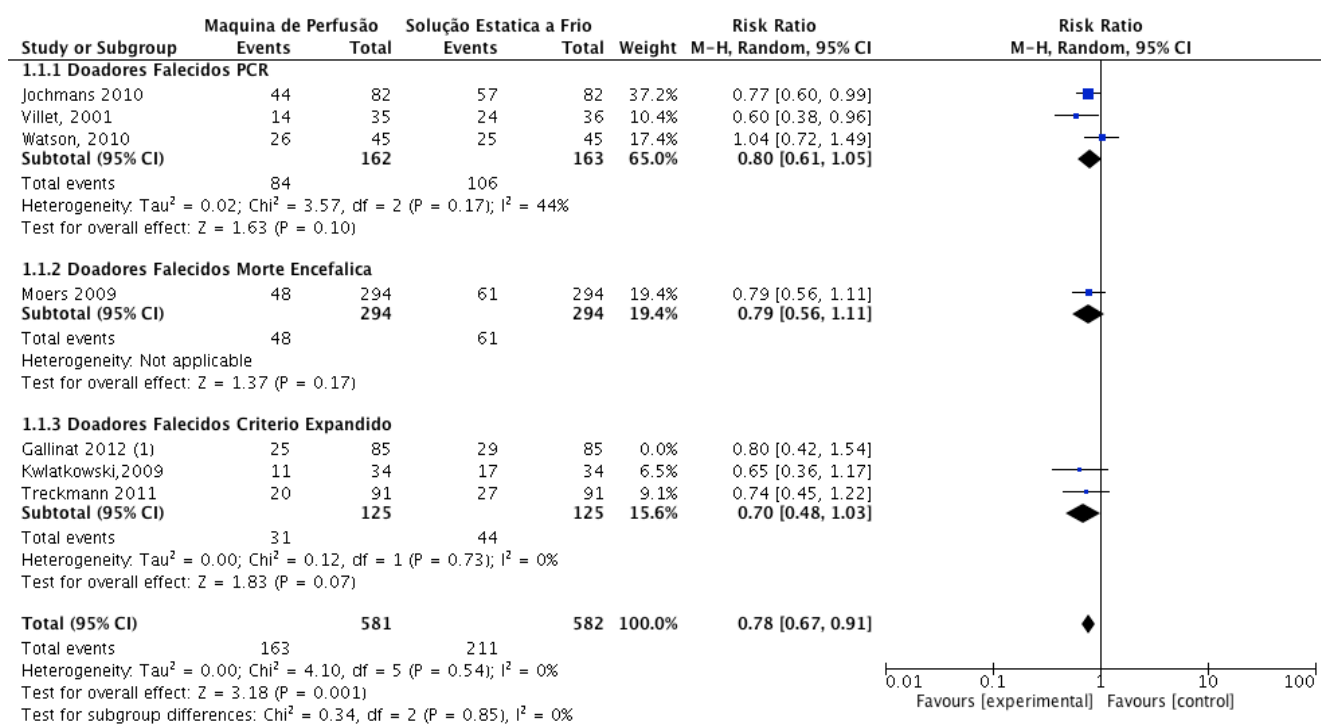
A maior publicação incluída possui 336 doadores (294 doadores falecidos com ME e 42 doadores falecidos com parada cardiocirculatória), publicada por Moers *et al.* (47). Jochmans *et al.* (49) publicaram a sequência do estudo de Moers *et al.* (*op. cit.*), acrescentando mais doadores cadáveres com morte cardiocirculatória (49). O mesmo estudo também foi estendido para recrutar mais pacientes ≥ 65 anos e resultados em 85 doadores, 39 dos quais já faziam parte da publicação inicial de Moers *et al.* (39), publicada por Gallinat *et al.* (50). Finalmente, ainda com a maioria dos dados publicados por Moers *et al.* (*ib.*), Treckmann *et al.* (48) avaliaram um subgrupo de doadores com critérios expandidos e publicaram uma análise específica.

As duas máquinas de perfusão utilizadas, na maioria das vezes, foram a Lifeport® e a Watters Mox 100®. Os doadores eram falecidos pós-ME na maioria dos estudos.

As variáveis avaliadas foram RFE, PNI e Taxa de perda do enxerto no primeiro ano após transplante.

8.1 RETARDO DO FUNCIONAMENTO DO ENXERTO

Considerandos os três subgrupos de doadores, falecidos após ME, falecidos após parada cardiocirculatória e doadores com critérios expandidos, a utilização da MP não demonstrou benefício isolado em nenhum dos grupos. Considerando todos os doadores, observou-se redução de risco de 22% quando a MPP foi utilizada, RR 0,78 (IC 95% 0,67 – 0,91, p :0,001), conforme demonstrado na Figura 6.



Footnotes

(1) Parte dos pares de enxertos incluídos no estudo de Moers,2009. Não adicionado a metanálise por estar incluso em Treckmann,2011.

Figura 6 - Comparação do Retardo do Funcionamento do Enxerto (RFE) entre enxertos renais preservados em solução estática a frio e enxertos renais em máquina de perfusão pulsátil, todos os subgrupos.

8.2 NÃO FUNCIONAMENTO PRIMÁRIO DO ENXERTO

A análise da ocorrência de PNF mostrou que a utilização da MPP reduziu em 73% o risco no grupo de doadores com critérios expandidos e sem benefício nos demais grupos de doadores (Figura 7).

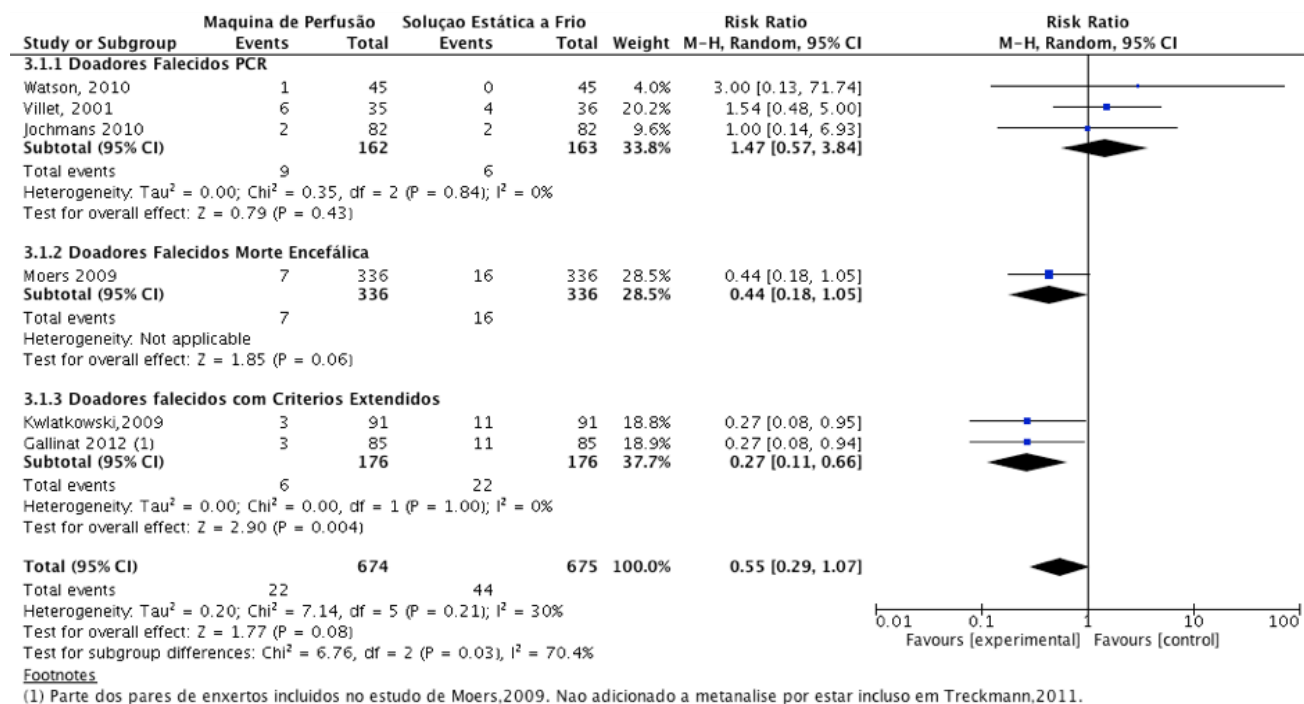


Figura 7 - Comparação do Não Funcionamento Primário (PNF) entre enxertos renais preservados em solução estática a frio e em máquina de perfusão pulsátil, todos os subgrupos de doadores falecidos incluídos.

8.3 TAXA DE PERDA DO ENXERTO RENAL NO 1º. ANO APÓS TRANSPLANTE

A análise da ocorrência de perda do enxerto no 1º. ano após transplante mostrou que a utilização da MPP reduziu em 64% (RR 0,36, IC95% 0,18 – 0,75, *p*: 0,006) o risco no grupo de doadores com critérios expandidos e sem benefício nos demais grupos de doadores (Figura 8).

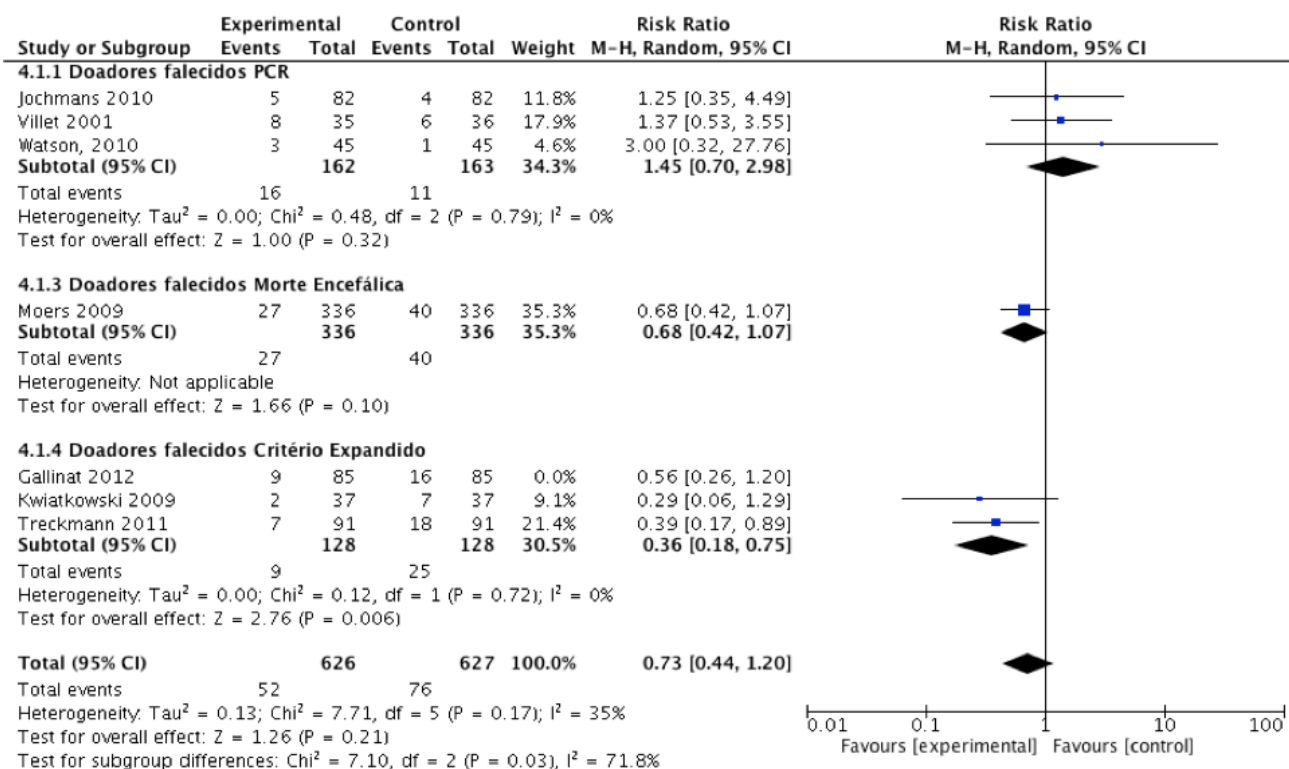


Figura 8 - Comparação da Perda do Enxerto Renal no primeiro ano entre enxertos preservados em solução estática a frio e enxertos em máquina de perfusão pulsátil, todos os subgrupos.

9. DISCUSSÃO

O eixo doador-enxerto-receptor exige, conforme foi exposto previamente, medidas que vão desde o suporte hemodinâmico ao doador, cuidados pós-transplante ao receptor e utilização de terapia imunossupressora a medidas que protegem o enxerto renal, minimizando o dano de preservação, visando à melhora na taxa de utilização e ao sucesso do rim transplantado. Nesse último grupo, destacam-se o modo de preservação do enxerto, como a utilização das soluções estáticas a frio – clássica e historicamente a mais utilizada forma de manter e transportar o enxerto até o seu implante – e, mais recentemente, as máquinas de perfusão renal.

Os relatos iniciais da utilização da máquina de perfusão renal datam de 1967, na Universidade de Wisconsin, por Belzer e Kountz (33). Passados 2 anos, mais de 60 rins já tinham sido perfundidos. Collins *et al.* (34) desenvolveram uma solução que possibilitou a conservação do enxerto renal a frio por mais de 24 horas e, diante da simplicidade, tornou a utilização da máquina de perfusão muito menos atrativa na prática clínica, sendo então deixada sem utilidade por vários anos (34). A partir de 1990, com a utilização cada vez maior de doadores com critério expandido e a necessidade de otimizar a taxa de aproveitamento desses órgãos limítrofes, que apresentam maior chance de falência após o implante (35), a utilização das máquinas de perfusão renal voltou a ganhar espaço no cenário do transplante renal.

Bangoo *et al.* (36) demonstraram que a máquina de perfusão, ao manter um fluxo pulsátil, tende a preservar o endotélio vascular, evitando o acúmulo de catabólitos celulares, como radicais livres, prótons H⁺ e diversos mediadores inflamatórios (36).

Após a retirada, o enxerto é perfundido com uma das soluções de perfusão renal disponíveis na prática clínica e então um membro da equipe conecta a artéria renal à máquina que manterá a perfusão do órgão de forma pulsátil até o destino final, devidamente acomodado no interior da mesma em temperatura baixa. Durante esse período, o órgão permanece sob baixa temperatura e submetido a regime de perfusão pulsátil com pressão e fluxo controlados e previamente escolhidos. Os modelos mais utilizados são o LifePort Kidney Transporter (Organ

Recovery Systems, Des Plaines, Illinois, EUA) e o RM3 (Waters Medical Systems, Birmingham, Alabama, EUA), mostrados na Figura 9.



Figura 9 - Máquinas para perfusão renal: A) LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, Des Plaines, Illinois, USA). Fonte: www.organ-recovery.com em 02/12/14. B) RM3 (Waters Medical Systems, Birmingham, Alabama, USA), fonte: www.wtrs.com em 02/12/14.

O sistema de perfusão renal pulsátil permite ajustes e verificações dos parâmetros hemodinâmicos, como pressão de perfusão, fluxo e cálculo da resistência. A solução de perfusão utilizada varia dependendo essencialmente da experiência do serviço, sendo geralmente utilizada em baixas temperaturas; porém, o que não impede a utilização de soluções normotérmicas como as apresentadas em algumas publicações (37).

A máquina de perfusão, através de seus ajustes, como resistência intrarrenal e fluxo intrarrenal, contribui para selecionar órgãos com maior taxa de sucesso após implante. Dados como resistência intrarrenal $>0,40$ mmHg/ml/min e fluxo intrarrenal <80 mL/min após 6 horas de perfusão são critérios utilizados para descarte do enxerto em alguns centros de transplante (18; 38).

Nossa revisão, com 8 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 1.333 enxertos de doadores falecidos, mostrou que a utilização da MP reduziu significativamente a incidência de RFE em qualquer tipo de doador falecido. Considerando os demais parâmetros clínicos avaliados, PNF e taxa de perda do enxerto após 1º. ano de transplante, a utilização da MP favoreceu apenas o grupo de doadores com critérios expandidos (DCE), com redução do risco em torno de 73%

(RR 0,27; IC 95% 0,11 – 0,66; p : 0,004) e 64% (RR 0,36, IC95% 0,18 – 0,75, p : 0,006), respectivamente.

Não foi observada melhora na sobrevida do enxerto no grupo de doador falecido após parada cardiocirculatória quando se utilizou a MP. Diferentemente do que se esperava, os dados mostraram tendência a elevação do riscos de falência do enxerto, o que sugere que poderia mesmo ser um risco de aumento da falência do enxerto. As revisões sistemáticas de Bathini *et al.* (40) e Deng *et al.* (41) demonstraram também aumento do risco de falência do enxerto no primeiro ano após transplante com a MP (41, 40). Esta é uma observação preocupante, o que exige avaliações dirigidas para solucionar e esclarecer o quanto antes o presente achado.

Baseados nesses dados, podemos inferir que, ao utilizarmos a MP para preservação de enxertos de doadores falecidos, teríamos redução de custos de internação hospitalar, através da redução da necessidade de sessões de diálise e diárias hospitalares após o transplante.

Com relação às variáveis clínicas PNF e perda do enxerto no 1º. ano após transplante, os valores de estimativa de efeito mostraram-se favoráveis no grupo de DCE, porém são dados que se apoiam em pequeno número de estudos (dois dos três estudos apresentam considerável sobreposição, conforme exposto acima) e com pequena amostra, demonstrando baixo poder estatístico.

Algumas limitações do nosso estudo são:

- Várias foram as soluções de preservação renais e frequentemente distintas entre os dois grupos de comparação, MP e solução estática a frio. Isso pode ter confundido os resultados apresentados positiva ou negativamente.
- Maioria dos estudos não apresentava seguimento superior a 1 ano.
- Poucos estudos randomizados e alguns deles com sobreposição de dados.
- Os parâmetros das máquinas de perfusão pulsátil não foram descritos e, conseqüentemente, não podemos sustentar a comparação dos mesmos.
- Nossa revisão foi baseada apenas em ensaios publicados.

10. CONCLUSÃO

Nosso estudo apresentou evidências de boa qualidade que a utilização da MP diminui significativamente a incidência de RFE. A utilização da MP também reduziu as taxas de PNF e perda do enxerto após o primeiro ano de transplantes no subgrupo de doadores com critério estendido.

REFERÊNCIAS

- 1 BON, D.; CHATAURET, N.; GIRAUD, S. *et al.* New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. **Nat Rev Nephrol.**, 8:339–347, 2012.
- 2 HAMILTON, D.N.; REID, W.A. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. **Surg Gynecol Obstet.**, 159 (3):289-294, 1984.
- 3 SHRESTHA, B.; HAYLOR, J.; RAFTERY, A. Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review. **Prog Transplant.**, 25(1):64-9, 76, Mar. 2015.
- 4 HENRY, S. D. *et al.* Protective effects of hypothermic ex vivo perfusion on ischemia/reperfusion injury and transplant outcomes. **Transplantation Reviews**, 26 (2),163 – 175, 2012.
- 5 PORT, F.K.; BRAGG-GRESHAM, J.L.; METZGER, R.A. *et al.* Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. s.l. **Transplantation**, 74:1281-1286, 2002.
- 6 FARNEY, A.C.; ROGERS, J.; ORLANDO, G. *et al.* Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. **J Am Col Surg.**, 216(4):645-55; discussion 655-6. 2013.
- 7 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado.** Ano XX, n. 4, 2014. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>. Acesso em: 27/09/2015.
- 8 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.** 100: 991–1001, 2013. DOI: 10.1002/bjs.9169.
- 9 HARMATH, C. B.; WOOD, C. G.; BERGGRUEN, S.M. *et al.* Renal pretransplantation work-up, donor, recipient, surgical techniques. **Radiologic Clinics of North America**, 54: 217-234, 2016.
- 10 KOTLOFF, R.M.; BLOSSER, S.; FULDA, G.J. *et al.* Management of the potential organ donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations consensus statement. **Crit Care Med**, 43:1291–1325, 2015.
- 11 GIACOMONI, A. *et al.* Robotic nephrectomy for living donation: surgical technique and literature systematic review. **The American Journal of Surgery.** *In press.*
- 12 FLOERCHINGER, B; OBERHUBER, R; TULLIUS, S.G. Effects of brain death on

organ quality and transplant outcome. **Transplant Rev**, Orlando, 26(2):54-9, Apr. 2012.

13 HERIJGERS, P; LEUNENS, V; TJANDRA-MAGA, T.B. *et al.* Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines. **Transplantation**, 62:330-5, 1996.

14 CHEN, J. M.; CULLINANE, S.; SPANIER, T.B. *et al.* Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. **Circulation**, 100:244-6, 1999.

15 SMITH, M. Physiologic changes during brain stem death – lessons for management of the organ donor. **J Heart Lung Transplant**, 23:217-22, 2004.

16 PINHEIRO, H. S.; CAMARA, N. O. S; NORONHA, I.L. *et al.* Contribution of CD4+ T cells to the early mechanisms of ischemia - reperfusion injury in a mouse model of acute renal failure. **Braz J Med Biol Res**, 40(4):557-68, 2007.

17 STEIN, S. C.; SMITH, D. H. Coagulopathy in traumatic brain injury. **Neurocrit Care**, 1:479-88, 2004.

18 REQUIÃO-MOURA, L. R.; DURÃO JUNIOR, M. S.; MATOS, A. C. C. *et al.* Lesão de isquemia e reperfusão no transplante renal: paradigmas hemodinâmico e imunológico. **Hospital Albert Einstein**, São Paulo, 13(1): 129-135, Mar. 2015.

19 BELZER, F. O.; SOUTHARD, J. H. Principles of solid-organ preservation by cold storage. **Transplantation**, 45:673-6, 1988.

20 TAYLOR, M. J.; BAICU, S. C. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: the clinical perspective. **Cryobiology**, 60(3S), S20–S35, 2009. <http://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.006>

21 CATENA, F. *et al.* Kidney Preservation: Review of Present and Future Perspective **Transplantation Proceedings** , 45(9): 3170 – 3177, 2013.

22 BADET, L.; PETRUZZO, P.; LEFRANCOIS, N. *et al.* Kidney preservation with IGL-1 solution: a preliminary report. **Transplant Proc.**, 37:308, 2005.

23 XIAODONG, Y; ASHOK, J. T. Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future prospectives. *s.l.* **Transpl Int.**, 23:561-570, 2010.

24 CODAS, R.; PETRUZZO, P.; MORELON, E. *et al.* IGL-1 solution in kidney transplantation: first multi-center study. **Clin Transplant**, 23:337, 2009.

25 BURNE, M. J.; DANIELS, F.; GHANDOUR, A. *et al.* Identification of the CD4+ T Cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure. **J Clin Invest.**, 108(9):1283-90, 2001.

26 SHARIF, A.; BORROWS, R. Delayed graft function after kidney transplantation:

the clinical perspective. **American Journal of Kidney Diseases**, 62(1):150-158, 2013.

27 YARLAGADDA, S. G.; COCA, S. G.; FORMICA, R. N. et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. **Nephrol. Dial. Transplant**, 24(3):1039-1047, 2009. DOI:10.1093/ndt/gfn667.

28 AZEVEDO, L. S.; CASTRO, M. C.; CARVALHO, D. B. Incidência de função retardada do enxerto em transplantes renais no Brasil. **J Bras Transp**, 7:82-5, 2004.

29 REQUIÃO-MOURA, L. R.; DURÃO, M. S.; TONATO, E. J. et al. Effects of ischemia and reperfusion injury on long-term graft function. **Transplantation Proceedings**, 43(1):70-3, 2011.

30 FREEDLAND, S. J.; SHOKES, D. A. Economic impact of delayed graft function and suboptimal kidneys. **Transplantation Rev**, 13(1):23-30, 1999.

31 MUELLER, T. F.; REEVE, J.; JHANGRI, G. S. et al. The transcriptome of the implant biopsy identifies donor kidneys at increased risk of delayed graft function. **American Journal of Transplantation**, 8: 78–85, 2008. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02032.x

32 LOPES, J. A.; MORESO, F.; RIERA, L. et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. **Kidney Int**, 67: 1595-1600, 2005.

33 BELZER, F. O.; KOUNTZ, S.L. Preservation and transplantation of human cadaver kidneys: a two-year experience. **Ann Surg**, 172:394–404, 1970.

34 COLLINS, G.M.; BRAVO-SHUGARMAN, M.; TERASAKI, P. I. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. **Lancet**, 2:1219- 22, 1969.

35 COHEN, B.; SMITS, J. M.; HAASE, B. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. **Nephrol Dial Transplant**, 20:34–41, 2005.

36 BHANGOO, R. et al. Deceased-donor kidney perfusate and urine biomarkers for kidney allograft outcomes: a systematic review. **Nephrol Dial Transplant**, 27:3305, 2012.

37 NICHOLSON, M. L.; HOSGOOD, S. A. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. **American Journal of Transplantation**, 13: 1246–1252, 2013. DOI: 10.1111/ajt.12179.

38 TSO, P. L.; DAR, W. A.; HENRY, M. L. With respect to elderly patients: finding kidneys in the context of new allocation concepts. **Am J Transplant**, 12(5):1091-8, 2012.

- 39 MOERS, C. *et al.* Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. **N Engl J Med**, 360(1):7–19, 2009.
- 40 BATHINI, V.; MCGREGOR, T.; MCALISTER, V.C. *et al.* Renal perfusion pump vs cold storage for donation after cardiac death kidneys: a systematic review. **Journal of Urology**, 189(6): 2214-2220, 2013.
- 41 DENG, R *et al.* Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. **PLoS One**, 8(3):563-68, 2013.
- 42 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 outcome. **Br J Surg**, 100: 991–1001, 2013.
- 43 LAM, V. W; LAURENCE, J. M; RICHARDSON, A. J. *et al.* Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review. **J Surg Res.**, 180(1):176- 82, 2013.
- 44 WATSON, C. J.; WELLS, A. C.; ROBERTS, R. J. *et al.* Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. **Am J Transplant**, 10(9):1991-9, 2010.
- 45 VAN DER VLIET, J. A.; KIEVIT, J. K.; HENE, R. J. *et al.* Preservation of non-heart-beating donor kidneys: a clinical prospective randomised case-control study of machine perfusion versus cold storage. **Transplant Proc**, 33(1-2):847, 2001.
- 46 KWIATKOWSKI, A.; WSZOLA, M.; KOSIERADZKI, M. *et al.* The early and long term function and survival of kidney allografts stored before transplantation by hypothermic pulsatile perfusion. A prospective randomized study. **Annals of Transplantation**, 14(1):14-7, 2009.
- 47 MOERS, C.; PIRENNE, J.; PAUL, A. *et al.* Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. **N Engl J Med**, 366(8):770-1, 2012.
- 48 TRECKMANN, J.; MOERS, C.; SMITS, J. M. *et al.* Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. **Transpl Int**, 24(6):548-54, 2011.
- 49 JOCHMANS, I.; MOERS, C.; SMITS, J. M. *et al.* Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. **Annals of Surgery**, 252(5):756-64, 2010.
- 50 GALLINAT, A.; MOERS, C.; TRECKMANN, J. *et al.* Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys from donors (greater-than or equal to) 65 years allocated in the Eurotransplant Senior Programme. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 27(12):4458-63, 2012.