



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM - PPGENF**

**MARCIO PIMENTEL FERNANDES**

**Eficácia da utilização da solução Custodiol versus a solução Celsior como métodos de preservação do enxerto no transplante cardíaco**

**SÃO CARLOS  
2020**

**MARCIO PIMENTEL FERNANDES**

**Eficácia da utilização da solução Custodiol versus a solução Celsior como métodos de preservação do enxerto no transplante cardíaco**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de São Carlos sob o Eixo Temático Saúde Baseada em Evidências e Estratégias de Ensino para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Profa. Dra. Regimar Carla  
Machado

**SÃO CARLOS**  
**2020**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Marcio Pimentel Fernandes, realizada em 17/09/2020.

**Comissão Julgadora:**

Profa. Dra. Regimar Carla Machado (UFSCar)

Profa. Dra. Andressa Rodrigues de Souza (CUERP)

Prof. Dr. Roberto de Queiroz Padilha (UFSCar)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.  
O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem.

## **AGRADECIMENTOS**

Dedico este estudo aos meus Pais: Milton e Maria Madalena, que foram os verdadeiros gigantes, que incansavelmente lutaram pelos estudos dos seus filhos.

*Escreva algo que valha a pena ler ou faça  
algo que valha a pena escrever.*

**Benjamin Franklin**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Representação dos artigos incluídos nesta revisão. São Carlos-SP, 2020.....	35
Tabela 2 – Objetivos, delineamento e local de publicação. São Carlos-SP, 2020.....	36
Tabela 3 – Demonstração das medidas tomadas nos estudos incluídos. São Carlos-SP, 2020.....	37
Tabela 4 – Composição das soluções Celsior e Custodiol. São Carlos-SP, 2020.....	41

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Orçamento para o transplante, Ministério da Saúde. São Carlos-SP, 2020.....	16
Figura 2 – Valor designado ao uso de soluções de preservação de órgãos. São Carlos-SP, 2020. ....	17
Figura 3 – Porcentagem de consentimento de doação de órgãos no Brasil por ano. São Carlos-SP, 2020.....	17
Figura 4 – Registro Brasileiro de Transplantes Cardíacos. São Carlos-SP, 2020. ....	18
Figura 5 – Indicações do Transplante de coração. São Carlos-SP, 2020 .....	19
<b>Figura 6</b> – Contraindicações para o transplante. São Carlos-SP, 2020.....	20
Figura 7 - Demonstração da dinâmica de avaliação do paciente receptor. São Carlos-SP, 2020. ....	21
Figura 8 – Transplante cardíaco convencional. São Carlos-SP, 2020. ....	22
Figura 9 – Preservação da valva tricúspide. São Carlos-SP, 2020. ....	23
Figura 10 – Transplante heterotópico. São Carlos-SP, 2020. ....	24
Figura 11 - Fluxo de inclusão dos estudos. São Carlos-SP, 2020. ....	34
Figura 12 – Distribuição do uso das soluções Celsior e Custodiol. São Carlos-SP, 2020.	38
Figura 13 – Relação de utilização das soluções de preservação miocárdica. São Carlos-SP, 2020. ....	41

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Cientistas Brasileiros e o Transplante Cardíaco. São Carlos, SP. 2020. ....	14
Quadro 2 – Estratégia PICOS. São Carlos-SP, 2020.....	28
Quadro 3 – Palavras Chave e Descritores. São Carlos-SP, 2020.....	29



## **LISTA DE ABREVIATURA**

SNT - Sistema Nacional de Transplantes

SUS - Sistema Único de Saúde

TCPE - Teste Cardiopulmonar do Exercício

VO<sub>2</sub>max - Consumo máximo de oxigênio

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	Menor
$\leq$	Menor ou Igual
$\geq$	Maior ou Igual
$=$	Igual
$+$	Mais ou Positivo
$>$	Maior
$=$	Igual

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Transplante de Coração – História	14
1.2 Transplante de coração – Indicações	19
1.3 Transplante de coração – Técnica cirurgia	21
1.3.1 Doador	21
1.3.2 Receptor	22
1.4 Medidas de proteção miocárdica no transplante	24
2. OBJETIVO	27
3. MÉTODO	28
3.1 Delineamento de Estudo	28
3.2 Pergunta Norteadora	28
3.4 Palavras Chave e Descritores	29
3.5 Estratégias de Busca	30
3.5.1 BVS	30
3.5.2 PUBMED	31
3.5.3 EMBASE	31
4.6 Bases de Dados	32
3.7 Critérios de Elegibilidade	33
3.7.1 Critérios de Inclusão	33
3.7.2 Critérios de Exclusão	33
3.8 Estrutura da realização da Busca dos estudos	33
4. RESULTADOS	34
6. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÃO	44
8. REFERÊNCIAS	45

## RESUMO

O transplante cardíaco pode ser a única oportunidade de tratamento para aqueles indivíduos com cardiopatias em estágio final. A preservação do coração está atualmente limitada a 4 horas em armazenamento de isquemia fria utilizando as soluções de preservação, e é um fator indispensável para a função e sobrevivência do enxerto no transplante. A taxa de mortalidade está relacionada principalmente falha do enxerto no transplante, sendo assim, técnicas capazes de melhorar a função do enxerto podem diretamente influenciar na sobrevida do paciente. Objetivo: Analisar na literatura científica a eficácia entre a solução Custodiol versus a solução Celsior como melhor método de preservação do enxerto no transplante cardíaco. Método: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, direcionada de acordo com a estrutura PICOS, seguido de pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Embase, para realização da busca dos artigos. Como palavras chave utilizou-se transplante cardíaco e seus sinônimos, Celsior, e Custodiol e seus sinônimos. Resultados: Ao todo foram analisados 22 estudos, dentre esses apenas 4 foram incluídos na revisão, sendo um ensaio clínico, uma metanálise e dois estudos retrospectivos. Investigou-se a mortalidade e disfunção miocárdica pós transplantes cardíacos. Conclusão: Após a análise dos artigos em estudo não foi possível identificar dentre as duas soluções Celsior e Custodiol uma superioridade de uma sobre a outra no quesito mortalidade pós transplante e disfunção do enxerto pós transplante.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transplante cardíaco. Custodiol. Celsior.

## **ABSTRACT**

Heart transplantation may be the only treatment opportunity for those individuals with end-stage heart disease. Heart preservation is currently limited to 4 hours in cold ischemia storage using preservation solutions, and is an indispensable factor for graft function and survival in transplantation. The mortality rate is mainly related to graft failure in transplantation, so that techniques capable of improving graft function can directly influence the patient's survival. Objective: To analyze in the scientific literature the efficacy between custodyol versus celsior solution as the best method of graft preservation in heart transplantation. Method: This is an integrative review of the literature, directed according to the structure of PICOS, followed by research in the electronic databases: Pubmed, Virtual Health Library and Embase, to research the articles. As keywords we use heart transplantation and its synonyms, Celsior, and Custodiol and its synonyms. Results: In all, 22 studies were analyzed, of which only 4 were included in the review, one clinical trial, one meta-analysis and two retrospective studies. Mortality and myocardial dysfunction after heart transplants were investigated. Conclusion: After the analysis of the articles under study, it was not possible to identify between the two solutions Celsior and Custodiol a superiority of one over the other in post-transplant mortality and graft dysfunction after transplantation.

**KEYWORDS:** Heart transplantation. Custodiol. Celsior.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Transplante de Coração – História

Na história, observa-se que o primeiro transplante cardíaco com sucesso foi em Capetown, África do Sul, na data de 3 de dezembro do ano de 1967, realizado pelo Dr. Christiaan Neethling Barnard, no Hospital Groote Schuur, porém a sobrevivência deste primeiro transplantado foi de 18 dias, pelo fato de rejeição aguda do órgão (Rodrigues Da Silva, 2008).

As experiências e tentativas para a realização de transplantes de tecidos e órgãos tiveram início em 1905, com o francês Dr. Aléxis Carrel, recebendo o prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina no ano de 1912. Este prêmio foi pela primeira vez entregue a um cientista de laboratório experimental. No Brasil, em 1968 o Professor E. J. Zerbini, foi o primeiro a realizar o primeiro transplante cardíaco homólogo, que o paciente transplantado teve uma sobrevivência de 17 dias devido a rejeição aguda do órgão (Rodrigues Da Silva, 2008).

Assim, teve-se um lapso da realização de transplantes cardíacos entre o final da década de 60 e o início da década de 80, sendo retomada a realização dos transplantes com a introdução do medicamento ciclosporina (inibidor de calcineurina) para a inibição da rejeição aguda do órgão (Rodrigues Da Silva, 2008).

O **quadro 1** demonstra a contribuição dos cientistas brasileiros para a história do transplante cardíaco.

Quadro 1 – Cientistas Brasileiros e o Transplante Cardíaco. São Carlos, SP. 2020.

ANO	CIENTISTA BRASILEIRO	CONTRIBUIÇÃO
1968	Professor E. J. Zerbini	Pioneiro no Brasil e na América do Sul, realizou em São Paulo, o primeiro transplante cardíaco homólogo ortotópico com sucesso.
1974	Noedir Stolf	Iniciou emprego dos transplantes heterotópicos.

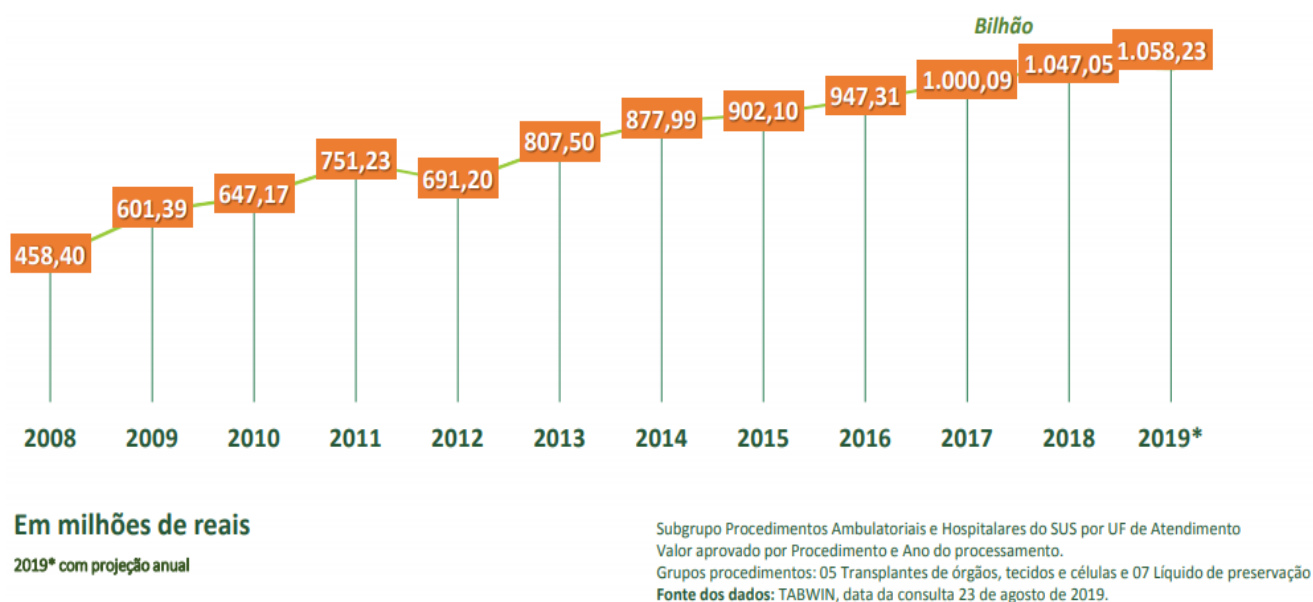
1980	Ivo Nesralla	Realizou o primeiro transplante nacional na era da ciclosporina, seguido pelos transplantes cardíacos desta nova fase, realizados sucessivamente pelas equipes de Adib D. Jatene e Danton Rocha Loures.
1980	Carlos Figueroa	Primeiro transplante cardíaco em paciente do sexo feminino, no Brasil.
1984	Randas Batista	“Autotransplante” para átrio gigante e tratamento da fibrilação atrial.
1986	José Teles de Mendonça	Do grupo Norte/Nordeste, com nova abordagem doador/receptor. Projeto este original iniciado em Aracajú, com José Wanderley Neto, Marcos Ramos e Ricardo de Carvalho Lima.
1986	Luiz Carlos Bento de Souza	Contribuição expressiva no desenvolvimento nacional do transplante cardiopulmonar em bloco.
1988	José Pedro da Silva	Pioneiro no Brasil do transplante cardiopulmonar (em bloco) e de coração e pulmão com sucesso.
1989	Adib D. Jatene e Luiz Felipe Moreira	Destacaram-se com a aplicação da técnica de Cardiomioplastia. Com contribuição ao diagnóstico laboratorial não invasivo, de “flap” muscular não funcionante, após a realização da cardiomioplastia com músculo grande dorsal.
1990	Bayard Gontijo e Mário O. Vandrecic	Realizaram significativa contribuição para o aprimoramento dos transplantes, particularmente no que concerne ao suporte relacionado à tipagem tecidual e à histocompatibilidade.
1990	Noedir Stolf	Além de importantes contribuições para os transplantes cardíaco e pulmonar no Brasil (desde seus trabalhos experimentais com Euclides Marques) tem relevante participação no desenvolvimento de protocolos não-invasivos para o diagnóstico precoce da rejeição cardíaca.
1992	José Pedro da Silva	Implante, com sucesso, de coração em paralelo no tórax.
1992	Miguel Barbero Marcial	Com transplante cardíaco em neonato com cardiopatia congênita complexa (criança com 20 dias de vida).

1993	Domingo M. Braile	Utilização de técnica de cardiomioplastia em paciente chagásico, concluindo que a cardiomioplastia em chagásico oferece melhor resultado do que o transplante do coração.
------	-------------------	---

Fonte: quadro adaptado Rodrigues Da Silva, 2008).

Medidas promovidas pelo governo federal brasileiro, através do ministério da saúde alavancaram essa escalada no maior número de transplantes feitos. Destaca-se o maior subsidio financeiro passando de 450 milhões de reais/ano - 2008, para 1 bilhão de reais/ano em 2019 conforme demonstra a figura 1.

**Figura 1** – Orçamento para o transplante, Ministério da Saúde. São Carlos-SP, 2020.

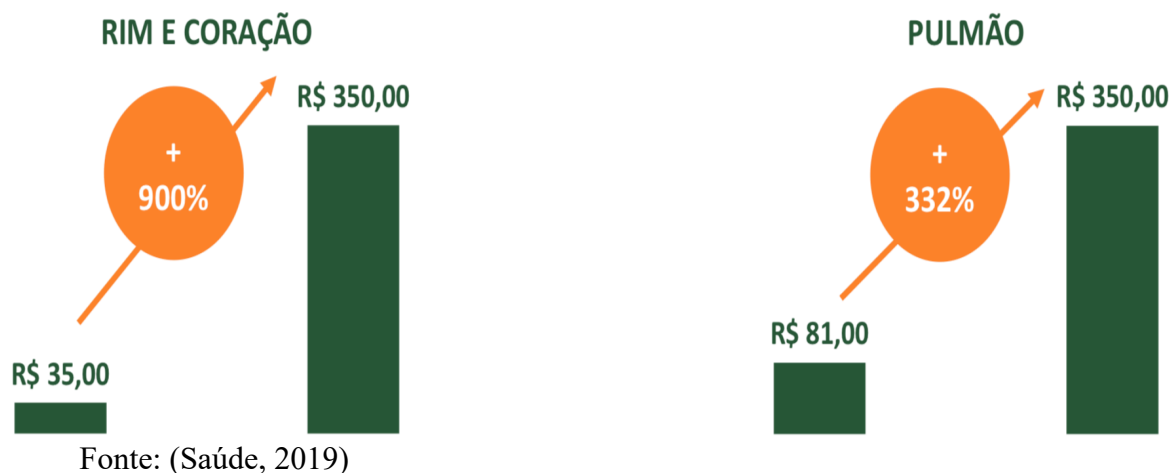


Fonte: (Saúde, 2019)

Outro fato relevante foi o maior repasse designado ao uso de soluções de preservação de órgãos, com incrementos de até 900%, como demonstra figura 2.

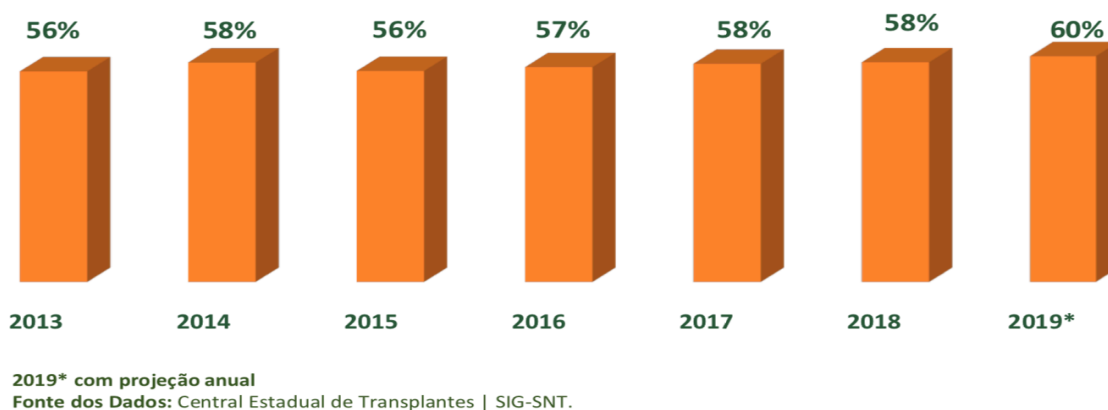


Figura 2 – Valor designado ao uso de soluções de preservação de órgãos. São Carlos-SP, 2020.



Somou-se a todas essas medidas, a maior conscientização da população sobre a política de doação de órgãos, que vem promovendo maior consentimento familiar quanto a doação de órgão dos familiares com morte encefálica, demonstrado na Figura 3.

Figura 3 – Porcentagem de consentimento de doação de órgãos no Brasil por ano. São Carlos-SP, 2020.

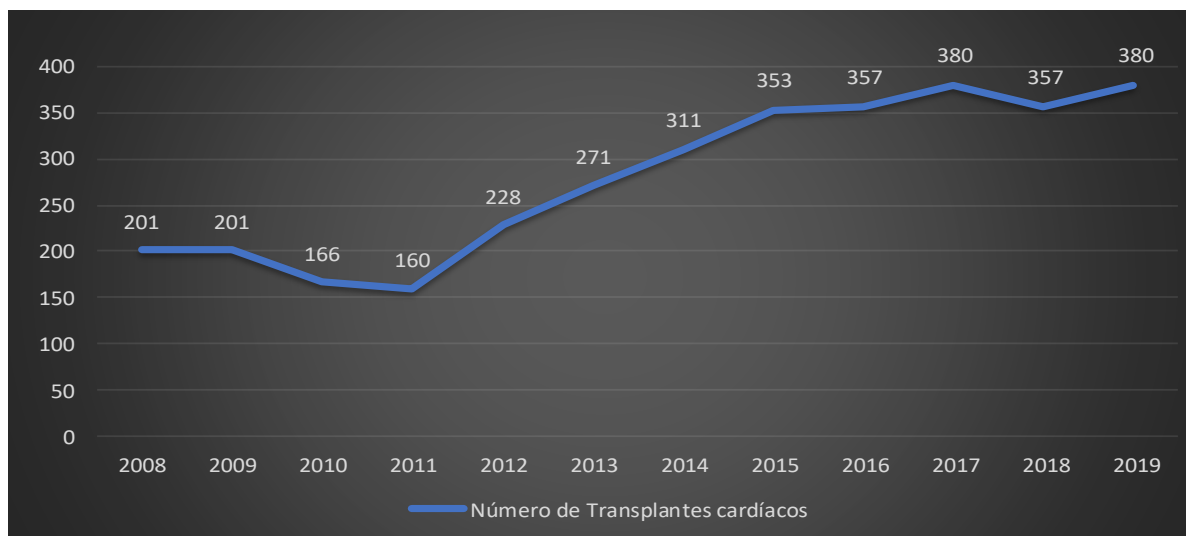


Fonte: (Saúde, 2019)

Ao todo no Brasil, no ano de 2019, foram realizados 380 transplantes cardíacos. Observa-se um aumento considerável no número de transplantes ao longo dos anos, como demonstrado na **figura 4**. Esses dados são atualizados trimestralmente pela Associação

Brasileira de Transplante de órgãos - Registro Brasileiro de Transplantes Estatística de Transplantes.

Figura 4 – Registro Brasileiro de Transplantes Cardíacos. São Carlos-SP, 2020.



Fonte: (Órgãos, 2019).

O Brasil é o segundo país que mais realiza transplantes no mundo, o sistema brasileiro responsável por monitorar e controlar os transplantes de órgãos que são realizados no país, é o Sistema Nacional de Transplante (SNT). O SNT é um órgão atrelado ao Sistema Único de Saúde (SUS) responsável por gerenciar a parte regulatória e legislativa de doação de órgãos; a capacitação dos centros captadores e transplantadores; treinamento de equipes e profissionais; acompanhar a logística de chegada do doador e a captação do órgão; organizar filas e prioridades de transplantes, se abastecer de informações sobre resultados e sobrevivências dos casos transplantados. Reconhecido em escala mundial, o programa de transplante brasileiro é 95% financiado via recursos públicos (Faria, 2019).

A lista de espera que é monitorada pelo SNT é totalmente individualizada e hierarquizada segundo critérios bem definidos. A numeração de lugar em lista se dá pela idade, pela relação de peso entre receptor e doador, pela gravidade do paciente, pela compatibilidade sanguínea e o tempo em que o receptor está esperando, e além da regionalização, que é um fator que influencia muito quem receberá o órgão, uma vez que coração é um órgão que mantém sua viabilidade sob isquemia por no máximo 4 horas (Faria, 2019).

## 1.2 Transplante de coração – Indicações

O transplante de coração é uma técnica capaz de melhorar significativamente a qualidade de vida de um paciente, influenciando na sobrevida e mortalidade deste indivíduo. Contudo, o número de doadores não condiz com o número de receptores necessários, sendo assim, é estritamente relevante identificar quando é necessário indicar um transplante cardíaco, e quais as características que o paciente deve obter para entrar na fila do transplante (Mangini *et al.*, 2015).

Os critérios relevantes para o enquadramento do paciente a uma indicação formal ao transplante cardíaco são critérios clínicos, através dos sinais e sintomas, e critérios determinados a partir de exames diagnósticos como o Teste Cardiopulmonar do Exercício (TCPE) também conhecido como Ergoespirometria. Neste teste mede-se o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max), que é a maior capacidade de oxigênio que uma pessoa consegue utilizar do ar inspirado enquanto faz um exercício físico aeróbico. Espera-se de um homem saudável que ele alcance no esforço um VO<sub>2</sub> máximo em torno de 35 a 40 ml/(kg.min), ou seja, 10 vezes o VO<sub>2</sub> de “repouso“ (ou 10 METS) (Herdy *et al.*, 2016).

Na **figura 5**, é possível observar as indicações de acordo com (Bacal *et al.*, 2018), em conjunto com seus colaboradores, desenvolveu uma diretriz com graus de recomendações para cada tipo de indicação do transplante, segundo o Sistema de Escore de Recomendações e Nível de Evidência do American College of Cardiology/*American Heart Association* (HALPERIN, 2016.)

Figura 5 – Indicações do Transplante de coração. São Carlos-SP, 2020

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IC avançada na dependência de drogas inotrópicas e/ou suporte circulatório mecânico	C
	IC avançada classe funcional III persistente e IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores de mau prognóstico	
I	IC avançada e VO <sub>2</sub> de pico ≤ 12 mL/kg/minuto em pacientes em uso de betabloqueadores	B
	IC avançada e VO <sub>2</sub> de pico ≤ 14 mL/kg/minuto em pacientes intolerantes a betabloqueadores	
IIa	Arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao manejo com fármacos, dispositivos elétricos e procedimentos de ablação	C
	IC refratária e VO <sub>2</sub> de pico ≤ 50% do previsto em pacientes com < 50 anos e mulheres	
IIa	Doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização	C
	IC refratária e VO <sub>2</sub> de pico ajustado para massa magra ≤ 19 mL/kg/minuto em pacientes com índice de massa corporal > 30	
IIb	IC refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico (relação VE/VCO <sub>2</sub> ) > 35 particularmente se VO <sub>2</sub> de pico ≤ 14 mL/kg/minuto e/ou teste cardiopulmonar submáximo (RER < 1,05)	B
III	Disfunção sistólica isolada	C
	Prognóstico adverso estimado apenas por escores prognósticos ou VO <sub>2</sub> de pico isoladamente	
	IC classe funcional NYHA III-IV sem otimização terapêutica	

Fonte: (Bacal *et al.*, 2018).

Dentre a classe de recomendação entende-se que a classe I significa que foi realizado um consenso sobre a indicação do procedimento, a classe IIa, demonstra que evidências foram benéficas e resultaram na indicação do procedimento, a classe IIb demonstra que as evidências não foram benéficas não favorecendo a indicação do procedimento e pôr fim a classe III, na qual aquele procedimento não é indicado (Bacal *et al.*, 2010).

Ao se compreender as contraindicações, é possível se aproximar mais das complicações que podem ocorrer, não apenas durante o procedimento mais como após a realização do transplante, como nos próximos meses. É importante que o médico que esteja avaliando o paciente que irá receber o coração avalie todas as características presentes na **figura 6**, no qual é a aconselhado pela Diretriz Brasileira de Transplante cardíaco, publicada no ano de 2018 por Bacal e seus colaboradores (Bacal *et al.*, 2018).

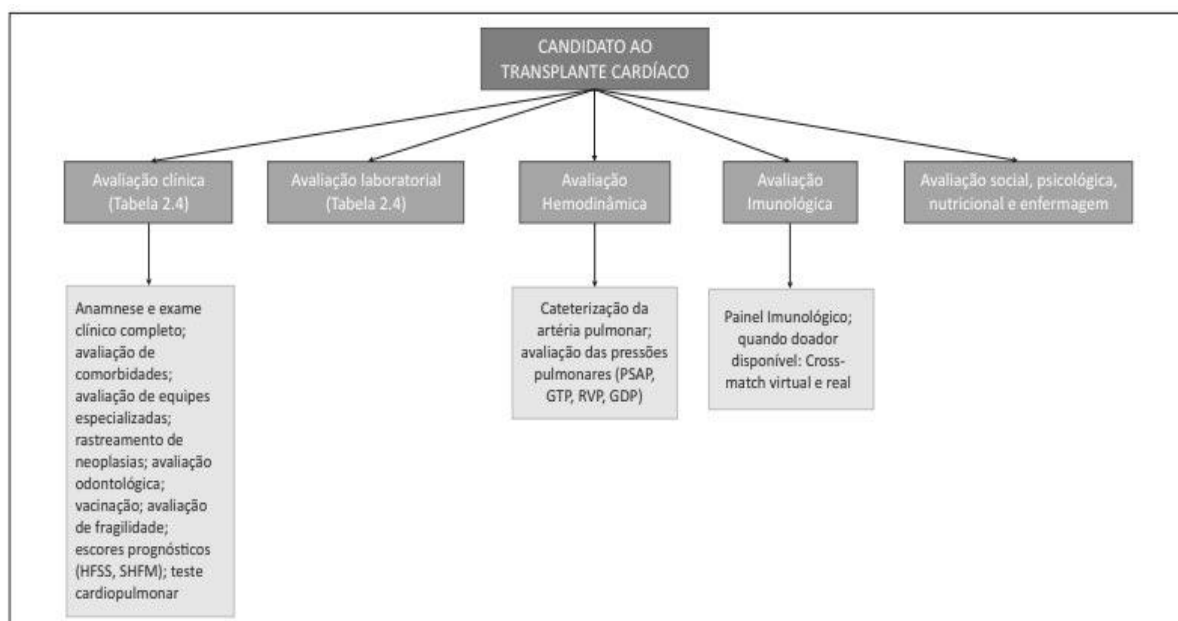
**Figura 6** – Contraindicações para o tansplante. São Carlos-SP, 2020.

Situação clínica	Considerações
Idade > 70 anos	Pacientes selecionados podem ser considerados para transplante
Comorbidades com baixa expectativa de vida	
Infecção sistêmica ativa	
Índice de massa corporal >35 kg/m <sup>2</sup>	
Doença cerebrovascular grave sintomática	
Doença vascular periférica grave sem possibilidade de revascularização e/ou reabilitação	
Doença hepática ou pulmonar avançadas	Em candidatos apropriados e centros habilitados, transplante de múltiplos órgãos pode ser considerado
Doença psiquiátrica grave, dependência química e/ou baixo suporte social e/ou baixa adesão ao tratamento e recomendações vigentes	Avaliação cautelosa de especialistas é sugerida em pacientes com história recente de abuso de substâncias (últimos 2 anos), incluindo álcool  Documentação de baixa adesão ao tratamento medicamentoso em múltiplas ocasiões deve ser considerada contraindicação para transplante
DM com lesões graves em órgão alvo e/ou controle glicêmico inadequado (HbA <sub>1c</sub> > 7,5%)	
Incompatibilidade ABO	
Embolia pulmonar < 3 semanas	O risco é maior em caso de infarto pulmonar e/ou hipertensão pulmonar
	Persistência de resistência vascular pulmonar > 5 unidades Wood, apesar de testes de vasoreatividade pulmonar e descompressão cardíaca com dispositivos de assistência ventricular mecânica, indicam risco cirúrgico elevado e devem ser considerados no risco global do receptor
Hipertensão pulmonar fixa	Em candidatos apropriados e centros habilitados, dispositivo de assistência ventricular mecânica como ponte para candidatura/decisão à transplante, visando à redução das pressões pulmonares, pode ser considerado  Em candidatos apropriados e centros habilitados, transplante cardiopulmonar ou heterotópico pode ser considerado
Neoplasia com risco de recorrência elevado ou incerto	Colaboração com o oncologista é fundamental para estratificar o risco de recorrência e definir o tempo em remissão necessário para que o transplante seja considerado
Perda de função renal intrínseca e irreversível apesar de tratamento clínico otimizado (taxa de filtração glomerular estimada < 30mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Em candidatos selecionados e centros habilitados, transplante combinado de coração e rim pode ser considerado
Síndromes demenciais ou retardo mental graves	
Tabagismo ativo	O período de abstinência sugerido de 6 meses, pela associação com desfechos desfavoráveis no pós-transplante, deve ser individualizado conforme opções do centro transplantador e gravidade do caso

Fonte: (Bacal *et al.*, 2018).

Como observado, a circunstâncias de contraindicações e indicações são muitas, portanto uma avaliação minuciosa do paciente é extremamente importante. Considerando-se que se têm de 4 a 6 horas para enxertar o órgão retirado, não é possível fazer todas as avaliações de imediato, por esse motivo, o paciente receptor do transplante faz acompanhamento pré-transplante, que vai conter avaliações periódicas, e metódicas capazes de o colocá-lo em primeiro lugar na fila do transplante, ou tira-lo da fila (Nesralla *et al.*, 1999), conforme mostrado na figura 7.

Figura 7 - Demonstração da dinâmica de avaliação do paciente receptor. São Carlos-SP, 2020.



Fonte: (Bacal *et al.*, 2018).

## 1.3 Transplante de coração – Técnica cirurgia

### 1.3.1 Doador

Ao identificar todas as características do doador em compatibilidade com algum receptor, avalia-se também exames laboratoriais e de imagem do doador; estuda-se a logística do local em que será realizado os dois procedimentos, as distâncias a serem

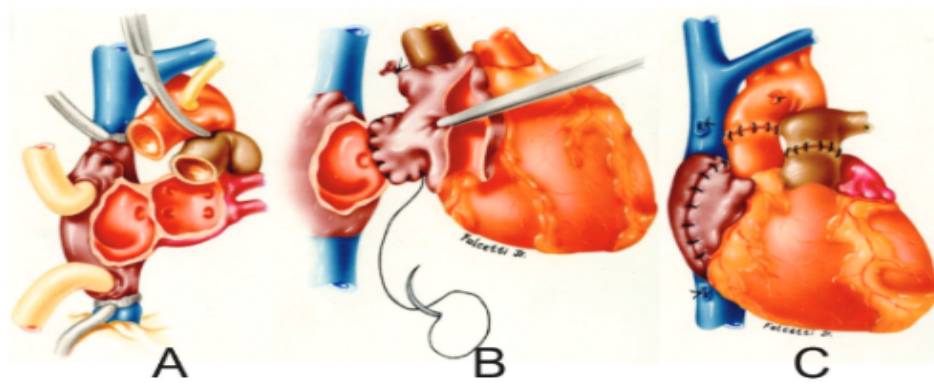
percorridas com órgão, tipo de transporte, e se houver condições elegíveis e seguras inicia-se a cirurgia de captação por via toracolaparotomia mediana, expondo os órgãos intracavitários. Nesse momento o cirurgião analisa a presença de possíveis danos, anomalias, hematomas, contração ventricular, aspectos visuais macroscópicos. Infunde-se heparina via endovenosa com uma dose de 400 UI/kg (peso do paciente), então a aorta é ocluída bem próxima ao tronco braquicefálico. Após a oclusão da artéria inicia-se a infusão da solução cardioplégica/solução de preservação miocárdica na raiz da aorta, para haver perfusão coronariana via anterógrada, e acrescenta-se também, solução salina hipotérmica no saco do pericárdio, para causar o resfriamento do órgão. Mantêm-se as câmaras cardíacas descomprimidas, evitando-se suas distensões (Fiorelli *et al.*, 2009).

Após o término da aplicação da solução de preservação miocárdica, o coração é explantado, removido, acondicionado em sacos plásticos estéreis com solução salina gelada a 4°C, e é imediatamente transportado em direção ao receptor. No preparo final do coração, os orifícios das veias pulmonares podem ser unidos ou não, em função da técnica adotado no implante (Fiorelli *et al.*, 2009).

### 1.3.2 Receptor

O receptor começa a ser monitorado após a concretização da retirada do órgão do doador. Existem diversas técnicas de se realizar o transplante cardíaco, dentre as existentes, observa-se a técnica clássica, em que o coração é removido com as valvas cardíacas e secção nos planos ventrículo-atrial e atrioventricular (Fiorelli *et al.*, 2009). Assim como demonstra a **figura 8**.

Figura 8 – Transplante cardíaco convencional. São Carlos-SP, 2020.

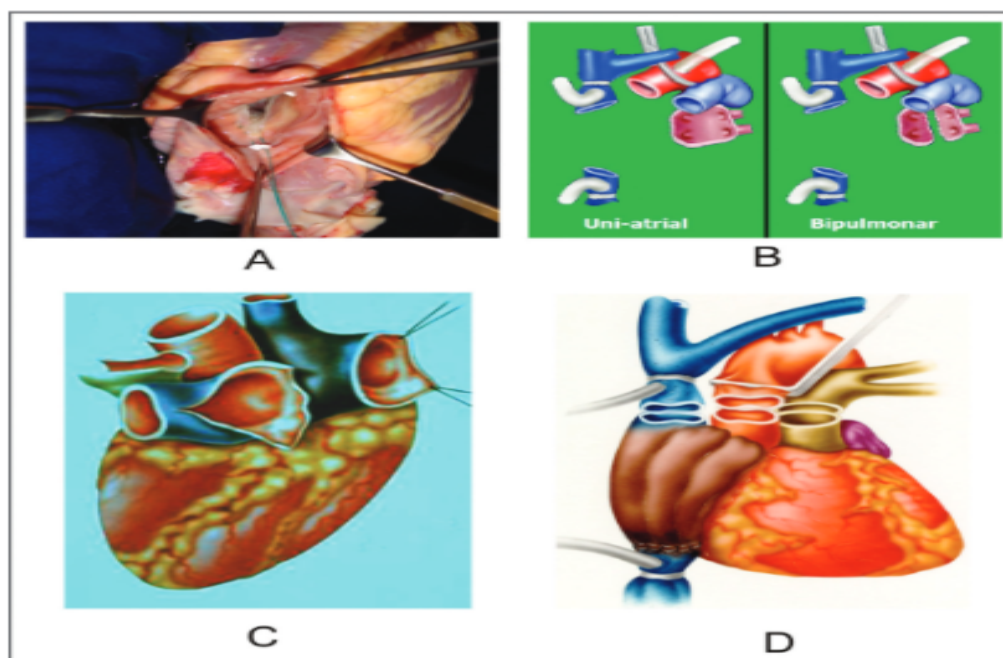


Transplante pela técnica clássica. A – Retirada do coração nativo. B – Anastomose dos átrios esquerdo. C – Aspecto final do implante do coração doador.

Fonte: (Fiorelli *et al.*, 2009).

Uma outra abordagem é a realização profilática da anuloplastia valvar no coração do doador (**figura 9-A**), a fim de diminuir a incidência da insuficiência da valva tricúspide. Quanto à anastomose do átrio esquerdo pela técnica bicaval, essa pode ser realizada com anastomose uni-atrial ou bipulmonar (**Figura 9-B**), por acreditar em distorção menor (Nesralla *et al.*, 1999; Fiorelli *et al.*, 2009).

Figura 9 – Preservação da valva tricúspide. São Carlos-SP, 2020.



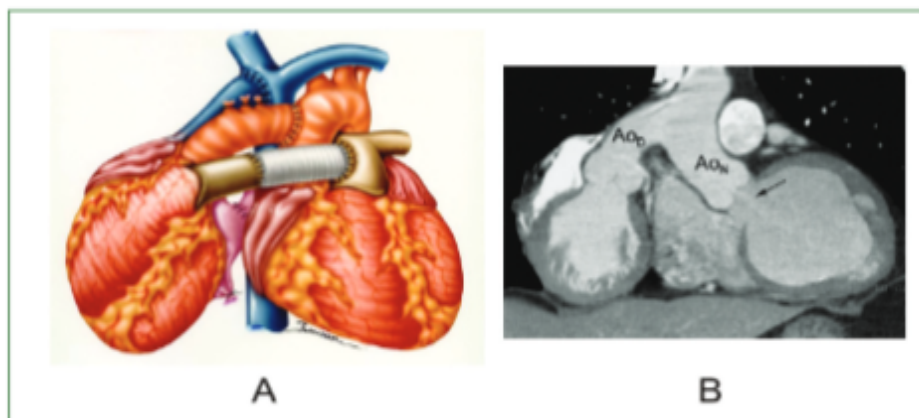
A - Realização da anuloplastia profilática no coração doador. B - Preparo do átrio esquerdo para anastomose uni-atrial ou bipulmonar com implante do enxerto pela técnica bicaval. C - Preparo do coração doador. D - Aspecto final do implante pela técnica bicaval.

Fonte: (Fiorelli *et al.*, 2009).

E por fim, o transplante heterotópico, conforme ilustrado na figura 10, trata-se de um implante cardíaco em paralelo ao coração adoecido, de modo que o paciente fique com dois corações funcionando um em assistência ao outro. As indicações para o transplante heterotópico são basicamente as mesmas indicadas para o transplante ortotópico, porém fica mais reservado para situações especiais, tais como: receptor com resistência vascular pulmonar elevada, acima de 6 a 8 U Woods; quando o receptor encontra-se em estado crítico e existe grande desproporção com o peso do doador; quando a viabilidade do coração doador pode estar comprometida por tempo de anóxia prolongado ou proteção

miocárdica comprometida; quando é possível a recuperação do coração receptor, como nas miocardites ou após cirurgia cardíaca (Nesralla *et al.*, 1999; Fiorelli *et al.*, 2009).

Figura 10 – Transplante heterotópico. São Carlos-SP, 2020.



A- No transplante heterotópico o coração doador fica à direita. Nota-se a interposição do enxerto tubular para unir o tronco pulmonar do doador ao do receptor. B - Angioressonância onde se pode identificar a união da aorta do doador (AoD) com a aorta nativa (AoN)

Fonte: (Fiorelli *et al.*, 2009).

#### 1.4 Medidas de proteção miocárdica no transplante

O transplante cardíaco é a única oportunidade de tratamento definitivo para aqueles indivíduos com coração adoecido em estágio final. A preservação do coração está atualmente limitada a 4 horas em armazenamento de isquemia fria utilizando as soluções de preservação miocárdica. Essa medida é um fator indispensável para preservação da função e sobrevivência do enxerto. A principal causa de mortalidade no transplante é a falha do enxerto, sendo assim, qualquer técnica capaz de melhorar a função do enxerto pode relativamente influenciar na sobrevida do paciente (Avtaar Singh *et al.*, 2017).

Considerando os possíveis acometimentos que podem ocorrer com o enxerto, é importante conhecer os principais métodos de proteger o coração durante a captação ao momento do transplante. Para proteger este órgão é necessário diminuir a sua atividade metabólica. Isso pode ser obtido causando a parada cardíaca associado a hipotermia tecidual (Avtaar Singh *et al.*, 2017).

Estudos demonstram que nos mamíferos a atividade celular diminui de 1,5 a 2,5 vezes para cada 10 °C resfriados. Conhecida como a Lei de Van't Hoff . Dessa forma, o



resfriamento do órgão a 4°C a 5 °C causa uma diminuição do consumo energético celular de até 90 %, quando comparado com a normotermia - 37°C (Lawrence H. Cohn, 2018).

Existem diversas soluções que são capazes de auxiliar na proteção e resfriamento deste órgão. Cada solução possui uma composição bioquímica diferente para tal efeito. Entre as composições, encontra-se a solução University of Wisconsin (UW), solução de histidina-triptofano-cetogluturato (HTK) - Custodiol e pôr fim a solução Celsior. Cada solução atua com mecanismo diferente de proteção celular, e também conhecidas como soluções cardioplégicas (Mühlbacher *et al.*, 1999; Avtaar Singh *et al.*, 2017).

Na solução UW, a concentração osmótica é alcançada pela administração de substâncias metabolicamente inertes, como o lactobionato e a rafinose. Possui também um carreador coloide como Hydroxyethylstarch (HES) e substâncias que atuam com removedor de radicais livres como glutatona, alopurinol e adenosina, e são conhecidos como "scavengers" (Mühlbacher *et al.*, 1999). Esta solução é considerada uma solução intracelular, pois possui altas concentrações de potássio, que se assemelha com o meio intracelular.

A solução de histidina-triptofano-cetogluturato (HTK) foi criada na Alemanha por H. J. Brettschneider de Göttingen, no qual estava interessado em desenvolver uma solução cardioplégica fisiológica. Denominada também de solução Custodiol. Isto foi concebido utilizando-se de sistema bioquímico tampão, que é a histidina, juntamente com outros dois substratos, Triptofano e Ketogluturato. Estes aminoácidos podem ser utilizados pela célula como fonte de energia em condições de anaerobiose. A solução HTK tem uma viscosidade muito baixa, e é utilizada em grandes volumes permitindo uma ótima perfusão tecidual. O HTK-Custodiol é considerada uma solução de preservação extracelular, pois possui baixa concentração de potássio, composição que se assemelha ao do meio extracelular. Além disso possui também baixa concentração de Sódio. HTK foi testado em ensaios clínicos (Mühlbacher *et al.*, 1999).

A Eurotransplant conduziu um estudo prospectivo randomizado comparando UW versus HTK, e observou a mesma eficácia no longo prazo sobre a função dos enxertos. O uso clínico na preservação do fígado é documentado por experiências de centro único, que mostram a mesmo perfil de segurança e eficácia que a UW, pelo menos no período abaixo de 24 horas de tempo de isquemia fria, já para o órgão cardíaco não existem muitos estudos demonstrando seus benefícios (Mühlbacher *et al.*, 1999).

A solução de preservação Celsior foi desenvolvida por Pasteur-Merieux, se trata de uma solução cristalóide, que utiliza o manitol e o lactobionato com capacidade osmótica

para diminuir o edema celular. Possui um sistema tampão utilizando 30 mmol de histidina para controlar o pH celular na anaerobiose, e impedir a grande oscilação. O Celsior também possui eliminadores de radicais livres como o aminoácido glutamina. Portanto, pelo ponto de vista eletrolítico, Celsior tem um baixo teor de sódio, baixo teor de potássio. Celsior tem sido amplamente usado na conservação miocárdica (Lee *et al.*, 2011).

Este estudo justifica-se pelo fato do transplante cardíaco ser considerado tratamento “padrão-ouro”, por proporcionar prolongamento da vida, e uma melhor qualidade de vida.

Considerando que, encontrar doadores é um processo extremamente escasso, e a condições dos órgãos em grande maioria das vezes está limítrofe, é muito relevante para a ciência, que busca respostas baseada em evidências, a compreensão e desenvolvimento de medidas capazes de proteger o órgão cardíaco, desde a captação à implantação no corpo do receptor. Sendo assim, entender os benefícios das soluções de proteção miocárdica Custodiol e Celsior pode fornecer embasamento para ensaios clínicos, nos quais no momento se encontram escassos.

## **2. OBJETIVO**

Analisar na literatura científica a eficácia entre a solução Custodiol versus a solução Celsior como métodos de preservação do enxerto no transplante cardíaco.

### 3. MÉTODO

#### 3.1 Delineamento de Estudo

Trata-se de estudo de revisão da literatura, de investigação científica, e análise crítica literária.

A revisão da literatura busca avaliar, levantar e reunir as metodologias de outras pesquisas a fim de fornecer um único resultado, buscando sempre responder a uma pergunta formulada especificamente (MATTOS, 2015)

#### 3.2 Pergunta Norteadora

A pergunta norteadora, é a parte mais importante de qualquer revisão, pois ela é responsável por direcionar a busca dos resultados. A pergunta foi estruturada seguindo a estratégia PICOS “Qual das soluções de preservação de órgãos: Custodiol ou Celsior apresenta menor mortalidade e menor disfunção no transplante cardíaco? ”. De acordo com Santos *et al.*, (Santos *et al.*, 2007), a estratégia PICO pode ser utilizada para construir questões norteadoras estruturadas permitindo a definição exata de quais evidências serão necessárias para responder os objetivos, maximiza a recuperação de estudos no banco de dados, evitando buscas desnecessárias. A estratégia PICO deste estudo pode ser observada no quadro 2.

Quadro 2 – Estratégia PICOS. São Carlos-SP, 2020.

Acrônimo	Definição	Descrição
<b>P</b>	Paciente/População/Fenômeno	Enxerto no transplante cardíaco
<b>I</b>	Intervenção	Celsior
<b>C</b>	Comparação	Custodiol
<b>O</b>	Outcome (desfechos e resultados)	Menor mortalidade; menor disfunção do órgão
<b>S</b>	Study type (tipos de estudos)	Ensaio Clínicos, estudos retrospectivos

Fonte: Arquivo próprio, 2020.

### 3.4 Palavras Chave e Descritores

A norma técnica da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT-NBR 6028:2003) define PALAVRA CHAVE como a expressão representativa do assunto ou conteúdo da pesquisa, escolhida preferencialmente, em um vocabulário controlado. Igualmente, DESCRITORES são expressões eleitas para uniformização de sinônimos de modo a facilitar a localização de dados (bibliografias, por exemplo) em bases específicas, tais como bibliotecas, sites de legislação, de jurisprudências, etc.

As palavras chave, foram construídas a partir da estratégia PICOS, e posteriormente foram validadas em duas bases; para o idioma inglês a validação foi realizada por meio do MeSH Terms (PubMed), e as do idioma português foram validadas a partir do DECS, (Descritores em Ciências da Saúde), (BVS), e para a busca na EMBASE as palavras-chave foram validadas de acordo com o ENTREE. Foram considerados os descritores e seus sinônimos, e alguns descritores não controlados foram inseridos por se tratar da temática envolvida. No **quadro 3**, observa-se os descritores.

Quadro 3 – Palavras Chave e Descritores. São Carlos-SP, 2020.

Palavra-chave	BVS	PUBMED	EMTREE
Transplante cardíaco	Transplante de Coração Enxerto Cardíaco Enxerto de Coração Transplantação Cardíaco Transplantação de Coração Transplante Cardíaco	Heart Transplantation Grafting, Heart Graftings, Heart Heart Grafting Heart Graftings Transplantation, Heart Heart Transplantations Transplantations, Heart Cardiac Transplantation Cardiac Transplantations Transplantations, Cardiac Transplantation, Cardiac	Heart Transplantation Cardiac Transplantation; Heart Allograft; Heart Allotransplantation; Heart Heterograft; Heart Heterotransplantation; Heart Homograft; Heart Homotransplantation; Heart Orthotopic Transplantation; Heart Tissue Transplantation; Heart Ventricle

			Transplantation; Human Heart Transplantation; Transplantation, Heart
Celsior	Celsior	Celsior	Celsior Celsior solution
Custiol	Custodiol	Bretschneider cardioplegic solution Custodiol solution HTK solution HTK solution of Bretschneider Bretschneider solution histidine-tryptophan- ketoglutarate solution	HTK solution Bretschneider cardioplegic solution; Bretschneider HTK solution; Bretschneider solution; custodiol; histidine buffered tryptophan ketoglutarate solution
Solução cardioplégicas	Soluções Cardioplégicas	Cardioplegic Solutions Solutions, Cardioplegic Cardioplegic Solution Solution, Cardioplegic	Cardioplegic agent cardioplegic solution; cardioplegic solutions

Fonte: Arquivo Próprio, 2020.

### 3. 5 Estratégias de Busca

A estratégia de busca foi estruturada utilizando os operadores booleanos AND e OR, em que o AND associou cada palavra chave ou descritor validado pelo portal de saúde PUBMED (MESH), BVS (DECS) E EMBASE (ENTREE), e OR cada sinônimo da palavra chave, para que a base de dados compreendesse todas as palavras, sendo inserido aspas nas palavras compostas.

#### 3.5.1 BVS

("Transplante de Coração" OR "Enxerto Cardíaco" OR "Enxerto de Coração" OR "Transplantação Cardíaco" OR "Transplantação de Coração" OR "Transplante Cardíaco") AND (Celsior) AND (Custodiol) **AND (Soluções Cardioplégicas)**

**Teste 1 – 2 Resultados.**

("Transplante de Coração" OR "Enxerto Cardíaco" OR "Enxerto de Coração" OR "Transplantação Cardíaco" OR "Transplantação de Coração" OR "Transplante Cardíaco") AND (Celsior) AND (Custodiol)

**Teste 2 – 3 Resultados.**

### **3.5.2 PUBMED**

("Heart Transplantation" OR "Grafting, Heart" OR "Graftings, Heart" OR "Heart Grafting" OR "Heart Graftings" OR "Transplantation, Heart" OR "Heart Transplantations" OR "Transplantations, Heart" OR "Cardiac Transplantation" OR "Cardiac Transplantations" OR "Transplantations, Cardiac" OR "Transplantation, Cardiac") AND (Celsior) AND ("Bretschneider cardioplegic solution" OR "Custodiol solution" OR "HTK solution" OR "HTK solution of Bretschneider" OR "Bretschneider solution" OR "histidine-tryptophan-ketoglutarate solution") **AND ("Cardioplegic Solutions" OR "Solutions, Cardioplegic" OR "Cardioplegic Solution" OR "Solution, Cardioplegic")**.

**Teste 1 - 14 resultados.**

("Heart Transplantation" OR "Grafting, Heart" OR "Graftings, Heart" OR "Heart Grafting" OR "Heart Graftings" OR "Transplantation, Heart" OR "Heart Transplantations" OR "Transplantations, Heart" OR "Cardiac Transplantation" OR "Cardiac Transplantations" OR "Transplantations, Cardiac" OR "Transplantation, Cardiac") AND (Celsior) AND ("Bretschneider cardioplegic solution" OR "Custodiol solution" OR "HTK solution" OR "HTK solution of Bretschneider" OR "Bretschneider solution" OR "histidine-tryptophan-ketoglutarate solution")

**Teste 2 – 15 Resultados.**

### **4.5.3 EMBASE**

('heart transplantation' OR 'cardiac transplantation' OR 'heart allograft' OR 'heart allotransplantation' OR 'heart heterograft' OR 'heart heterotransplantation' OR 'heart

homograft' OR 'heart homotransplantations' OR 'heart orthotopic transplantation' OR 'heart tissue transplantation' OR 'heart ventricle transplantation' OR 'human heart transplantation' OR 'transplantation, heart') AND (Celsior OR 'Celsior solution' OR 'HTK solution' OR 'Bretschneider cardioplegic solution' OR 'Bretschneider HTK solution' OR 'Bretschneider solution') AND (custodial OR 'histidine buffered tryptophan ketoglutarate solution') **AND ('Cardioplegic agent' OR 'cardioplegic solution' OR 'cardioplegic solutions')**

#### **Teste 1 – 0 resultados**

('heart transplantation' OR 'cardiac transplantation' OR 'heart allograft' OR 'heart allotransplantation' OR 'heart heterograft' OR 'heart heterotransplantation' OR 'heart homograft' OR 'heart homotransplantations' OR 'heart orthotopic transplantation' OR 'heart tissue transplantation' OR 'heart ventricle transplantation' OR 'human heart transplantation' OR 'transplantation, heart') AND (Celsior OR 'Celsior solution' OR 'HTK solution' OR 'Bretschneider cardioplegic solution' OR 'Bretschneider HTK solution' OR 'Bretschneider solution') AND (custodial OR 'histidine buffered tryptophan ketoglutarate solution')

#### **Teste 2- 4 resultados.**

### **4.6 Bases de Dados**

A busca foi realizada nos seguintes portais de saúde:

A) **PUBMED** – National Library of Medicine - inclui aproximadamente 17 milhões de citações da Medline e artigos de biomedicina desde 1950. Fornece links para resumo de artigos e disponibiliza alguns artigos com texto completo gratuito.

B) **BVS** - Biblioteca Virtual em Saúde - portal de textos completos. Produzida pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Também conhecida pelo seu nome original: Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS). A sede da BIREME encontra-se no Brasil, no campus central da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) desde a sua criação, em 1967. Contém 15 Bases de Dados. Idiomas: português, espanhol, inglês. Serviços: busca cruzada entre Google acadêmico e Medline.



C) **EMBASE** - Base europeia produzida pela Elsevier Scientific Publications (Amsterdam). Indexa artigos de cerca de 3.500 títulos de periódicos (27 são brasileiros), além de outros documentos produzidos internacionalmente (cobre 75% da literatura europeia). Tem como produto a revista *Excerpta Medica*, editada em cerca de 50 seções, cada uma delas dedicada a um ramo da medicina.

### **3.7 Critérios de Elegibilidade**

#### **3.7.1 Critérios de Inclusão**

- Estudos com pacientes que realizaram transplante cardíaco
- Estudos com pacientes adultos
- Estudos que demonstrem a utilização das duas soluções (Custodiol e Celsior).
- Estudos em qualquer idioma
- Estudos publicados em qualquer ano.

#### **3.7.2 Critérios de Exclusão**

- Estudos duplicados;
- Estudos que envolvem apenas uma solução cardioplégica.
- Estudos que não estudaram a mortalidade ou função miocárdica pós-operatória.
- Estudos que abordaram outro tipo de transplante.
- Estudos experimentais com animais.

### **3.8 Estrutura da realização da Busca dos estudos**

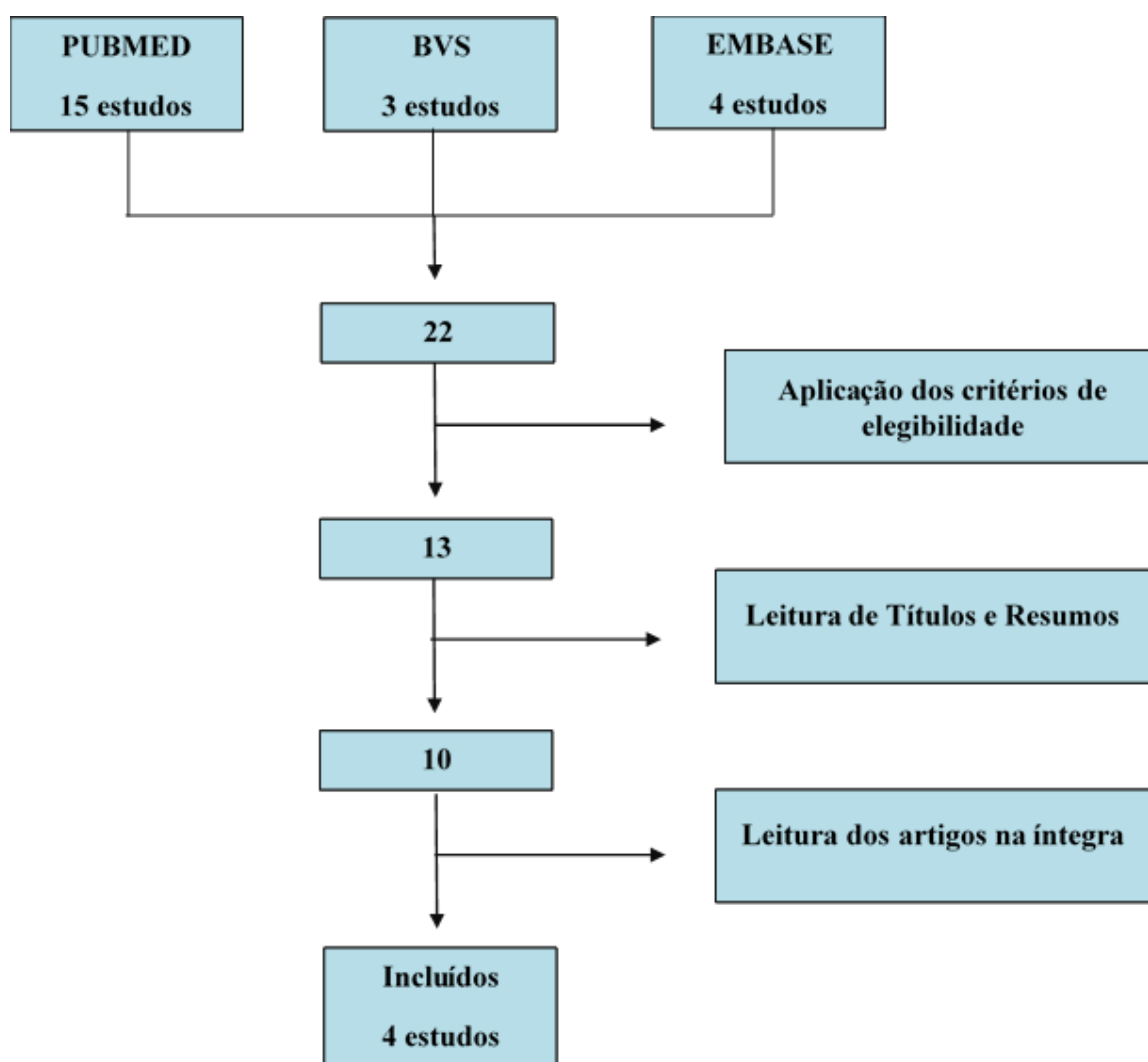
A busca de artigos foi realizada e analisada seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

#### 4. RESULTADOS

Após analisar as estratégias de busca desenvolvidas para esta revisão nas bases de dados envolvidas, foi possível elencar um total de 22 estudos: 09 foram excluídos pelos critérios de elegibilidade; 03 foram excluídos através da leituras dos resumos por versarem sobre disfunção endotelial do enxerto; 06 artigos foram excluídos após leitura na íntegra por versarem sobre uso de dispositivos mecânicos de manutenção da preservação de órgão; Restaram 04 artigos que foram definitivamente incluídos nesta revisão.

A **figura 11**, representa o fluxo de inclusão dos estudos.

Figura 11 - Fluxo de inclusão dos estudos. São Carlos-SP, 2020.



Fonte: Arquivo Próprio, 2020.

É possível observar a relação de artigos que foram incluídos nesta revisão, na tabela 1, demonstrando nome do estudo, autor ano de publicação e local que foi encontrado.

Tabela 1 – Representação dos artigos incluídos nesta revisão. São Carlos-SP, 2020.

Artigo	Nome	Autor	Ano	Base de dados
A1	<i>The Effect of Cardiac Preservation Solutions on Heart Transplant Survival</i>	Kristen T. Carter et al.,	2019	BVS
A2	<i>Does the cardioplegic solution have an effect on early outcomes following heart transplantation?†</i>	Aldo Cannata et al.,	2012	BVS
A3	<i>Three Preservation Solutions for Cold Storage of Heart Allografts: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Yongnan Li, et al.,	2016	Pubmed
A4	<i>Myocardial Protection for Transplantation</i>	M. Garlicki et al.,	1999	Pubmed

Fonte: Arquivo Próprio, 2020.

Na tabela 2, é possível observar o objetivo de cada estudo incluído, o delineamento deste estudo, onde foram dois estudos retrospectivos, um ensaio clínico e uma revisão sistemática com meta-análise, e pôr fim a descrição do local de publicação deste estudo.

Tabela 2 – Objetivos, delineamento e local de publicação. São Carlos-SP, 2020.

Artigo	Objetivo	Tipo de Estudo	Local
A1	Avaliar a sobrevida do receptor em 1 ano, sobrevida global e pós-transplante geral rejeição (qualquer episódio de rejeição no período após transplante)	Retrospectivo	Estados Unidos
A2	A escolha da solução cardioplégica para preservação do miocárdio no transplante de coração permanece em debate. Relato de experiência com três soluções cardioplégicas diferentes em transplantes cardíacos em adultos realizadas nos últimos 5 anos, em termos de insuficiência biventricular do enxerto intraoperatório (BVF) e mortalidade intra-hospitalar	Retrospectivo	Lisboa
A3	Avaliar sistematicamente evidência comparando soluções de preservação para preservação do coração.	Revisão Sistemática e Meta-análise	China
A4	Avaliar a preservação do coração do doador usando três soluções cardioplégicas	Ensaio Clínico	Polônia

Fonte: Arquivo Próprio, 2020.

Na tabela 3 encontram-se informações relacionadas ao número de participantes de cada estudo, além das taxas de mortalidade, e quando disponível no estudo, foi abordado a taxa de sobrevida destes pacientes.

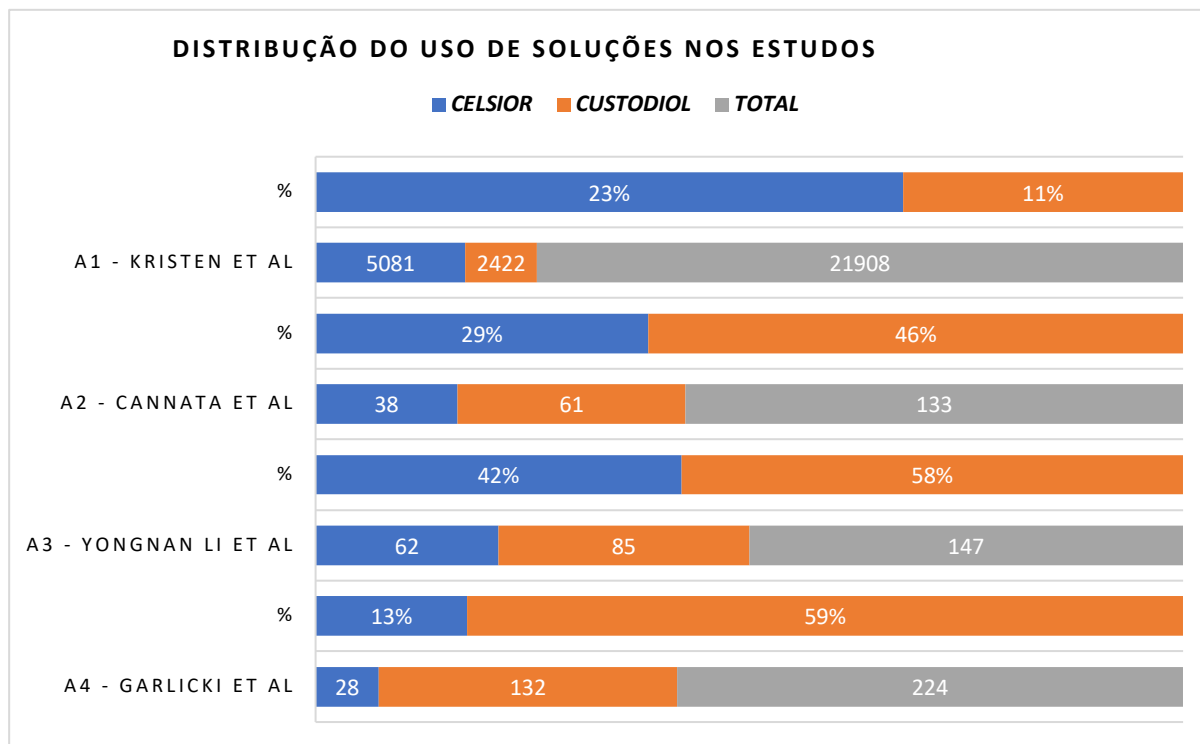
Tabela 3 – Demonstração das medidas tomadas nos estudos incluídos. São Carlos-SP, 2020.

Artigo	N	Mortalidade	
		CELSIOR	CUSTODIOL
<b>A1</b>	<b>Total = 21.908</b> Celsior: 5081 (23%) Custodiol: 2422 (11%)	30 dias: 4,2% 1 ano: 9,7%	30 dias: 3% 1 ano: 8,2%
<b>A2</b>	<b>Total = 133</b> Celsior: N = 38 (28,5%) Custodiol: N = 61(45%)	16,3%	10,5%
<b>A3</b>	<b>Total = 147 pacientes</b> 477 Estudos 2 estudos comparando celsior e HTK	Estudo 1 – 0% Estudo 2 – 10,5% Total: 6,45%	Estudo 1 – 8,33% Estudo 2 – 16,39% Total:14,1 %
<b>A4</b>	<b>Total = 224</b> Celsior: N = 28 (12.5%) Custodiol: N = 132(58%)	2 dias: 4,0% 14 dias: 11% 90 dias: 14% Total: 14%	2 dias: 5% 14 dias: 12% 90 dias: 17% Total: 12%

Fonte: Arquivo Próprio, 2020.

Na figura a seguir (Figura 12), é possível observar a distribuição do uso das soluções Celsior e Custodiol nos Artigos estudados. Apenas no estudo de Kristen T. Carter *et al.*, (2019) o uso da Solução Celsior superou o uso de Custodiol. Nos demais estudos o uso de Custodiol foi mais frequente.

Figura 12 – Distribuição do uso das soluções Celsior e Custodiol. São Carlos-SP, 2020.



Fonte: Arquivo Próprio, 2020.

## 6. DISCUSSÃO

Com a realização desta revisão, foi possível rastrear um total de 22 artigos, dentre as bases de dados selecionadas e as palavras-chave utilizadas, entretanto ao realizar a análise através dos critérios pré-determinados obteve-se a inclusão de apenas 4 estudos, o que evidencia a pouca literatura existente quando se refere a comparação de uma droga versus a outra. Em contraponto, quando se debruça sobre os artigos excluídos, encontramos publicações que envolveram animais, uso de dispositivos mecânicos para a manutenção e preservação de órgãos; e até publicações sobre outros tipos de transplantes, como o transplante hepático.

Carter et al., (2019) o estudo mais recente incluído na revisão, apresentou uma análise temporal de 14 anos com mais de 21.908 órgãos transplantados, em que a análise apresenta diferentes soluções de preservação. Uma das análises apresentadas foi a utilização de soluções cardioplégicas como o Custodiol, n=2422, (11%) e o Celsior, n=5081 (23%). Pela metodologia utilizada no estudo, estudo retrospectivo, não foi observada nenhum exame clínico que averiguasse o efeito das soluções no grau de disfunção miocárdica pós transplante, nem foi descrito o método de proteção miocárdica adotado no tangente as doses das soluções utilizadas. Contudo, foi observada um aumento da mortalidade nos pacientes em que foi utilizado a solução Celsior em relação ao grupo Custodiol. O Custodiol demonstrou menor risco relativo (OR) de mortalidade em comparação ao Celsior, quando referenciados à solução UW ( $p=0,953$ ;  $p=0,703$ ). Único dado com significância estatística foram os de mortalidade do Celsior, ( $p<0,05$ ) e esses dados apontam para maior mortalidade em 30 dias e 1 ano. A solução UW apesar de largamente utilizada, principalmente na Europa, não possui aprovação e recomendação no FDA para preservação cardíaca, e fora neste estudo utilizada como "baliza" para comparação de mortalidade entre as soluções Celsior e Custodiol.

Outro estudo importante, porém também retrospectivo foi o estudo de Aldo Cannata *et al.*, (2012)(Cannata *et al.*, 2012), ao todo foram 05 anos de transplantes, totalizando 133 casos, dos quais, 61 (46%) utilizaram a solução Custodiol e 38 (28%) o Celsior. Assim como no estudo de Carter, a mortalidade observada não teve correlação significativa com a solução de preservação utilizada. Cannata revela como fator preditor de mortalidade a idade maior que 60 anos tanto para o doador como para o receptor( $p= 0,013$ ), e ainda afirma que o tempo de isquemia não demonstra correlação significativa com a

evolução de desenvolver ou não disfunção ventricular ( $p=0,415$ ). Não houve diferença de mortalidade estatisticamente significativa entre as soluções Celsior e Custodiol, da mesma forma que descreve Carter (Carter *et al.*, 2019).

Além de Cannata, outro autor Garlicki *et al.*, (1999), em estudo de ensaio clínico, demonstra a forte correlação entre a idade do doador com a taxa de mortalidade intra-hospitalar, comparando as soluções Celsior (N=28) e Custodiol (N=132). Não se observou nenhum resultado significativo entre a correlação das soluções com a mortalidade, contudo, a idade maior que 60 anos do doador e do receptor, demonstrou prognóstico ruim, identificado como fator preditor de mortalidade. O autor ressalta, portanto, que estes órgãos que são considerados como órgãos marginais devem ser captados para transplante apenas em situação de extrema necessidade e urgência. Por fim infere ainda que, o Custodiol é a melhor solução a ser utilizada para a preservação do órgão, apresentando menor disfunção hemodinâmica no pós-operatório, porém sem comprovação estatística.

Com grande relevância científica, a metanálise de Li *et al.*, (2016) demonstra a comparação de dois estudos, dos quais foram abordados no presente estudo. Ao comparar as duas soluções nos estudos, Li descreve dados sobre a mortalidade intra-hospitalar e a disfunção cardíaca relacionada ao transplante. Em ambos desfechos estudados, os resultados foram mais favoráveis ao grupo da solução Celsior, porém sem relevância estatística para mortalidade intra-hospitalar ( $p=0,19$ ), e para disfunção cardíaca ( $p=0,20$ ).

Apesar da ambivalência dos resultados encontrados, a composição bioquímica das soluções cardioplégicas razoavelmente se assemelham. Ambas são soluções cardioplégicas consideradas de padrão extracelular, pelo baixo teor de potássio. Ambas possuem substâncias osmóticas capazes de diminuir o edema celular; ambas possuem um sistema tampão para neutralizar e amenizar às oscilações do pH celular; Ambas possuem osmolaridade equivalentes (Custodiol 310 mOsm/l - Celsior 320 mOsm/l); Ambas possuem substâncias anti-oxidantes. - Conforme demonstrado na Tabela 4.



Tabela 4 – Composição das soluções Celsior e Custodiol. São Carlos-SP, 2020.

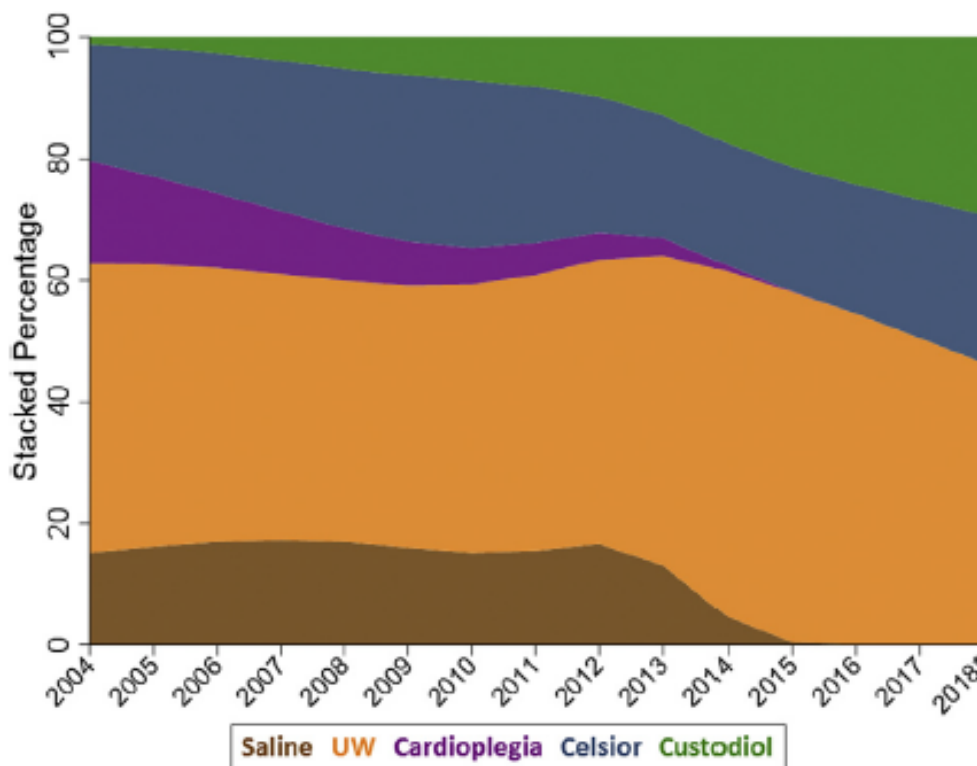
	<b>Custodiol</b>	<b>Celsior</b>
<b>Intracelular/extracelular</b>	Extracelular	Extracelular
Na <sup>+</sup>	10	100
K <sup>+</sup>	10	15
Ca <sub>2+</sub>	0,015	0,25
Mg <sub>2+</sub>	4	13
cl.	50	0
Glicose	-	0
Outras	$\alpha$ -KG	0
Glicose	0	0
<b>Impermeant/colóide</b>		
Hidroxil-etil amido (g/L)	0	50
Lactobionato	0	100
Mantol	30	
Rafinose	0	30
<b>Tampão</b>		
Fosfato	0	0
Bicarbonato	0	0
Histidina	180	30
<b>Osmolaridade (mOsm/L)</b>	310	320
<b>Anti-oxidantes</b>		
Glutotione	0	3
Alopurinol	0	0
Triptofano	2	0

Todas as unidades expressas em mmol/L, a menos que indicado de outra forma

Fonte: Adaptado (Avtaar Singh *et al.*, 2017)

Ao analisar os estudos e buscar compreender qual solução vêm sendo a mais utilizada, observa-se no estudo de Carter *et al.*, 2019, que nos Estados Unidos, o Custodiol é a solução de preservação miocárdica que mais vêm aumentando sua utilização ao longo dos anos desde 2004, conforme demonstrado na figura 13.

Figura 13 – Relação de utilização das soluções de preservação miocárdica. São Carlos-SP, 2020.



Fonte: (Carter *et al.*, 2019).

A grande limitação desta revisão foi avaliar a função cardíaca de cada estudo, considerando que dois dos estudos eram retrospectivos, uma meta-análise e um ensaio clínico, a quantidade de dados faltantes foi grande. Alguns estudos utilizaram variáveis subjetivas para avaliar a função cardíaca como; frequência cardíaca, saturação venosa de oxigênio, pressão arterial média, além de outras variáveis que são passíveis de sofrer alterações por outros motivos, tornando a avaliação imprecisa.

Em relação ao ano de publicação dos estudos, existe uma escassez de estudos relacionados as soluções de preservação do transplante cardíaco apesar do aumento no número de procedimentos. Estudos com diferença de mais de uma década desde suas publicações ainda demonstram resultados semelhantes.

Em contraponto, deve-se salientar a importância deste estudo que, além de contribuir com a discussão sobre a melhor solução cardioplégica, apresenta-se como fio condutor para demonstrar a necessidade de mais estudos que apresente uma melhor metodologia frente a quantidade de solução utilizada em cada paciente para haver um padrão de uso e mensuração dessa variável. Ainda, a realização de exames laboratoriais e clínicos para melhor mensurar as complicações que ambas as soluções possam apresentar.

Minha experiência como cirurgião cardiovascular, observando, participando e realizando captações cardíacas e transplantes cardíacos fez nos últimos 12 anos, uns 30 transplantes aproximadamente. Nos transplantes lado a lado, em que o receptor e o doador estavam no mesmo hospital, a solução de preservação que utilizamos foi a cardioplegia sanguínea convencional contínua, com poucos minutos de isquemia fria. Oportunidades raras como de doador-receptor lado a lado ocorreram apenas umas 3 vezes. Isso não me dá experiência suficiente para discutir ou para comparar com outros transplantes cujo doador estava distante do receptor.

Nessas outras situações, que foram a maioria de minha experiência, em que fizemos captações de coração a distância, todas as vezes a solução utilizada por eleição do serviço foi o Custodiol na dose de 30 a 40 ml/kg.

Tenho nítida impressão, através dessas oportunidades, que os melhores órgãos, com melhores resultados pós implante, relacionado a melhor força contrátil, menor uso de inotrópicos ou vasopressores, menor necessidade de balão intra-aórtico ou desmame precoce de circulação extracorpórea foram os órgãos captados com tempo de isquemia inferior a 3 horas. Todos eram captados sob a mesma técnica, com a mesma solução de preservação, pela mesma equipe, e o que variava era o tempo de isquemia que estava diretamente relacionado a logística de viagem e da distância da captação.

Portanto, acredito que o tempo de isquemia pode ser um fator preponderante nos melhores resultados dos transplantes cardíacos, e com pouca correlação a solução de preservação, em congruência com que alguns autores nessa revisão literária também afirmaram.

Por fim, esta revisão pode trazer maiores informações aos profissionais da saúde na escolha da solução cardioplégica para preservação miocárdica no transplante, baseado nas informações que atualmente dispomos, de um assunto tão escasso e contraditório.

## **7. CONCLUSÃO**

Neste estudo, ao se analisar as soluções de preservação cardíaca para o transplante, nenhuma das soluções Celsior / Custodiol pode ser considerada melhor em relação a outra. Todos os 4 artigos estudados trazem resultados divergentes entre eles, e os dados obtidos são sem significância estatística. Esses achados demonstram ainda a necessidade de realização de novos e maiores estudos, com grande embasamento científico, que possam ser capazes de provar a sua superioridade em comparação as mais diversas soluções de preservação disponíveis no momento.

## 8. REFERÊNCIAS

AVTAAR SINGH, S. S. et al. An overview of different methods of myocardial protection currently employed peri-transplantation. **Vessel Plus**, v. 1, p. 213-229, 2017. ISSN 2574-1209.

BACAL, F. et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 111, n. 2, p. 230-289, 2018. ISSN 0066-782X.

BACAL, F. et al. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. v. 94, n. 1, p. e16-e76, 2010. ISSN 0066-782X.

CANNATA, A. et al. Does the cardioplegic solution have an effect on early outcomes following heart transplantation? **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 41, n. 4, p. e48-e53, 2012. ISSN 1873-734X.

CARTER, K. T. et al. The Effect of Cardiac Preservation Solutions on Heart Transplant Survival. **journal of Surgical Research**, v. 242, p. 157-165, 2019. ISSN 0022-4804.

FARIA, R. V. F., GABRIELA DE FREITAS. FAIDIGA, LEONARDO. Abordagem perioperatória em transplante cardíaco: Diretriz 2018. . **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 14, n. 04, p. 39-55, 2019. ISSN ISSN: 2448-0959.

FIGLIOLI, A. I.; DE LIMA OLIVEIRA JR, J.; STOLF, N. A. G. Transplante cardíaco. **Revista de Medicina**, v. 88, n. 3, p. 123-137, 2009. ISSN 1679-9836.

GARLICKI, M. et al. Myocardial protection for transplantation. Transplantation proceedings, 1999. p.2079-2083.

GEORGE, T. J. et al. Organ storage with University of Wisconsin solution is associated with improved outcomes after orthotopic heart transplantation. **The Journal of heart lung transplantation**, v. 30, n. 9, p. 1033-1043, 2011. ISSN 1053-2498.

HERDY, A. H. et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation %J Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 107, p. 467-481, 2016. ISSN 0066-782X. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2016004400467&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016004400467&nrm=iso)>.

LAWRENCE H. COHN, D. H. A. **Cardiac Surgery in the Adult, 5e** BRIAN BELVAL, C. N. China: 1456 p. 2018.

LEE, S. et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate or celsior: which is more suitable for cold preservation for cardiac grafts from older donors? **The Annals of thoracic surgery**, v. 91, n. 3, p. 755-763, 2011. ISSN 0003-4975.

LI, Y. et al. Three preservation solutions for cold storage of heart allografts: a systematic review and meta-analysis. **Artificial Organs**, v. 40, n. 5, p. 489-496, 2016. ISSN 0160-564X.

MANGINI, S. et al. Transplante cardíaco: revisão. **J Einstein**, v. 13, n. 2, p. 310-318, 2015. ISSN 1679-4508.

MATTOS, P. D. C. Tipos de revisão de literatura. **UNESP. São Paulo**, v. 2, 2015.

MÜHLBACHER, F.; LANGER, F.; MITTERMAYER, C. Preservation solutions for transplantation. *Transplantation proceedings*, 1999. p.2069-2070.

NESRALLA, I. A. et al. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para transplante cardíaco: VII. Aspectos técnicos do transplante cardíaco. **Arq. bras. cardiol**, p. 45-51, 1999.

ÓRGÃOS, A. B. D. T. D. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). **Regis Bras Transpl**, v. 20, n. 4, 2019.

RODRIGUES DA SILVA, P. Transplante cardíaco e cardiopulmonar: 100 anos de história e 40 de existência %J Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. v. 23, p. 145-152, 2008. ISSN 0102-7638. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-76382008000100027&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382008000100027&nrm=iso)>.

SANTOS, C. M. D. C.; PIMENTA, C. A. D. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. ISSN 0104-1169.

SAÚDE, M. D. Doação de órgãos. 2019. Disponível em: <  
[http://saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/27/27.09.2019\\_Doa%C3%A7%C3%A3o%20de%20%C3%93rg%C3%A3os\\_vers%C3%A3o%20final%20SNT.pdf](http://saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/27/27.09.2019_Doa%C3%A7%C3%A3o%20de%20%C3%93rg%C3%A3os_vers%C3%A3o%20final%20SNT.pdf)>. Acesso em: 05 setembro.

STRINGHAM, J. C. et al. Does University of Wisconsin solution harm the transplanted heart? **The Journal of heart lung transplantation**, v. 18, n. 6, p. 587-596, 1999. ISSN 1053-2498.

HALPERIN, J. L. et al. Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, v. 67, n. 13, p. 1572-1574, 04 2016. ISSN 1558-3597.