

Transplantação Renal: Uma história de sucesso

ALFREDO MOTA¹

RESUMO

Descrevem-se os factos mais relevantes da história da transplantação renal, assim como os seus principais pioneiros e protagonistas. Abordam-se os aspectos mais importantes no seu desenvolvimento como a cirurgia, a imunologia, os dadores cadáver e a imunossupressão. Sublinham-se os principais problemas com que se debate actualmente a transplantação renal chamando-se a atenção, dentre os seus factores de prognóstico, para o chamado "efeito centro" e a sua influência nos resultados.

A particularidade desta actividade ser especialmente apelativa aos mais nobres sentimentos da profissão médica, particularmente a sua raiz humanitária, traduzida no altruísmo e na solidariedade inúmeras vezes presentes, conferem-lhe uma importância acrescida numa Medicina que se quer cada vez mais hipocrática. O relato de algumas "histórias" significativas pela sua veracidade e os comentários de alguns dos seus principais intérpretes, encontram assim a sua justificação.

SUMMARY

We describe the most significant facts in the history of renal transplantation as well as its main pioneers and protagonists. We focus on the most important aspects of its development such as surgery, immunology, cadaver donors and immunosuppression. We highlight the main problems discussed today in renal transplantation and we call attention to, among its prognostic factors, the so called "centre effect" and its influence on results.

The uniqueness of this activity makes it particularly appealing to the most noble feelings in the medical profession, especially its humanitarian nature, which is reflected in the altruism and solidarity that are often present. It also confers on it an added importance to a medical activity that wishes to be more and more Hippocratic. This is proved by the stories and accounts told by some of its important participants.

RFML 2004; Série III; 9 (1): 19-26

INTRODUÇÃO

A transplantação de órgãos constituiu sem dúvida um dos principais progressos da medicina nos últimos cinquenta anos, tendo representado uma profunda transformação para milhares de doentes e para a comunidade

médica. A sua história pode ser olhada como uma epopeia recheada de actos heróicos e protagonizada por corajosos intérpretes, que tornaram possível "The Great Adventure of The Century"⁽¹⁾.

Os seus principais pioneiros, entre os quais destacaria, Alexis Carrel, David Hume, René Küss, Jean Hamburger, Joseph Murray, Thomas Starzl, Roy Calne, Peter Medawar, Jean Dausset, Felix Rapaport, Paul Terasaki, e a nível nacional Linhares Furtado, em conjunto com os milhares de dadores que ainda em vida doaram um órgão (rim) ou parte dele (fígado e pâncreas), para ajudar ou salvar um

¹ Professor de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
Director do Serviço de Urologia e Transplantação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Recebido e aceite para publicação: 2 de Setembro de 2003.

familiar, um amigo ou um desconhecido por puro altruísmo, como foi o caso relatado mais à frente do Professor Hoyer, são credores do nosso profundo respeito e da nossa mais viva admiração: *"Indeed, such individuals might be called saints on religious grounds, and on social and scientific grounds might be regarded as heroes. Such humanistic acts of saving lives or improving quality of life of others have become possible through the art and science of transplantation"* G. M. Abouna^[2].

A cura ou a melhoria de determinados males ou doenças por meio da substituição dos órgãos ou tecidos doentes por outros sãos, sempre foi uma velha aspiração do Homem, como o atestam lendas e milagres retratados e narrados de maneiras mais ou menos fantasiosas.

O mais clássico é o milagre de S. Damião e S. Cosme^[3], descrito pelo Arcebispo de Génova, Jacobus de Voragine, no séc. XIII, que vários pintores, entre os quais Fra Angelico, transpuseram para as suas telas. O quadro representa a cura de um doente com uma perna cancerosa, que lhe é amputada e substituída pela de um etíope, entretanto falecido.

Mas não foi somente na imaginação artística que a transplantação teve expressão já que alguns notáveis, por intuição e estudo, prenunciaram verdades que só séculos depois vieram a ser confirmadas pela Ciência. Foi o caso de Tagliacozzi^[4] que em 1597 abandonou a prática da reparação plástica com dadores diferentes do doente porque *"o carácter singular do indivíduo dissuadiu-nos totalmente de tentar este trabalho com outra pessoa"*. Trata-se concerteza e sem conhecimento do próprio, do primeiro "pensamento imunológico" da História da Medicina.

Pioneira de entre todas foi a transplantação renal, tendo-se-lhe ficado a dever grandes progressos cirúrgicos e imunológicos que, de algum modo, a transformaram no contexto da transplantologia, em algo como um modelo biológico.

A transplantação renal começou por ser uma actividade de carácter eminentemente cirúrgico em que as preocupações fundamentais se centraram na resolução de problemas de ordem técnica: onde colocar o rim? como e onde ligar o seu pedículo vascular? A solução destas questões constituiu um progresso notável da transplantologia cirúrgica, e a sua qualidade ficou bem comprovada pela circunstância de a técnica, idealizada e desenvolvida pelo urologista francês René Küss em 1951^[5,6], ser ainda hoje a preferida pela esmagadora maioria dos cirurgiões.

1 – CIRURGIA DA TRANSPLANTAÇÃO

No século XIX, com as novas descobertas, começaram

a surgir as primeiras especializações, mas apesar destes avanços, a cirurgia continuava com perspectivas pouco animadoras, limitada por quatro problemas ainda insolúveis: a dor, a assepsia, a hemorragia e o choque pós-operatório^[7].

O século XX trouxe, logo desde o início, importantes progressos no campo da cirurgia da transplantação.

1.1 - Transplantação Renal Experimental

Emmerich Ullman^[8], em 1902 em Viena, realizou a primeira transplantação renal no cão e Alexis Carrel, fisiologista francês de origem polaca, trabalhando em Chicago (1905-1906), desenvolveu notáveis estudos sobre enxertos vasculares e transplantações renais em cães, graças aos quais ganhou o Prémio Nobel em Fisiologia e Medicina em 1912^[9]. Estes estudos permitiram-lhe observar que os alotransplantes só funcionavam poucos dias e eram rejeitados mediante *"uma intensa reacção local não supurativa"*. Isto é, Carrel verificou que os enxertos não eram aceites pelo receptor mas não o sabia explicar.

As suas investigações levaram-no a produzir em 1902^[10], a profética previsão: *"Simple curiosité opératoire aujourd'hui, la transplantation d'une glande pourra peut être un jour avoir un certain intérêt pratique"*.

Em 1906, Jaboulay^[8] realizou o primeiro xenotransplante de rim de porco, para a fossa cubital de um doente, mas sem sucesso.

1.2 – Transplantação Renal no Homem (dador e receptor)

A primeira transplantação renal entre humanos foi realizada por Voronoy^[11] cirurgião ucraniano, que em 1933 transplantou um rim de cadáver para uma doente em coma urémico, implantando o enxerto na face interna da coxa do receptor, com anastomose aos vasos femurais. O rim produziu alguma urina (nunca superior a 5 cc/h), vindo a doente a morrer quatro dias após a transplantação.

Na Europa é a medicina parisiense, a primeira a destacar-se na transplantação, nos anos 50, nomeadamente através das equipas de René Küss, urologista, e de Jean Hamburger, nefrologista.

Küss^[5], particularmente, salientou-se pelo seu extraordinário e corajoso trabalho nos anos 1951 e 52, realizando transplantações renais sem imunossupressão. Aproveitando rins de condenados à morte nas penitenciárias de Paris e alguns rins de "dadores" vivos, provenientes de nefrectomias realizadas em doentes com patologia urológica, transplantou-os em doentes urémicos em fase terminal, numa tentativa desesperada de lhes salvar a vida. A estes enxertos da era pré-imunossupressão, chamou *"rins selvagens"*, em contraponto aos *"rins domesticados"*,

designação que atribuiu aos enxertos transplantados já sob terapêutica imunossupressora. O insucesso que acompanhou estas tentativas e que se saldou pela morte dos doentes, deveu-se à falta de meios terapêuticos para combater a rejeição.

Em 1952, em Paris, a equipe de Jean Hamburger^[12], com os cirurgiões Vaysse e Oeconomos, realiza a *primeira transplantação de dador vivo aparentado*, numa tentativa desesperada de salvar um jovem com destruição traumática do seu único rim. O enxerto doado pela mãe funcionou 22 dias, após o que, devido a uma rejeição aguda (RA), que não pode ser combatida pela ausência de terapêutica imunossupressora, que ainda não existia, o doente entrou em anúria, numa época em que não havia diálise, tendo vindo a falecer num quadro de insuficiência renal terminal. Este insucesso abateu-se sobre a equipa médica como uma inesperada derrota, em face das expectativas e da confiança entretanto geradas, pelas circunstâncias altamente favoráveis deste caso: relação de parentesco entre dador e receptor muito próxima, excelente saúde do dador, tempo de isquémia do rim muito pequeno, decurso do acto cirúrgico em óptimas condições técnicas, função renal imediata e eficaz durante 3 semanas. Ficou-lhes a certeza de que sem a resolução dos problemas imunológicos a transplantação era impossível.

René Küss^[5] ao reflectir com alguma amargura sobre os contínuos inêxitos daquela época, conclui que *"in the present state of knowledge, the only rational transplantation would be an exchange between monozygotic twins"*.

Mas, nesta época, é o Peter Bent Brigham Hospital, em Boston, que se assume como o mais importante centro no estudo e desenvolvimento da cirurgia da transplantação renal. O entusiasmo e a dedicação de David Hume^[13] levam-no a realizar, em 1947, a que provavelmente foi a primeira transplantação renal *live-saving*, numa mulher, em coma, por insuficiência renal aguda pós-aborto. Um rim de cadáver foi implantado na fossa cubital e anastomosado aos vasos humerais, tendo funcionado cerca de 24 horas, o suficiente para que os rins da doente, pouco tempo depois, retomassem a diurese e esta se salvasse. Este relativo sucesso para a transplantação, mas decisivo para a doente, levou Hume^[14] a prosseguir os seus transplantes renais em doentes insuficientes renais terminais, mas modificando a técnica, pois passou a implantar o enxerto na virilha, com anastomose vascular aos vasos femurais, ligando o ureter à pele (ureterostomia cutânea). Alguns destes homotransplantes renais em doentes sem qualquer imunossupressão, funcionaram melhor do que as experiências no cão faziam prever, como foi salientado por Murray^[9], que talvez influenciado por estes êxitos esporádicos, ignorou a imunologia, e ousou

afirmar que aquele hospital dispunha das três principais condições para iniciar um programa de transplantação: experiência em doenças renais, diálise disponível e bons cirurgiões.

Parecendo querer demonstrar a veracidade das suas afirmações, Joseph Murray, em 1954, no Peter Bent Brigham Hospital^[9,15] concretizava o pensamento de Küss e realizava a primeira transplantação de um rim com sucesso, num ser humano, entre dois irmãos gémeos univitelinos, que lhe valeu o Prémio Nobel da Medicina em 1991.

Conseguira-se, assim, comprovar que a cirurgia da transplantação renal era possível e com razoável margem de segurança. O problema continuava a ser a barreira imunológica que neste transplante tinha sido ultrapassada mercê do "engano da biologia" pelo uso de dois gémeos monozigóticos. Reconhecendo a excepionalidade deste caso J. Murray^[16], afirmou *"We had not solved the problem, we had merely bypassed the problem"*.

Poder-se-á, então, dividir a transplantação no século XX em duas épocas claramente distintas: na primeira metade o *"transplante a natura"* (autotransplante) e após os anos 50, o *"transplante contra natura"* (homotransplante e heterotransplante)^[1].

O *"transplante a natura"* foi o que vários cirurgiões realizaram no animal, demonstrando, que no plano cirúrgico, a transplantação renal era tecnicamente possível e no mesmo corpo funcionava: colhia-se o órgão e ligava-se o seu pedículo vascular a outras estruturas vasculares do mesmo animal.

Verificou-se, também, que quando se transplantava noutro corpo, da mesma (homotransplante) ou de espécie diferente (heterotransplante), o rim não funcionava. Este *"transplante contra natura"* tinha na raiz do seu insucesso a identidade biológica de cada indivíduo que o impede de aceitar o que o seu sistema imunológico não reconhece, por lhe ser estranho.

A transplantação nasceu, pois, com a cirurgia mas como se veio a confirmar mais tarde, só se conseguiu impor após o domínio, ainda que elementar, da imunologia.

2 – IMUNOLOGIA DA TRANSPLANTAÇÃO

Paul Ehrlich^[7] (Prémio Nobel da Medicina em 1908), estabelece, no início do século passado, as bases científicas da imunologia, mas o primeiro a relacioná-la com o fenómeno da rejeição na transplantação foi Jensen^[6] que, em 1903 atribui a rejeição de homoenxertos a um *"processo de imunidade activa"*. Um pouco mais tarde, em 1914, Murphy^[17] afirma que os processos de rejeição são mediados por uma pequena célula de estirpe linfóide.

Todavia, é Sir Peter Medawar (P. Nobel da Medicina 1960)^[18] o primeiro a compreender a verdadeira natureza do complexo processo que se desenvolve durante a transplantação, concluindo pelo carácter imunológico da rejeição, mediada por "células imunocompetentes" que são os linfócitos.

Aos importantes trabalhos de Medawar veio juntar-se a descoberta de Jean Dausset (P. Nobel da Medicina 1980) com a colaboração de Felix Rappaport^[19,20], em 1958, do antígeno leucocitário "MAC", análogo do Complexo Maior de Histocompatibilidade (sistema HLA - *human leucocyte antigens*, antígenos leucocitários humanos).

Os extraordinários progressos alcançados por estes três cientistas abriram os caminhos ao estudo e combate das rejeições e possibilitaram a tipagem leucocitária e os testes de histocompatibilidade.

Em 1965 Paul Terasaki^[20,21], um dos pioneiros da histocompatibilidade, chamou a atenção para a importância do *cross-match* linfocitário (reação cruzada entre os linfócitos do dador e o soro do receptor), demonstrando que a sua positividade podia levar à rejeição hiperaguda, nomeadamente quando o receptor tinha anticorpos linfocitotóxicos anti-dador.

3 – DADORES CADÁVER

Mas se a imunologia e o seu desenvolvimento permitiu a compreensão do fenómeno da rejeição e possibilitou o nascimento e o progresso da terapêutica imunossupressora, a introdução do conceito de "morte cerebral" veio dar à transplantação renal, até aí limitada ao escasso número de dadores vivos, uma disponibilidade de órgãos que aí consolidou como terapêutica efectiva.

Este aspecto foi, claramente destacado por Oscar Salvatierra Jr et al^[22] ao analisarem os dados do 12º relatório do "Human Renal Transplant Registry" publicado em 1973, que confirmaram o aumento crescente dos transplantes de cadáver: em 1967, já 56% dos transplantes renais realizados foram de cadáver, para em 1973 a percentagem de transplantes de cadáver subir para 70%.

A primeira descrição do quadro clínico da morte cerebral, deveu-se aos franceses Mollaret e Goulon^[23], que em 1959, lhe chamaram *Coma Dépassé*, mas foi só em 1968 que o Ad Hoc Committee of the Harvard School of Medicine, publicou a definição do "coma irreversível" (equivalente a morte cerebral) e os respectivos critérios de diagnóstico que ficaram conhecidos como os Critérios de Harvard^[24]. Entretanto, na Bélgica em 1963, Guy Alexandre^[25] realizava as primeiras colheitas de rins de cadáver *heart-beating* e os primeiros transplantes desses rins.

4 – IMUNOSSUPRESSÃO

A imunossupressão começou por ser tentada em 1959 com os raios-x – a irradiação total do corpo^[26] – mas devido às suas complicações e à alta mortalidade foi rapidamente abandonada.

A imunossupressão química iniciou-se em 1959 com a descoberta por Schwartz e Damschek^[27], das propriedades imunossupressoras da 6-mercaptopurina. Coube a Sir Roy Calne, distinto cirurgião inglês e um dos mais ilustres pioneiros da transplantação, a utilização pela primeira vez da 6-mercaptopurina^[28], em transplantação renal no cão.

Foi a partir da 6-mercaptopurina que Calne desenvolveu o seu análogo, a azatioprina que, juntamente com J. Murray, utilizou em cães no ano seguinte^[29].

Willard Goodwin et al^[30] demonstraram em 1960 a eficácia dos corticosteróides na terapêutica da rejeição aguda, num doente transplantado renal, tratado com metotrexato e ciclofosfamida. É contudo Starzl^[31] o primeiro a praticar a associação da azatioprina com os corticosteróides como terapêutica de rotina em transplantação renal.

Merece igualmente destaque na área da imunossupressão o contributo de Woodruff e Anderson^[32], que baseados no conceito do uso de anticorpos directamente contra os linfócitos para diminuir a resposta imunitária, desenvolveram o soro antilinfocitário a partir dos linfócitos recolhidos pela drenagem do canal torácico.

Posteriormente surgiram as globulinas antilinfocitárias que juntamente com o soro antilinfocitário constituem os anticorpos policlonais^[33], e, só mais tarde, surgiram os anticorpos monoclonais (OKT3)^[34] que por serem mais específicos que os primeiros, são mais potentes e com menos efeitos secundários.

Já nos anos setenta, Jean François Borel e colaboradores^[35] investigadores da Sandoz, descobriram a ciclosporina A, cuja comercialização no início da década de 80, veio proporcionar um significativo acréscimo da sobrevivência dos enxertos^[36,37].

Na década de 90, surgiram imunossupressores mais potentes. O FK506 (Tacrolimus) do mesmo grupo da ciclosporina (inibidores da Calcineurina), o Micofenolato de Mofetil inibidor da síntese das purinas, a Rapamicina (Sirolimus) macrólido que bloqueia a activação dos linfócitos T e os novos anticorpos monoclonais anti-CD25 (receptor de IL-2) Basiliximab e Daclizumab, vieram contribuir para uma maior eficácia da terapêutica imunossupressora com reflexos positivos no resultado dos transplantes: as taxas de rejeição aguda no 1º ano desceram de 45% com a ciclosporina A, para 15%^[38].

Em resumo, podemos sem dúvida considerar que a transplantação renal se iniciou com a cirurgia, mas o

estado da arte em transplantologia foi-se consolidando, através dos anos, com significativos contributos interdisciplinares nas áreas da *imunossupressão, da histocompatibilidade e da procura e preservação de órgãos*. Todas estas extraordinárias realizações foram a consequência, e em muitos aspectos o motor, do desenvolvimento de um conjunto de ciências de que se destacam a imunologia, a medicina intensiva, a nefrologia, a anestesia e a infecção.

5 – PROBLEMAS ACTUAIS DA TRANSPLANTAÇÃO RENAL

As enormes dificuldades e as altas taxas de insucesso verificadas nos primeiros anos, não diminuíram o entusiasmo e a entrega de muitos destes pioneiros, justamente considerados heróis, que continuaram a sua luta, possibilitando o triunfo das transplantações, sem dúvida, graças a muitas e variadas razões, mas acima de tudo porque, como salientou Linhares Furtado [30]: *“a transplantação, na espécie humana, concretizou-se em resposta ao inultrapassável instinto de sobrevivência e à infinita inquietação intelectual do homem”*.

Mas este triunfo e todo o extraordinário esforço que lhe está subjacente, teve um destinatário - o doente, pelo qual tudo deve ser feito para melhorar a sua condição de sofrimento e se possível curá-lo, ajudando-o a ultrapassar a fragilidade do seu estado, tão bem retratado na magistral descrição de Miguel Torga [40] após ter passado por essa experiência: *“O indivíduo sente-se apenas um manequim dorido que mãos estranhas ou familiares manobram com a doçura de uma paciência exausta. Um manequim que geme, que abre e fecha os olhos, que toca campainhas, mas que tem a sua realidade fisiológica longe de si, reduzida a gráficos e tabelas. De um ser afirmativo e facetado resta uma passividade amorfa, almofada entre almofadas, onde espetam agulhas ritualmente. E, embora, pareça estranho, o que nestas ocasiões mais se deseja não é melhorar. É simplesmente, ascender de ferrapo humano a pessoa”*.

Em consequência de todo este esforço, o número de transplantes renais em todo o mundo já ultrapassa 500.000, realizando-se actualmente cerca de 27.500 transplantes por ano [41]. Números absolutamente inimagináveis alguns anos atrás, como ainda recentemente (XIX Congresso Internacional da Sociedade de Transplantação, Miami 2002) Joseph Murray [42] sublinhou *“If anyone had asked me 50 years ago whether transplantation would become a common world wide procedure, I would have said that was impossible.”*

Mas, apesar da experiência acumulada e dos cons-

tantes progressos conseguidos, a transplantação renal continua a ser uma área de intervenção com inúmeros problemas em aberto e em que o êxito não está plenamente assegurado, como é comprovado pela taxa de falência do enxerto, que mesmo nas melhores séries varia entre 10% a 15% no 1º ano, podendo atingir valores entre 25% e 30% aos 5 anos [43,44,45,46,47,48].

Ao mesmo tempo os resultados a longo-prazo são algo decepcionantes. Como salientou A. Monaco [49] *“After the first year, half of the surviving cadaver grafts fail in 8 years and this rate has not changed substantially in 20 years”*. Na figura 1 [50], que inclui resultados da transplantação renal de cadáver nos Estados Unidos, podemos observar que apesar da sobrevivência de doente e de enxerto no 1º ano atingir os 90%, a vida média do enxerto não ultrapassa os 12 anos (Figura 1).

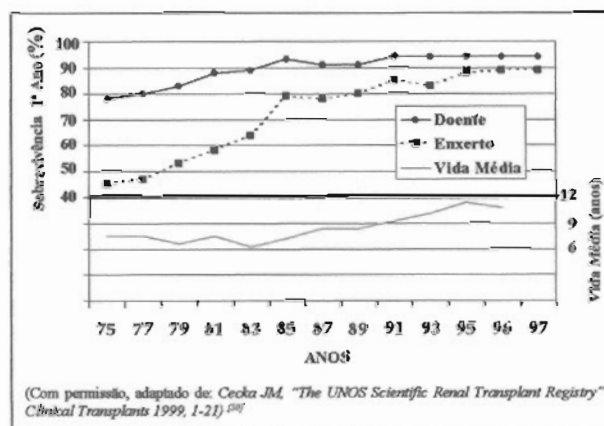


Figura 1. Sobrevivência de enxerto e de doente no 1º ano e vida média do enxerto segundo os Registos da UCLA (Universidade da Califórnia Los Angeles) e da UNOS (United Network for Organ Sharing).

No tocante aos problemas em aberto há três grandes questões que permanecem sem solução satisfatória: a *carência de órgãos, a rejeição e a infecção*.

A primeira é exclusiva da transplantação que introduziu, na habitual relação médico-doente, um terceiro factor, não presente em nenhum outro campo da actividade médica: o *dador*. Ainda sem alternativa ao dador-homem, a "oferta" de órgãos depende do grau cívico e da solidariedade das sociedades que, estimuladas pelas campanhas de sensibilização, vão dando respostas positivas, mas insuficientes, face a uma procura crescente.

A *rejeição (aguda e crónica)*, que continua a ser uma das principais causas de perda de enxerto, é responsável por uma elevada percentagem de morbilidade e de mortalidade. Apesar dos progressos da investigação, os meios de que dispomos só nos permitem controlá-la parcialmente e algumas vezes com custos pesados para

os doentes, como é o caso do acréscimo das infecções por vírus e bactérias oportunistas, que a imunossupressão, cada vez mais potente, favorece.

A transplantação de órgãos, em geral, e a transplantação renal em particular, geraram elevadas expectativas, bem patentes no cada vez maior número de doentes, que procuram nesta terapêutica, a solução para os seus problemas.

A melhoria (ou optimização) dos resultados em transplantação passa não só pela resolução dos problemas enunciados em que a investigação científica é capital, mas também pelo estudo e investigação clínica, em qualquer das suas formas, retrospectiva e prospectiva. Neste domínio assume particular relevância a análise dos múltiplos factores condicionantes da transplantação, dos quais se destaca o "efeito centro" [51,52,53,54]. Gjertson [54] ao analisar o registo da UNOS (United Network for Organ Sharing) no período compreendido entre 1988 e 1991, que incluiu 35.625 transplantes renais realizados em 223 centros norte-americanos, considerou como principal factor de prognóstico o centro de transplantação sublinhando: «The finding that center variation was the dominant factor influencing renal graft function is further illustrated in Figure 1 which plots the adjusted graft survival for all 223 centers as a function of their "size" based on the number of transplants entering an epoch.»

Terasaki et al [55] sublinham a importância da experiência da Instituição ou Centro Hospitalar em transplantação, isto é "o efeito centro", ao mostrarem que a sobrevivência do enxerto ao ano pode variar de 58-96% e a vida média de enxerto de 3-26 anos nos transplantes primários de cadáver, embora estes dois valores não sejam correlacionáveis. Há centros de transplantação com excelente taxa de sobrevivência do enxerto ao ano e com uma pobre sobrevivência a longo prazo e vice-versa, o que significa que os factores responsáveis por uma boa sobrevivência ao fim do 1º ano não são necessariamente os mesmos com influência na sobrevivência a longo prazo. Os mesmos autores [420] mostraram que, mesmo quando a incidência de RA foi idêntica nos centros excelentes, em termos de experiência e de meios técnicos, e nos menos apetrechados, a sobrevivência foi mais alta nos primeiros, sugerindo que a maneira como a rejeição foi tratada determinou a diferença.

A UKTSSA (United Kingdom Transplant Support Service Authority) [56] analisou os transplantes de rim de cadáver realizados em 31 centros do Reino Unido em dois períodos diferentes, em ambos já sob terapêutica com ciclosporina A. Entre esses centros a variação dos resultados na mesma época foi surpreendente: no período de 1981 a 1986 verificaram-se diferenças de sobrevivências ao ano, entre 68%-94% para o doente e 57%-85% para o

enxerto; entre 1987 e 1991, verificou-se que a sobrevivência do doente ao ano variou entre 79%-96% e a sobrevivência de enxerto entre 75%-95%. A análise destes valores mostra que o "efeito centro" está, actualmente, na origem de uma variação de cerca de 30% nas sobrevivências, assumindo-se, talvez, como o mais importante factor influenciador da sobrevivência do enxerto [54,58]. Estes resultados apontam para a existência de factores condicionantes, também eles aplicáveis ao nosso meio:

- Locais (de âmbito genérico): geográficos, sociais, culturais.
- Hospitalares: técnicos, materiais, meios de diagnóstico, recursos humanos.
- Organizacionais: Gabinetes de Coordenação
- Relativos aos profissionais de saúde: preparação, motivação, empenhamento, profissionalismo. Na equipa de transplantação renal assume particular importância a preparação técnico-científica e a experiência do cirurgião e do médico (nefrologista, internista).
- Relativos à selecção de dadores e de receptores: a aceitação de dadores e de receptores de alto risco tem influência directa nos resultados. Uma melhor selecção de ambos proporcionará melhores resultados, ainda que diminua o número de transplantes realizados.

Se analisados isoladamente, poder-se-á dizer que, este conjunto de factores influencia todo o acto médico. No entanto a transplantação possui especificidades próprias que conferem uma relevância particular a todos estes aspectos. Salientamos em primeiro lugar o facto de, no contexto da transplantação renal, interagirem um dador, um enxerto e um receptor, criando uma complexa teia de situações das quais poderemos relevar: no tocante ao dador, os problemas relacionados com o suporte hemodinâmico (equilíbrio hidroelectrolítico, pressão arterial, diurese), a função renal e a técnica de colheita; relativamente ao enxerto, as questões da anatomia, da preservação, do tempo de isquémia e da síndrome de isquémia-reperusão; e, por fim, a problemática do receptor com a selecção do melhor par dador/receptor, a técnica cirúrgica, os cuidados pós-cirurgia, a terapêutica imunossupressora e o seguimento pós-transplante. Estes problemas deverão ser progressivamente ultrapassados à medida que adquirimos experiência, melhoramos a nossa organização e rotinamos os nossos colaboradores.

Não temos dúvidas que, num futuro próximo, o progresso em novos domínios da investigação dará uma resposta a todas as interrogações que hoje se colocam à transplantação, tal como já sucedeu com a maioria das que lhe surgiram no último meio século.

Até lá ficam algumas questões. Poderá a *xenotransplantação* vir a ser a solução para a falta de órgãos? Conseguirá a *imunotolerância* diminuir ou mesmo dispensar os imunossuppressores? Será algum dia possível e legítimo obter órgãos para transplante por meio da *clonagem*?

Não nos surpreenderemos se as respostas a estas e outras questões forem rapidamente alcançadas, porque a "saga" da Transplantação não conhece limites nem barreiras, como Linhares Furtado^[57] exemplarmente retratou: "Esforço maravilhoso, provavelmente só com paralelo nas epopeias das explorações marítimas e na conquista do espaço. Mas mais admirável ainda, porque não teve restrições de feição chauvinista, nem foi secreto, nem impulsionado ou subsidiado por razões de Estado, nem por factores económicos, mas outrossim, foi movido por uma entusiástica e tão sacrificante quão gratificante vontade de conhecimento e de solidariedade humana. Retomava-se assim, ou pelo menos imitava-se o sonho ou o milagre de Cosme e Damião."

A transplantação, certamente por "influência" dos médicos Santos, Cosme e Damião, proporciona aos que a ela se dedicam uma certa atmosfera de "quase-milagre", ao "devolver à vida" tantos que nela já não acreditavam. Imbuídos deste espírito, a mensagem de Monaco^[58] implícita no "Presente da Transplantação", surge-nos na sua tripla dimensão, de dádiva, de entrega e de felicidade: "para o dador a oportunidade de dar um presente de vida a alguém; para o cirurgião o presente que lhe permite ajudar alguém; para o receptor é um presente que o salva da doença e da morte".

Esta mensagem de Anthony Monaco atingiu o seu mais alto significado no caso do transplante realizado pelo cirurgião alemão Walter Land^[59]: "In July 1996, Professor Hoyer, a transplant surgeon in Lübeck, Germany, feeling sympathetic to the plight of many transplant patients waiting for cadaveric organs, decided to donate one of his kidneys to a patient quite unknown to him at the University of Munich Transplant Center. The operation was carried out with great success by Dr. Walter Land, and the recipient of the kidney has been enjoying normal life ever since. Professor Hoyer, feeling proud of his humanitarian deed, has tried to encourage other people to do the same".

Este altruísmo e o espírito de dádiva e entrega, que não raras vezes invadem os elementos das equipas transplantadoras, talvez encontre a sua explicação no que Thomas Starzl, na sua autobiografia "The Puzzle People"^[31] considera justificar o título: "During those years, the patients were not the only puzzle people who were being forged. The surgeons and physicians also changed – not so rapidly, because their own lives were not at stake, but inexorably, because the lives of others were in their hands. Some were corroded or destroyed by the experience, some

were sublimated, and none remained the same".

Apesar de tudo a transplantação continua a ser uma solução paliativa, o que motiva a investigação na contínua busca de a tornar numa terapêutica curativa. Contudo e em definitivo seria desejável que a transplantação ocupasse o seu lugar na História, não como terapêutica incompleta ou completa mas como terapêutica desnecessária:

"... an adventure which continues today with the hope as a result of progress in the years to come, that the transplanted patient will no longer be "depressed" and that the diseases leading to transplantation will eventually be conquered » René Küss^[61].

BIBLIOGRAFIA

1. Küss R, Bourget P. An Illustrated History of Organ Transplantation. The Great Adventure of The Century. Laboratoires Sandoz, Rueil-Malmaison, France. 1992.
2. Abouna GM. The Humanitarian aspects of organ transplantation. *Transpl Int* 2001; 14: 117-123.
3. Kahan B. Cosmos and Damian in the 20th Century. *N Eng J Med* 1981; 305: 280.
4. Kreisler JM. Inmunologia del transplante renal. Em: Insuficiencia Renal Crónica. Llach F, Valderrabano F. 2ª Edición. Ediciones Norma. Madrid. 1997; 1397-1426.
5. Küss R. Human Renal Transplantation Memories, 1951 to 1981. History of Transplantation. Thirty-Five Recollections. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. 1991; 37-59.
6. Starzl TE, Demetris AJ. History of Renal Transplantation. Renal Transplantation. Shapiro R, Simmons RL, Starzl TE (eds). Appleton & Lange, Stamford. 1997; 25-42.
7. Margotta R. A Época Moderna. História Ilustrada da Medicina. Margotta R. Edited by Paul Lewis MB, MRCP. Institute of Neurology, London. 1996.
8. Hamilton D. Kidney Transplantation: A History. Kidney Transplantation. Principles and Practice. Morris PJ (ed.). 5th Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1994; 1-8.
9. Murray JE. Nobel Prize Lecture: The First Successful Transplant in Man. History of Transplantation. Thirty-Five Recollections. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. 1991; 121-143.
10. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Médicale* 1902; 98: 859.
11. Voronoy YY. Sobre bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñon cadaverico como metodo de tratamiento de la anuria. *Siglo Medico* 1937; 97: 296-297.
12. Hamburger J. Memoires of old times. Em: History of Transplantation. Thirty-Five Recollections. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. 1991; 61-72.
13. Moore FD. Give and take: The development of tissue transplantation. W. B. Saunders, Philadelphia, 1964; p. 1.
14. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; 34: 327-382.

15. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160, 277-282.
16. Murray JE. Reminiscences for the "50-year retrospective" of transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 34.
17. Murphy JB. Heteroplastic tissue grafting affected through roentgen ray lymphoid destruction. *JAMA* 1914; 62, 1459.
18. Brent L, Billingham R, Mitchison A, Thomas L, Pyke D. Sir Peter B. Medawar 1915 - 1987. Em: *History of Transplantation. Thirty-Five Recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. 1991; 1-18.
19. Rapaport FT. 1996 Medawar Prize Citation for Professor Jean Dausset. *Transplant Proc* 1997; 29: 31.
20. Terasaki PI. Histocompatibility. Em: *History of Transplantation. Thirty-Five Recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. 1991; 511-538.
21. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969; 280: 735-739.
22. Salvatierra Jr O, Olcott C, Cochrum KC, Amend Jr WJ, Feduska NJ. Procurement of Cadaver Kidneys. *Urol Clin N. A* 1976; 3: 457-474.
23. Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir). *Rev. Neurol.* 1959; 101: 3.
24. Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School. A definition of irreversible coma. *JAMA* 1968; 205: 337.
25. Alexandre GP. From the Early Days of Human Kidney Allotransplantation to Prospective Xenotransplantation Em: *History of Transplantation. Thirty-Five Recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory. Los Angeles. 1991; 337-348.
26. Murray JE, Merrill JP, Damim GJ. Study of transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960; 48, 272-284.
27. Schwartz R, Dameshek W. The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions. *J Clin Invest* 1960; 39: 952-958.
- 28] Calne RY. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960; 1: 417-418.
- 29] Calne RY, Alexandre GP, Murray JE. The development of immunosuppressive therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1962; 99: 743.
- 30] Goodwin WE, Kaufmann JJ, Mims MM, Turner RD, Glasscock R, Goldman R, et al. Human renal transplantation. I. Clinical experiences with six cases of renal homotransplants. *J Urol* 1963; 89: 13-24.
- 31] Starzl TE. The Puzzle People. *Memoirs of a Transplant Surgeon*. University of Pittsburgh Press. Pittsburgh, 1992.
- 32] Woodruff MFA, Anderson NA. Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocyte serum on the survival of skin homograft in rat. *Nature* 1963; 200: 702.
- 33] Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 385.
- 34] Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, Goldstein G, Delmonico FL, Laquaglia MP, et al. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 1981; 32: 535-539.
- 35] Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *AgentsActions* 1976; 6: 468-475.
- 36] Berardinelli L, Vegeto A. Twenty-five years of transplant experience at Policlinico University Hospital of Milan. *Clinical Transplants* 1994, Terasaki e Cecka (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1995; 243-253.
- 37] Calne RY, White DJG, Mac Master P, Evans DB, Thiru S, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in patients receiving allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323-1327.
- 38] Neylan J. Clinical trials design: Are the endpoints adequate? First Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation. Chicago. May 2000.
39. Furtado AL. *Transplantações. Avanços, Ética e Lei*. Edição do Autor. Coimbra 1997.
40. Guimarães S. A Faculdade de Medicina e a Cidade. *Arquivos de Medicina* 2002; 16(Supl. 4): 7-9.
41. Cecka JM, Terasaki PI. Worldwide Transplant Center Directory Kidney Transplants. *Clinical Transplants* 2000, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001; 555-595.
42. Murray JE. Acceptance speech by Joseph E. Murray. *Transplantation* 2003; 75: 1106-1107.
43. Chalem Y, Dunbavand A, Cohen S, Jacquelin C, Hiesse C, Tuppin P. Kidney transplantation in France. *Clinical Transplants* 2000, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001; 361-362.
44. Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): A comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant* 1999; 13: 209-220.
45. Moss A, Najarian JS, Sutherland D, Payne W, Gruessner R, Humar A, et al. 5,000 kidney transplants - A single-center experience. *Clinical Transplants* 2000, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001; 159-171.
46. Russ GR. Renal transplantation in Australia and New Zealand 1963 to 1999. *Clinical Transplants* 2000, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001; 346-348.
47. The EBPG Expert Group on Renal Transplantation. SECTION III. The transplant recipient from initial transplant hospitalization to 1 year post-transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 7): 52-85.
48. Weber M, Demartines N, Ambühl P, Kadry Z, Clavien P. Kidney transplantation in Switzerland. *Clinical Transplants* 2000, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001; 398-399.
49. Monaco A. Review of transplantation - 1998. *Clinical Transplants* 1998, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1999; 349-397.
50. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clinical Transplants* 1999, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2000; 1-21.
51. Cho YW, Cecka JM. Organ procurement organization and transplant center effects on cadaver renal transplant outcomes. *Clinical Transplants* 1996, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1997; 427-441.
52. Cho YW, Cecka JM. Center effect in the UNOS Renal Transplant Registry. *Clinical Transplants* 1992, Terasaki e Cecka (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1993; 333-346.
53. Evans RW, Manninen DL, Dong F. The Center Effect in Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1315-1317.
54. Gjertson DW. Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry: a 1994 update. *Clinical Transplants* 1994, Terasaki e Cecka (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1995; 519-539.
55. Terasaki PI, Cecka JM, Cho Y, Cicciarelli J, Cohn M, Gjertson D, et al. Overview. *Clinical Transplants* 1990, Terasaki (ed) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1991; 585-601.
56. UKTSSA. Renal Transplant Audit. UKTSSA, Bristol 1993.
57. Furtado AJ. Problemática das grandes transplantações cirúrgicas na sociedade actual e no futuro próximo. Conferência.
58. Monaco AP. Problems in transplantation - ethics, education and expansion. *Transplantation* 1987; 43: 1-4.