

# Transplante cardíaco e cardiopulmonar: 100 anos de história e 40 de existência

*Cardiopulmonary and Heart transplantation: 100 years of history and 40 years of existence*

Paulo RODRIGUES DA SILVA<sup>1</sup>

RBCCV 44205-967

**Descritores:** Transplante de coração. Transplante de coração-pulmão. Imunossupressão. História da medicina.

**Descriptors:** Heart transplantation. Heart-lung transplantation. Immunosuppression. History of medicine.

No mês de dezembro de 2007, comemoramos o quadragésimo aniversário do primeiro transplante cardíaco homólogo ortotópico em humanos realizado com sucesso em 3 de dezembro de 1967, no Hospital Groote Schuur, na Cidade do Cabo, na África do Sul, pelo cirurgião cardiovascular Dr. Christiaan Neethling Barnard.

Há pouco mais de cem anos (1905), iniciaram-se os primeiros trabalhos cirúrgicos experimentais de transplante de tecidos e de órgãos como o coração, realizados por um cirurgião nascido em Lyon, na França, Dr. Alexis Carrel, que depois se fixou nos Estados Unidos da América do Norte, no Rockefeller Institute e no John's Hopkins, onde realizou a maioria de seus trabalhos experimentais.

Por esse seu trabalho, em 1912, o Dr. Alexis Carrel recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina. Foi o primeiro Prêmio Nobel recebido por um cientista vindo de um Laboratório Experimental.

Foram inúmeros os trabalhos que precederam e sucederam ao transplante cardíaco ortotópico em "*anima nobile*". Esse transplante, ao ser realizado, deu enorme impulso ao estudo das reações de rejeição tissular, seu diagnóstico precoce e tratamento preventivo e curativo.

Foram inúmeros, também, os progressos tecnocirúrgicos com relação ao chamado transplante cardíaco heterotópico (particularmente coração em paralelo) e o transplante simultâneo de coração e dos dois pulmões.

Essa é, sem dúvida, uma história científica emocionante. O mais objetivamente possível, vamos tentar contá-la.

## HISTÓRICO

Em 1905, Carrel e Guthrie foram os primeiros a realizar transplante de vasos do sistema circulatório e, subsequentemente, de diversos órgãos [1]. Seus trabalhos de pesquisa cirúrgica experimental foram evoluindo rapidamente e, já em 1907, o mesmo Alexis Carrel apresentou técnicas de transplante de coração [2]. Sua descrição sobre a maior sobrevida do autotransplante com relação ao homotransplante foi o motivo principal de seu Prêmio Nobel de 1912. Foi o primeiro Prêmio Nobel dado a um trabalho de pesquisa médica realizado nos Estados Unidos da América do Norte.

Em 1933, Mann et al. [3], trabalhando na Mayo Clinic e na Georgetown University, em transplante cardíaco

1. Professor Titular de Cirurgia Cardíaca e Vascular do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Professor Docente-Livre de Cirurgia Cardíaca e Vascular da UFRJ e da Uni-Rio.

heterotópico no pescoço de cães, demonstraram que o problema da execução não era de caráter técnico cirúrgico. Foram os primeiros a observar um fenômeno de rejeição do enxerto. Chamou a atenção que, histologicamente, o coração transplantado para o pescoço demonstrava infiltração nas suas paredes por linfócitos e polimorfonucleares.

Entre 1918 a 1920, Dederrer [4,5] demonstrou em casos de transplantes de rins, que não existe nenhum problema tipo rejeicional quando foram realizados entre gêmeos univitelinos (gêmeos idênticos).

Em 1948, Sinitsyn [6] foi o primeiro a descrever um modelo de transplante cardíaco heterotópico funcional.

Retrocedendo temporalmente em tempos históricos, em meados de 1940, Demikhov, na União Soviética, realizou pioneiramente no mundo e, em cães, transplantes heterotópicos seguidos de ortotópicos de coração e coração-pulmões. Realizou uma técnica simplíssima, antes do advento da circulação extracorpórea (CEC) e das técnicas de hipotermia. A simplicidade técnica foi essencial para o sucesso nos seus experimentos. O coração transplantado chegou a pulsar por 32 dias após o implante, sem qualquer problema, segundo o autor. Demikhov, infelizmente, acreditou que as falhas dos transplantes foram por razões técnicas, não se referindo a qualquer reação imunológica no enxerto. No seu 15º experimento de transplante de coração e pulmões, o animal (cão) foi removido vivo da mesa operatória. Reassumiu a respiração com uma frequência respiratória de sete movimentos profundos por minuto (tempo inspiratório longo). O padrão respiratório era mantido pelo movimento da musculatura abdominal e da região cervical, mantendo-se o animal com a sua boca aberta. Essas modificações do padrão respiratório foram identificadas como “estado de denervação completa cardiopulmonar dos cães”. Suas experimentações demonstraram, no entanto, que do ponto de vista técnico, essas operações de transplante de coração ou de coração-pulmões eram exequíveis. A sobrevida maior de transplante coração-pulmões foi de seis dias em um cão denominado, e conhecido mundialmente, como “Dog Damka”. Os trabalhos de Demikhov só chegaram ao conhecimento da medicina ocidental em 1962 [7].

Em 1951, Marcus et al. [8], da Chicago Medical School, passaram a se concentrar em técnicas de preservação do órgão a ser transplantado.

Com o advento da CEC, tudo estava preparado para se começar a pesquisa de transplante do coração em posição ortotópica.

Em 1958, Golberg et al. [9] tentaram uma técnica cirúrgica para transplante cardíaco ortotópico, com a qual preservavam pela primeira vez um “cuff” (uma “meia lua” da parede posterior) do átrio esquerdo, eliminando a necessidade de anastomose individualizada nas veias pulmonares.

A preservação do “cuff” bi-atrial (direito e esquerdo)

foi desenvolvida posteriormente entre 1959/1960, por Lower e Shumway [10], e usada tempos mais tarde por Barnard, em 1967.

Ressalte-se que o primeiro caso publicado de transplante de coração em humanos (sem sucesso) foi feito em 1964, por Hardy et al. [11], quando transplantaram o coração de um chimpanzé para um paciente humano. O coração do chimpanzé pulsou, mas devido ao menor volume do coração do macaco, o paciente foi a óbito por falência cardíaca.

É interessante aqui se relatar que, em 1966, uma cirurgia tipo “imagem de espelho” da cirurgia realizada por Hardy foi feita no Medical College de Virginia por Lower, uma verdadeira cirurgia inusitada. Um coração de cadáver humano foi retirado, reativado e implantado com sucesso num macaco tipo “baboon” (babuíno), sabidamente macaco originário da África e de menor tamanho. O maior coração do doador impediu que o tórax do “baboon” fosse fechado. No entanto, o suporte circulatório foi mantido por várias horas até que a experimentação fosse eletivamente suspensa. Esse fato nunca foi relatado na literatura médica, no entanto, confirma que o coração humano pode ser parado, ressuscitado e transplantado com sucesso em mamíferos de outras espécies.

Em 1959, Cass e Brock [12], trabalhando no Guy Hospital de Londres, apresentaram experimentalmente em cães seis casos de autotransplante para testar as reações do coração denervado, e sem qualquer reação imunológica. No seu sexto caso, fizeram o transplante cardíaco ortotópico, utilizando-se do “cuff” do átrio direito e do “cuff” do átrio esquerdo para a anastomose ortotópica no implante do coração. Isso ocorreu no mesmo ano e quase que simultaneamente com o início das experimentações de Lower e Shumway acima referido.

Em 1959, Guertzenstein E e Rodrigues da Silva P, na Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, atual Uni-Rio, na Disciplina do Professor Dr. Sá Fortes Pinheiro, realizaram trabalho experimental de transplante cardíaco em cães, trabalho este pioneiro no Brasil, com o título “Transplante cardíaco homólogo em cão”, com transplantes ortotópicos intratorácicos e heterotópicos na região cervical dos cães. Os que em 1958 e 1959 acompanhavam os trabalhos de pesquisa e experimentação de transplantes cardíacos ortotópicos sabem que já existiam questionamentos entre as vantagens do transplante com suturas a nível atrial esquerdo, sobre a sutura dos vasos pulmonares separadamente. Do mesmo modo, com relação ao átrio direito, sem a necessidade de utilização de suturas das veias cavas individualizadas. Não havia dúvida de que as anastomoses a nível atrial eram tecnicamente mais fáceis e, portanto, diminuiriam o tempo total de execução dos transplantes ortotópicos. Os cirurgiões acima referidos realizaram 11 experimentos com cães. No que concerne ao

transplante ortotópico, os mesmos autores já preconizavam em 1959 a anastomose bicaval, por diversos motivos funcionais a longo prazo, com base em raciocínios teóricos na ocasião quando da anastomose da porção direita do coração, como é a técnica preferida atualmente. Os tempos técnicos, tanto dos transplantes no pescoço como dos transplantes ortotópicos com anastomose bicaval, estão todos apresentados no referido trabalho.

Como se sabe, os cirurgiões atuais preconizam a plicatura do anel da valva tricúspide, quando vão realizar a técnica da anastomose bi-atrial, a fim de evitar ou minimizar a insuficiência tricúspide com regurgitação através dessa valva e aumento da aurícula direita como ocorre em transplantados no pós-operatório cardíaco de longa duração.

Este trabalho de Guertzenstein e Rodrigues da Silva foi apresentado pelos dois cirurgiões cardiovasculares em 23 de novembro de 1959, na sede do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC), no Rio de Janeiro, sendo publicado a seguir pelo mesmo CBC, em sua Revista Brasileira de Cirurgia como “Artigo Original”, volume 39, nº 1 de janeiro de 1960 [13].

Em 1960, Lower e Shumway publicaram um trabalho experimental marcante, já mencionado anteriormente [10], no que concerne a transplante cardíaco ortotópico. Esses dois autores, pioneiros em diversos trabalhos de transplante cardíaco experimental, publicaram a sua técnica de transplante cardíaco ortotópico utilizando-se da anastomose bi-atrial em oito cães. Dos oito cães, cinco dos cães receptores do transplante sobreviveram por seis a vinte e um dias, comendo e exercitando-se normalmente no pós-operatório. Essa foi a primeira descrição no mundo de uma técnica, rotineiramente bem sucedida, para transplante cardíaco ortotópico em mamíferos, no qual o receptor retomou a sua atividade normal, com o seu suporte circulatório inteiramente mantido por um coração transplantado. Interessante, é que não foi dada nenhuma medicação imunossupressora para esses animais e o óbito dos mesmos foi em consequência de um quadro de falência miocárdica, que rapidamente se instalou, quadro este associado a infiltração maciça dos mesmos por células redondas (histologicamente) associada à hemorragia intersticial.

Essa experimentação deixou, na ocasião, a sugestão de que se o mecanismo imunológico do hospedeiro fosse controlado com medicação, e deste modo não se deteriorassem os corações transplantados, todos os animais viveriam com a adequada função cardiocirculatória durante o período normal de vida desses animais.

Sem dúvida, foi ainda muito significativo o trabalho de Lower et al. [14], publicado em 1965, descrevendo o uso do eletrocardiograma (ECG) de superfície como um indicador do fenômeno de rejeição. Durante o período de rejeição, o

ECG demonstrava uma queda definitiva de voltagem. A administração da azatioprina e metilprednisolona restaurava o padrão do ECG para o normal. Com esta técnica, obtiveram a sobrevida por 250 dias de cães adultos com transplante de corações.

Já em 1964, Shumway e Lower [15] declararam, com base em seu imenso trabalho experimental: “Bastante já tinha sido conseguido tecnicamente, e que de fato somente a barreira imunológica se mantém como obstáculo para se entrar numa nova era radical de tratamento das doenças cardíacas graves”.

Em 3 de dezembro de 1967, o cirurgião cardiovascular Dr. Christiaan Neethling Barnard, treinado em Cirurgia Geral por Owen H. Wangsteen, na University of Minesota, e em Cirurgia Cardiorácica com C. Walton Lillehei, realizou com sucesso no Groote Schuur Hospital, na Cidade do Cabo, na África do Sul, o primeiro transplante cardíaco homólogo ortotópico no mundo, em um paciente com falência ventricular esquerda [16].

O Dr. Barnard implantou no seu paciente, o Senhor Washansky, o coração de um jovem rapaz descerebrado. O paciente transplantado saiu da sala de operações (SO) vivo, porém com bloqueio atrioventricular controlado por um marca-passo. O coração transplantado teve apenas 14 minutos de isquemia durante o procedimento, tendo o paciente ficado por 117 minutos em perfusão extracorpórea. O primeiro transplantado sucumbiu 17 dias após o transplante cardíaco devido a pneumonia, secundária a pseudomonas.

No pós-operatório, considerando-se o que existia na ocasião, recebeu imunossuppressores, como a azatioprina associada a injeções de esteróide, e algumas seções de radiação do coração transplantado, a cada modificação eletrocardiográfica compatível com rejeição do transplante.

A despeito da resistência feita por alguns autores e cirurgiões (particularmente norte-americanos), por não ter sido o pioneiro Normann Shumway o autor do primeiro transplante homólogo em humanos, Christiaan Neethling Barnard deu, ainda, inúmeras outras contribuições científicas neste setor, como identificaremos a seguir.

Já no seu segundo transplante, realizado em 1968, o Dr. Christian Barnard (como nós nos referimos ao mesmo) fez uma pequena e definitiva modificação na forma de incisar a parede posterior do átrio direito do coração a ser transplantado, forma esta como se usa até hoje, e deste modo evitando definitivamente o aparecimento do bloqueio atrioventricular, como ocorreu no seu primeiro caso.

Ao invés de vir com esta incisão da veia cava inferior no sentido cefálico em direção à veia cava superior (como fez no seu primeiro caso), passou a orientar esta incisão da veia cava inferior em direção oblíqua à base da aurícula direita e, deste modo, evitando qualquer chance de bloqueio atrioventricular no pós-operatório.

Três dias após o transplante bem sucedido de Barnard, Kantrowitz et al. [17], no Brooklin, em Nova York, transplantou o coração de um recém-nascido anencefálico para um paciente, também recém-nascido, com doença de Ebstein, usando a hipotermia profunda. A idéia era aproveitar-se do fato de que um recém-nato não tem o sistema imunológico suficientemente desenvolvido, e como tal, existiriam menores chances do paciente ter rejeição ao órgão transplantado. Por razões consideradas na ocasião de origem metabólicas, o coração transplantado só pulsou adequadamente por seis horas e meia.

Em 26 de março de 1968, o Professor E. J. Zerbini, de forma pioneira no Brasil e na América do Sul, realizou em humano, em São Paulo, o primeiro transplante cardíaco homólogo ortotópico com sucesso. Delmont Bittencourt foi o cirurgião que retirou o coração do doador. Participaram, também, desta memorável cirurgia para nós, os cirurgiões cardíacos brasileiros Geraldo Verginelli, Miguel Barbero Marcial, Sérgio Almeida Oliveira e Euclides Marques [18].

Importante ressaltarmos ter sido E. J. Zerbini quem primeiro realizou a tentativa de transplante cardíaco em pacientes com miocardiopatia chagásica.

Outras contribuições de cirurgiões cardíacos brasileiros foram importantes:

- 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;
- Carlos Figueroa – Primeiro transplante cardíaco em paciente do sexo feminino, no Brasil;
- Bayard Gontijo F<sup>o</sup> 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;
- José Teles de Mendonça – Do grupo Norte/Nordeste, com nova abordagem doador/receptor. Projeto este original iniciado em março de 1986, em Aracajú, com José Wanderley Neto, Marcos Ramos e Ricardo de Carvalho Lima;
- 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;
- Noedir Stolf – Com o emprego dos transplantes heterotópicos;
- José Pedro da Silva – Pioneiro no Brasil do transplante cardiopulmonar (em bloco) e de coração e pulmão com sucesso;
- José Pedro da Silva – Implante, com sucesso, de coração em paralelo no tórax;
- Luiz Carlos Bento de Souza – Contribuição expressiva no desenvolvimento nacional do transplante cardiopulmonar em bloco;
- Miguel Barbero Marcial – Com transplante cardíaco em neonato com cardiopatia congênita complexa (criança com 20 dias de vida);
- Adib D. Jatene e Luiz Felipe Moreira – Destacaram-se com a aplicação da técnica de Cardiomioplastia (Carpentier). Com contribuição ao diagnóstico laboratorial não invasivo, de “flap” muscular não funcionando, após a realização da cardiomioplastia com músculo grande dorsal;
- 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;
- Randas Batista – “Autotransplante” para átrio gigante e tratamento da fibrilação atrial;
- Em termos de coração mecânico e circulação mecânica assistida, devemos ressaltar os trabalhos experimentais de Adib D. Jatene desde 1970, Kenji Nakiri, no InCor, e Domingo M. Braile, em São José do Rio Preto, este com “ventrículo” mecânico de pericárdio bovino [18];
- Randas Batista, com sua contribuição pioneira no mundo, e de alta visão em termos de futuro técnico, realizou e publicou a ressecção parcial do ventrículo esquerdo falente no sentido de tratar a falência ventricular esquerda com dilatação cavitária. Desse modo, além de controlar a insuficiência ventricular esquerda, diminui o número de pacientes cardiopatas graves com necessidade de transplante cardíaco [19].

Em 1974, ainda Christian Barnard e Losman (este um holandês de nascimento, ou seja, do mesmo país dos avós do Barnard) apresentaram e realizaram, pela primeira vez no mundo, um implante heterotópico de coração homólogo torácico, “em paralelo” ao coração falente de um paciente, sendo este coração mantido “*in situs*”, ainda no Groote Schuur Hospital, na cidade do Cabo [20].

Essa cirurgia pioneira mundial foi realizada no sentido de fazer uma assistência ao ventrículo esquerdo do paciente. Operaram inicialmente dois pacientes com esta técnica, e um deles viveu por quatro meses, falecendo por embolia pulmonar. O outro paciente operado com esta mesma técnica, com dois corações torácicos, sendo um em paralelo, viveu muito bem por oito anos. Ainda em 1974, Barnard iniciou em humanos a técnica de assistência biventricular com implante de coração em paralelo. Demonstrou que esta era a técnica ideal para pacientes com falência ventricular esquerda, associada à hiper-resistência arteriolar pulmonar (maior que 6 unidades Woods), quando o transplante ortotópico simples é, em princípio, contra-indicado.

Desta data em diante, este passou a ser o único método

de transplante cardíaco no Serviço do Dr. Barnard [21].

A maior série de transplante cardíaco em paralelo, fora da Cidade do Cabo, ocorreu no Harefield Hospital, na Inglaterra, realizado por Yacoub et al. [22].

Yacoub et al. [22] relatam melhores resultados com transplantes em paralelo do que com o obtido com transplante clássico ortotópico. Esta é uma operação tecnicamente mais complicada, e o seu bom resultado está diretamente relacionado com a qualidade da técnica cirúrgica empregada.

Barnard demonstra que com o implante heterotópico do coração em paralelo, quando da reação imunológica de rejeição do mesmo, o coração receptor pode suportar razoavelmente as necessidades circulatórias do paciente, dando tempo e condições para a ação medicamentosa de reversão do episódio de rejeição.

Em 1979, Barnard et al. [23] demonstraram as vantagens do transplante em paralelo em relação ao ortotópico para o manuseio das crises de rejeição aguda em transplantados.

Gostaríamos de relatar que em visita ao serviço do Dr. Barnard, na África do Sul, e quando estávamos fazendo visita com o mesmo no seu pós-operatório de pacientes transplantados, um de seus pacientes de coração em paralelo disse ao Dr. Barnard que estava se sentindo um pouco tonto. Ficou evidente, pela escopia do ECG do paciente, que um dos corações (o transplantado) estava fibrilando. O paciente mantinha uma pressão arterial mais baixa, porém fisiologicamente adequada. Sem qualquer correria, o mesmo foi desfibrilado, e de imediato tudo voltou ao normal. Esse fato confirmou e demonstrou a mim mais do que tudo que, com esta técnica, um dos corações só funcionando mantém o paciente vivo.

Como já mencionado anteriormente, Demikhov, em 1948, já havia experimentalmente demonstrado a exequibilidade técnica do transplante intratorácico do coração com os dois pulmões, vide o caso do “dog Damka” que sobreviveu por seis dias com esta operação.

Alguns fatos e contribuições experimentais devem também ser mencionados, com relação ao transplante coração-pulmões intratoracicamente.

Em 1953, Neptune et al. [24], do Hahnemann Medical College da Filadélfia, realizou esta técnica em cães, utilizando hipotermia e parada circulatória.

Em 1953, também em cães, Marcus et al. [25] colocaram coração e pulmões conectados à aorta abdominal, com a traquéia sendo ventilada exteriormente, que funcionou por 75 minutos.

Em 1957, Webb e Howard [26] realizaram quatro experimentos em cães, transplantando coração e pulmões ortotopicamente. Identificaram que a função cardíaca era adequada, porém os animais não conseguiram respirar espontaneamente. Ficou claro que a denervação cardiopulmonar não era bem tolerada pelos cães. Os mesmos

autores sugeriram o transplante de coração com um pulmão apenas e, deste modo, a paralisia respiratória seria compensada pelo outro pulmão mantido não denervado.

Em 1961, Lower et al. [27], com base em transplante coração-pulmões em seis cães, chamaram a atenção de que nesta cirurgia se tinha que preservar indenes os nervos frênico e vago. Dois de seus cães sobreviveram por quatro dias, respirando.

Em 1967, Nakae et al. [28] realizaram transplantes cardiopulmonares em diferentes espécies de animais. Quando utilizaram macacos, à despeito da denervação mediastinal, houve reassunção no pós-operatório do padrão respiratório relativamente normal. Esse trabalho veio confirmar o apresentado em 1963, por Haglin et al. [29], que afirmavam que a denervação de ambos os pulmões não evitaria o retorno da respiração adequada no pós-operatório em primatas, contrariamente ao que ocorria com cães.

Em 1972, Castañeda, em dois trabalhos publicados, provou que este fato acima era verdadeiro, já que fez autotransplantes (para evitar fenômeno de rejeição) em macacos “baboons” realizando a total denervação respiratória, e os mesmo sobreviveram funcionando bem cardiorespiratoriamente por vários anos. Com base nestes experimentos, Castañeda et al. [30,31] preconizaram que o transplante coração-pulmões seria bem sucedido em pacientes humanos.

Em 1981, Reitz et al. [32], na Stanford University, em Palo Alto, na Califórnia, simplificaram a técnica cirúrgica e tiveram grande sobrevida no pós-operatório de macacos.

Em 1981, Reitz et al. [33], com base nessa experiência, realizaram o primeiro transplante coração-pulmões ortotópicos em humanos, na Stanford University, com sobrevida de cinco anos. Foi a primeira vez em que se utilizou a anastomose bicaval em humanos.

Ficou definido, também, pela própria Stanford University, que os fenômenos de rejeição pulmonares ocorrem independentemente dos de rejeição cardíaca.

Muita atenção existia desde o primeiro transplante cardíaco, para identificação rápida e antecipada, se possível, da crise de rejeição cardíaca.

Em 1970, Barnard [34] declarava que, apesar de todos os meios utilizados de diagnóstico, não existia nenhum parâmetro único que permitisse um diagnóstico inequívoco da rejeição.

Em 1944, Medawar [35] revolucionou o conceito sobre os fenômenos ocorridos durante os transplantes. Ele verificou os efeitos dos transplantes de pele de um coelho para o outro e identificou que as reações eram diferentes quando se fazia o transplante de pele de um coelho para outro, comparativamente às reações de rejeição quando se transplantava pele de um coelho para outro que fossem gêmeos idênticos (univitelinos).

Medawar foi quem demonstrou a infiltração tecidual

de linfócitos que ocorre na pele transplantada quando não é entre gêmeos, e que leva à destruição do enxerto de 7 a 10 dias.

Foi Medawar quem deu o termo de “processo de rejeição” a este fenômeno. Fenômenos estes que, analogamente, sabemos que ocorrem nos transplantes cardíacos até hoje.

Do mesmo modo, Medawar demonstrou que um segundo transplante de pele no mesmo receptor de um mesmo doador leva à destruição da pele implantada mais rapidamente (entre 5 a 10 dias de pós-operatório) do que a que ocorre no primeiro transplante. Este fato é devido à ação dos anticorpos (linfócitos) pré-formados no primeiro transplante. A isto, denominamos de “reação super aguda”, felizmente, fato que ocorre mais raramente após o transplante cardíaco. Mostrou que os fenômenos de rejeição eram devidos a numerosas diversidades genéticas entre os indivíduos (inclusive os da mesma espécie).

Medawar iniciou os estudos para desenvolver substâncias que pudessem controlar a rejeição.

Já em 1950, o mesmo Medawar sugeriu que medicações como corticóides (pouquíssimo depois descobertas em 1955) poderiam ajudar na prevenção da rejeição.

O conceito de Medawar sobre a tolerância imunológica adquirida deu-lhe o Prêmio Nobel de 1961 [36].

Só em 1960, Merrill et al. [37] reportaram transplante bem sucedido com o uso de terapêutica imunossupressora moderada.

A biópsia miocárdica já tinha sido pela primeira vez preconizada e introduzida por Sakakibara e Konno, em 1962, no Japão [38].

O primeiro avanço diagnóstico sobre a rejeição em transplantados cardíacos veio em 1972, realizado por Phillippe Caves, que introduziu a biópsia endocárdica a ser utilizada para diagnóstico de rejeição na Stanford University [39]. Esta técnica provou ser a mais sensível para o diagnóstico da rejeição, já que permitia o diagnóstico histológico quatro dias antes do que o fariam os outros métodos diagnósticos na ocasião.

Billingham [40], também da Stanford, em 1981, definiu os padrões histológicos por meio da biópsia endomiocárdica, demonstrando qual a fase ou estágio da rejeição que estava ocorrendo no coração transplantado. Histologicamente, a Dra. Billingham classificou a rejeição nas quatro seguintes fases: suave, moderada, grave e em resolução.

A Stanford University continuou ajudando muito no diagnóstico e no controle das rejeições cardíacas, como se segue:

- Pela introdução da globulina anti-timocítica;
- Introduzindo a técnica de monitorização das células T;
- Pela introdução na terapêutica, para os transplantados cardíacos, da ciclosporina A (Cy), por meio de Oyer e Shumway, em 1980.

Sintética e objetivamente, podemos definir a cronologia das medicações utilizadas para controlar as crises de

rejeição, como se segue:

- Em 1955 – A cortisona e ACTH utilizados nos transplantes renais;
- Em 1960 – A 6-mercaptopurina utilizada em transplantes cardíacos de cães;
- Em 1963 – A prednisona e a azatioprina (primeiro identificada em 1959) que ajudaram muito na sobrevida e resultados dos transplantes renais em humanos. Juntamente com corticóides, foi utilizada no primeiro transplante cardíaco ortotópico realizado por Barnard, em 1967;
- Em 1970 – A globulina antilinfocitária desenvolvida na Stanford University é utilizada em transplantes cardíacos nas fases graves de rejeição aguda;
- Em 1978 – Foi descoberta a ciclosporina A e introduzida inicialmente em transplantes renais;
- Em 1981 – O anticorpo monoclonal foi introduzido em transplantes renais;
- Em 1985 – O anticorpo monoclonal tipo OKT3 que age contra as células T. Nesta data, foi iniciado o seu uso em transplantes cardíacos.

Importante ressaltar-se que a ciclosporina A ajudou a dar um novo estímulo para a realização de transplantes cardíacos, fazendo com que este procedimento, para cardiopatas graves, fosse um tratamento efetivo.

A ciclosporina A é uma droga específica contra as células T, impedindo ou inibindo a sua produção quando da resposta imunológica. Não há qualquer dúvida, que por esta ação, a ciclosporina A aumentou de 75% a 80% a sobrevida dos operados em transplantes cardíacos.

Os anticorpos mono e policlonais antilinfócitos eliminam os efeitos deletérios das células T por se unirem às mesmas e, assim, neutralizarem em sua ação.

Como é sabido, em casos de rejeição aguda quando se aplica o OKT3, deve-se reduzir os outros imunossupressores como a ciclosporina e a azatioprina, no sentido de se minimizar os riscos de infecções. Existem novas drogas como o FK506, a rapamicina e outros derivados de fungos.

Existem alguns problemas relacionados aos transplantados, genericamente, a saber:

- O coração transplantado é denervado, em face disso, tendo-se em vista a alta incidência de coronárioarteriopatas, os pacientes não têm os sintomas de angina pectoris cardíaca. Nesses casos, somente a biópsia endomiocárdica é diagnóstica. As lesões só são tronculares proximais (como ocorre na aterosclerose em pacientes não transplantados) quando a doença está em estágio mais avançado;
- A coronariopatia do transplantado e seu desenvolvimento é tão mais rápida quanto mais velho tenha sido a idade do doador;
- Medicação antiplaquetária, controle dietético ou

medicamentoso do colesterol retardam o desenvolvimento da coronariopatia do transplantado;

- O único recurso comprovado para tratamento da doença coronária do transplantado é o retransplante. Na Stanford University, a sobrevida de um ano no retransplante foi marcadamente inferior ao do primeiro transplante, ou seja, foi de 55%;
- Devido ao uso da ciclosporina, os pacientes transplantados têm hipertensão arterial sistêmica, que diferentemente do que ocorre nos não transplantados, se manifesta noite e dia;
- Devido também ao uso da ciclosporina, estes pacientes podem apresentar diabetes, osteoporose e hipercolesterolemia;
- Aparentemente, as manifestações neoplásicas são mais freqüentes entre os transplantados.

Muito foi realizado, porém, ainda há muito a ser feito em termos de transplantes cardíacos e cardiopulmonares.

Independentemente do que foi aqui sumarizado por nós, para a continuação dessa emocionante história científica, serão necessários os esforços dos mais experientes, dos mais jovens e ambiciosos pelo progresso, enfim, serão necessários os esforços de todos nós juntos.

#### REFERÊNCIAS

1. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am Med.* 1905;10:1101.
2. Carrel A. The surgery of blood vessels, etc. *Bull John's Hopkins Hosp.* 1907;18:18.
3. Mann FC, Priestley JT, Markowitz J, Yater WM. Transplantation of the intact mammalian heart. *Ach Surg.* 1933;26:219-24.
4. Dederrer C. Studies in the transplantation of whole organs. *JAMA.* 1918;70:6.
5. Dederrer C. Homotransplantation of the kidney and ovary. *Surg Gynecol Obstet.* 1920;31:47.
6. Sinitsyn NP. Transplantation of the heart as a new method in experimental biology and medicine. *Medgiz,* 1948.
7. Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. *New York:Consultants Bureau;*1962.
8. Marcus E, Wong SN, Luisada AA. Homologous heart grafts: transplantation of the heart in dogs. *Surg Forum.* 1951;212-7.
9. Golberg M, Berman EF, Akman LC. Homologous transplantation of canine heart. *J Int Coll Surg.* 1958; 30 (5 Part 1):575-86.
10. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum.* 1960;11(1):18-9.
11. Hardy JD, Kurrus FD, Chavez CM, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, et al. Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case. *JAMA.* 1964;188:1132-40.
12. Cass MH, Brock R. Heart excision and replacement. *Guys Hosp Rep.* 1959;108:285-90.
13. Sá Fortes Pinheiro, Guertzenstein E, Rodrigues da Silva P, et al. Transplante cardíaco homólogo em cão. *Rev Bras Cirurgia.* 1960;39(1).
14. Lower RR, Dong E Jr, Shumway NE. Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery.* 1965;58:110-9.
15. Shumway NE, Lower RR. Special problems in transplantation of the heart. *Am N Y Acad Sci.* 1964;120:773-7.
16. Barnard CN. The Operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41(48):1271-4.
17. Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol.* 1968;22(6):782-90.
18. Zerbini EJ, Verginelli G, Marcial MB, Oliveira SA, Marques E. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Cinquenta anos de história. Departamento de Cirurgia Cardiovascular 1993;110:120.
19. Batista RJ, Verde J, Nery P, Bocchino L, Takeshita N, Bhayana J, et al. Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(3):634-8.
20. Barnard CN, Losman JG. Left ventricular bypass. *S Afr Med J.* 1975;49(9):303-12.
21. Barnard CN, Cooper DK. Clinical transplantation of the heart: a review of 13 years' personal experience. *J R Soc Med.* 1981;74(9):670-4.
22. Yacoub M. Unpublished data from the Harefield Hospital. Cardiac Transplant Registry.
23. Barnard CN, Losman JG, Curcio CA, Sanchez HE, Wolpowitz A, Barnard MS. The advantage of heterotopic cardiac transplantation over orthotopic cardiac transplantation in the management of severe acute rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;74(6):918-24.

- 
24. Neptune WB, Cookson BA, Bailey CP, Appler R, Rajkowski F. Complete homologous heart transplantation. *AMA Arch Surg*. 1953;66(2):174-8.
  25. Marcus E, Wong SN, Luisada AA. Homologous heart grafts. I. Technique of interim parabiotic perfusion. II. Transplantation of the heart in dogs. *AMA Arch Surg*. 1953;66(2):179-91.
  26. Webb WR, Howard HS. Cardio-pulmonary transplantation. *Surg Forum*. 1957;8:313-7.
  27. Lower RR, Stofor RC, Hurley EJ, Shumway NE. Complete homograft replacement of the heart and both lungs. *Surgery*. 1961;50:842-5.
  28. Nakae S, Webb WR, Theodorides T, Sugg WL. Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dog, cat, and monkey. *Surg Gynecol Obstet*. 1967;125(6):1285-92.
  29. Haglin J, Telander RL, Muzzall RE, Kiser JC, Strobel CJ. Comparison of lung autotransplantation in the primate and dog. *Surg Forum*. 1963;14:196-8.
  30. Castañeda AR, Arnar O, Schmidt-Habelmann P, Moller JH, Zamora R. Cardiopulmonary autotransplantation in primates. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1972;13(5):523-31.
  31. Castañeda AR, Zamora R, Schmidt-Habelmann P, Hornung J, Murphy W, Ponto D, et al. Cardiopulmonary autotransplantation in primates (baboons): late functional results. *Surgery*. 1972;72(6):1064-70.
  32. Reitz BA, Burton NA, Jamieson SW, Bieber CP, Pennock JL, Stinson EB, et al. Heart and lung transplantation: autotransplantation and allotransplantation in primates with extended survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80(3):360-72.
  33. Reitz BA, Pennock JL, Shumway NE. Simplified operative method for heart and lung transplantation. *J Surg Res*. 1981;31(1):1-5.
  34. Barnard CN. Human heart transplantation. The diagnosis of rejection. *Am J Cardiol*. 1968;22(6):811-9.
  35. Medawar PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat*. 1944;78(Pt 5):176-99.
  36. Medawar PB. Immunological tolerance. *Nature*. 1961;189:14-7.
  37. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med*. 1960;262:1251-60.
  38. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J*. 1962;3:537-43.
  39. Caves PK, Billingham ME, Schulz WP, Dong E Jr, Shumway NE. Transvenous biopsy from canine orthotopic heart allografts. *Am Heart J*. 1973;85(4):525-30.
  40. Billingham ME. Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transplantation*. 1981;1:25.