

[Type text]



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundado em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Transplante de mão: uma revisão bibliográfica

Diego Coelho Couto Maia

Salvador (Bahia), 2012

[Type text]



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Transplante de mão: uma revisão bibliográfica

Diego Coelho Couto Maia

Professor-orientador: **Alex Guedes**

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA

Salvador (Bahia), 2012

[Type text]

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

M217 Maia, Diego Coelho

Transplante de mão: uma revisão bibliográfica / Diego Coelho Maia. – Salvador, 2012.

182 f.

Orientador: Prof. Dr Alex Guedes

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Transplante. 2. Mão. 3. Medicina. 4. Cirurgia. I. Guedes, Alex. II. Universidade Federal da Bahia III. Título.

CDU:616-089

[Type text]

Monografia: **Transplante de mão: uma revisão bibliográfica**

Diego Coelho Couto Maia
Professor-orientador: Alex Guedes

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Alex Guedes (Presidente), Professor da FMB-BA.
- Gildásio Cerqueira Daltro, Chefe do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia
- José Valber Meneses, Vice-Chefe do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (DAC-FMB-UFBA)

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia

aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito (apto ou não apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

[Type text]

“Ironically, allografts of skin, the tissue used classically in most of the early studies of transplantation, have proven to be the most difficult to transplant. Skin is the ultimate protection of the individual against the environment and therefore over the ages has evolved into our strongest barrier against foreign proteins.”

- Murray JE. “The First Successful Organ Transplants in Man” Cerimônia de entrega do Nobel. Dezembro 8, 1990

[Type text]

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	8
I. RESUMO	9
II. OBJETIVOS	10
III. REVISÃO DE LITERATURA	11
III.1 Introdução	11
III.2 História e evolução do transplante de mão e imunossupressão	12
III.3 Bases da imunologia	15
III.4 Imunologia no Transplante	17
III.5 Mecanismos de ação dos agentes imunossupressores	17
III.6 Protocolos de imunossupressão	19
III.7 Marcadores moleculares e terapia direcionada a rejeição de pele no ATC	19
III.8 A classificação do <i>working</i> da BANFF 2007 para pele com a Patologia do ATC	20
III.9 Marcadores imuno-histoquímicos da migração linfocitária	22
IV. Metodologia Científica	22
V. Comparação dos resultados dos estudos de Lyon e Louisville	23
V.1 Características dos receptores do TM	24
V.2 Terapias de Indução e de Manutenção	24
V.3 Episódios e Tratamento da Rejeição Aguda em Lyon e Louisville	24

[Type text]

VI. DISCUSSÃO	26
VII. CONCLUSÕES	34
VIII. REFERÊNCIAS	35

[Type text]

[Type text]

ÍNDICE DE FIGURA E TABELAS

FIGURAS

FIGURA I. Ilustração onde a APC apresenta o antígeno pelo sinal 1 (receptor da célula T). A ativação da célula T depende da estabilização da molécula coestimulatória, sinal 2. Modificado de *Ravindra KV, Ildstad ST. Immunosuppressive Protocols and Immunological Challenges Related to Hand Transplantation Department of Surgery*

FIGURA II. A figura demonstra a ação das classes dos imunossuppressores usados no transplante de mão. Imagem modificada de *Taylor AL, Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56(1): 23-46*

FIGURA III. Aspecto macroscópico e da biópsia de 3 pacientes do programa de pós transplante de mão da equipe de Lyon. *Petruzzo P., Dubernard JM. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the french program*

FIGURA IV. Ilustração das medidas da mão do doador, que deve ser feita no screening do doador. *Sue V. McDiarmid, Kodi K. Azari. Donor-Related Issues in Hand Transplantation*

TABELAS

TABELA I. Características dos doadores e receptores na série de Lyon

TABELA II. A tabela quantifica, além de comparar, o número de episódios de rejeição aguda e descreve o esquema de imunossupressão nas duas séries comparadas no texto.

TABELA III. Comparação entre os regimes de tratamento durante os episódios de rejeição aguda dos pacientes das duas séries analisadas.

TABELA IV. Comparação entre as complicações que acometeram os pacientes das duas séries analisadas.

TABELA V. Dados da avaliação, motora e discriminatória entre 2 pontos, dos pacientes das duas séries analisadas.

RESUMO

O transplante de mão (TM), é um dos procedimentos mais inovadores desenvolvidos no final do milênio passado. Trinta e três pacientes já foram beneficiados ao redor do mundo, em um total de

[Type text]

49 mãos transplantadas. O acompanhamento multidisciplinar do paciente, além dos esquemas de imunossupressão, favoreceram a obtenção de sensibilidade protetora em todos os pacientes transplantados e o desenvolvimento de atividades motoras. Este estudo busca pontuar todas as discussões do escopo do TM. O primeiro transplante de sucesso foi realizado em Lyon, França no ano de 1998. Devido a falta de comprometimento do paciente com o regime de imunossupressão, o retalho foi extirpado em 2001 em Londres. Essa experiência apontou para a importância de *screening* psicológico nos potenciais receptores do transplante. O entendimento da história e bases da imunologia do transplante permitiram o desenvolvimento de esquemas de indução e manutenção. Estes esquemas tem como objetivo frear a habilidade do sistema imune do doador contra os antígenos do retalho. As medicações interferem em diversas etapas na cascata de ativação linfocitária. As células CD3+ foram encontradas de forma massiva nos infiltrados leucocitários nos episódios de rejeição. O estudo dos marcadores celulares é uma nova fronteira na busca de medicações que buscam a eliminação de esteroides em seus esquemas. O uso de esteroides é um conhecido fator de agravamento de doenças cardiovasculares, complicações ordinárias encontradas em pacientes submetidos ao TM. A avaliação da obtenção de sensibilidade, função motora e de qualidade de vida, são aplicadas em todos os pacientes como forma de quantificação de resultados. As instituições de Lyon e Louisville tiveram destaque por seus pioneirismos em transplantes de sucesso. A organização de um sistema para obtenção de consentimento, captação do membro, transporte e transplante é a espinha dorsal que articula os diversos profissionais participantes do TM. O debate ético destaca questões como: risco x benefício; não-maleficência x beneficência; paternalismo x autonomia e consentimento informado.

Palavras-chave: 1. “hand transplant”; 2. “CTA”; 3. “transplante de mão”; 4. “chimerism”.

Objetivos

[Type text]

Principal: Rever os principais pontos do transplante de mão avaliando sua viabilidade terapêutica.

Secundários:

1. Revisar a história do transplante de mão na literatura;
2. Fundamentar a terapêutica imunossupressora do transplante de mão com base na imunologia;
3. Realizar a comparação dos resultados obtidos com os pacientes nas 2 instituições de maior prestígio nesse campo de conhecimento;
4. Discutir as questões éticas e relacionadas ao manejo do doador e obtenção do alógeno.

III. - REVISÃO DE LITERATURA

[Type text]

III.1 Introdução

De Setembro de 1998 a Julho de 2010, 49 mãos foram transplantadas em 33 pacientes. Desses pacientes, todos recuperaram a sensibilidade protetora, 90% desenvolveram sensibilidade tátil e 82,3% uma sensibilidade discriminatória. A recuperação motora permitiu a realização da maioria das atividades diárias como se vestir, mover objetos de lugar, escovar os dentes e se alimentar, entre outros, como dirigir. Apesar dos bons resultados encontrados as reações colaterais estão sempre presentes e devem ser contempladas antes da decisão pelo tratamento. Complicações metabólicas, infecções oportunistas devido ao regime de imunossupressão e favorecimento ao processo neoplásico são eventos correntes nos transplantes de mão.

A revisão apresenta de forma sistemática os principais pontos que definem o escopo do transplante de mão. A história do desenvolvimento do transplante, aliada ao dos imunossupressores, são apresentadas no início do artigo. Em seguida são discutidos a imunologia, os marcadores moleculares, as classes de medicações usadas no transplante de mão para evitar a rejeição, além das questões éticas e relacionadas ao doador. A classificação da BANFF de 2007 fornece os dados para classificação do processo de rejeição na patologia da mão de alógeno de tecido composto (ATC) na pele.

Por fim foi realizada uma comparação entre os resultados das duas instituições de maior impacto no transplante de mão, a pioneira francesa de Lyon, que realizou o primeiro transplante de mão de sucesso e a da universidade de Louisville nos EUA. A comparação entre ambas ilustra classificações e conceitos apresentados durante o artigo.

[Type text]

III.2 História e evolução do transplante de mão e imunossupressão

Para situarmos a complexidade do TM, utilizaremos a escada de reconstrução microcirúrgica. Nessa escada há variação de complexidade do passo inicial, como o fechamento de uma ferida e aumenta em complexidade a cada lance. Classicamente o alógeno de tecido composto (ATC), como ocorre no transplante de mão (TM), representa o lance mais alto. A história dos transplantes de membros se inicia com a lendária tentativa de Cosme e Damião (patronos da cirurgia) em transplantar a perna de um soldado mouro em um idoso que sofria de gangrena gasosa, na Itália no século III DC.

Em 1957, o Dr. Earle E. Peacock Jr., cunhou o termo alógeno de tecido composto (ATC) durante as suas pesquisas, onde usava tendões flexores cadavéricos para tratar o estágio final de encarceração do tendão ².

O desenvolvimento significativo na terapia imunossupressora possibilitou o aumento no número do transplante de órgãos sólidos nos anos 80 e 90. Novas medicações, como inibidor de calcineurina, ciclosporina A, tacrolimus e micofenolato mofetil(MMF) permitiram a sobrevivência em modelos roedores.³ Os pioneiros Jean-Michel Dubernard (1998) e Warren Breidenbach em Louisville (1999) realizaram os 2 próximos transplantes de mão, iniciando a era moderna do transplante de mão ¹.

Tradicionalmente, os pacientes do TM são tratados com indução inicial de agentes seguidos pela terapia de manutenção. A maioria dos pacientes que são submetidos ao TM recebem preparações de anticorpos tanto policlonal (globulinas antitimócito), como monoclonal (alemtuzumab, basiliximab) para indução (drogas que diminuem as taxas de células B e T). A terapia de imunossupressão no ATC também tem se focado na indução de tolerância no receptor. A tolerância pode ser definida como a hiporesponsividade do doador sem imunossupressão, enquanto mantém resposta de combate a antígenos perigosos ¹.

O quimerismo e o condicionamento do receptor são estratégias potenciais de alcançar a tolerância. O quimerismo é a presença de 2 linhas de células pluripotentes em um indivíduo (doador ou receptor). O quimerismo de 1% tem mostrado resultados significantes no ATC. Novas abordagens para tolerância tem objetivado a introdução da medula óssea do doador no receptor antes do transplante, assim como a investigação do papel da regulação especializada das células T e outras células facilitadoras do processo ⁴.

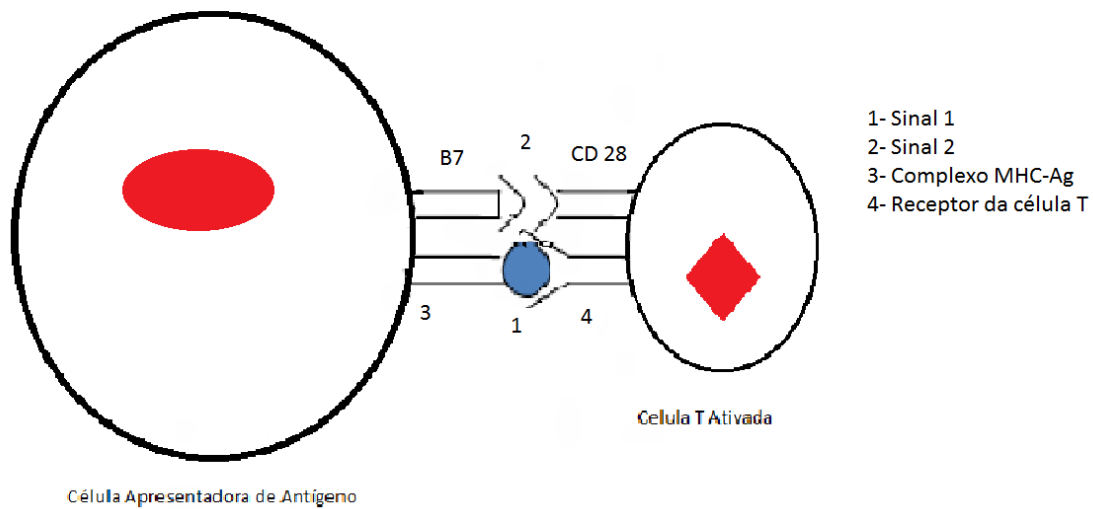
Na revisão mais recente realizada pelo Registro Internacional de Transplante de Mão e Tecido Composto (RITMTC) em 2010, foi relatada a morte de um paciente submetido a transplante combinado de mão e face no 65º dia pós-operatório, de sepse. Nos transplantes realizados nos países orientais, três retalhos foram perdidos. Estes retalhos, incluem uma mão direita de um transplante bilateral em um receptor que foi perdida devido a uma infecção bacteriana, um transplante unilateral sem complicações e uma mão com hiperplasia da íntima e possível rejeição crônica. ¹

O RITMTC relatou que entre os pacientes, todos obtiveram sensibilidade protetora, 90% deles desenvolveram sensação tátil e 82,3% obtiveram sensibilidade discriminatória. A recuperação da motricidade intrínseca e extrínseca permitiu que os pacientes realizassem a maior parte das atividades diárias. Além disso, 75% dos transplantados relataram melhora na qualidade de vida e vários retornaram as atividades laborativas. Efeitos colaterais foram relacionados à imunossupressão e às infecções oportunistas, às doenças metabólicas e à malignidade (um caso de doença linfoproliferativa pós-transplante e um caso de carcinoma basocelular no nariz). ¹

III.3 Bases da imunologia

Na imunidade inata, as células apresentadoras de antígenos (APCs) transportam antígenos combinados ao MHC (*major histocompatibility complex*) até os linfócitos T. Uma das habilidades das células T é reconhecer apenas o seu próprio MHC. Uma exceção a essa regra ocorre no transplante com a apresentação alogênica, na qual as APCs do doador apresentam seus próprios antígenos. ⁵

A interação na imunidade adaptada entre as células T e um antígeno específico processado e apresentado por APCs resulta na ativação das células B e na produção de anticorpo contra antígeno, como é demonstrado na figura a seguir:



As células T imaturas são produzidas na medula óssea e migram para o timo como precursoras das células T. Dessas células precursoras, 98% serão eliminadas no período precoce de desenvolvimento por seleção positiva e negativa. Na seleção positiva, as células T são selecionadas para reconhecer o MHC próprio. Desta população, as células T que reconhecem o MHC próprio com muita afinidade são depletadas a fim de evitar a autoimunidade. O MHC é o mais importante determinante de aceitação ou rejeição de tecidos transplantados – genes do MHC idênticos (mesma raça ou gemelaridade) promovem a aceitação, enquanto a disparidade é associada a rejeição. As proteínas HLA são expressas na superfície da célula e realizam papel crucial na imunologia do transplante.⁵

Após o transplante, os produtos das proteínas do doador (aloantígenos) são reconhecidos pelo linfócito do receptor. Existem dois caminhos para que os aloantígenos sejam apresentados: pela via direta, na qual os APCs do doador são reconhecidos pelos linfócitos do receptor, ou a indireta na qual os antígenos de HLA (*human like antigen*) do doador são processados pelas APCs do receptor e apresentados com MHC próprio para os linfócitos do hospedeiro. A via direta é a única que ocorre no transplante.⁵

O ligamento do receptor de célula T (TCR) do linfócito ao complexo MHC da APC é descrito como o primeiro sinal, sendo este insuficiente para iniciar a ativação intracelular. O segundo sinal se dá pela ligação de moléculas acessórias como o receptor B7 da APC à molécula CD28 do linfócito. Este sinal pode ser denominado de co-estimulatório e inicia a cascata intracelular, resultando na ativação da célula T. Quando os sinais 1 e 2 ocorrem, a resposta imune prossegue e há uma ativação das fosfatases no citoplasma, que então ativam o fator nuclear ativador de células T (NFAT). A ativação do NFAT resulta na transcrição de genes que levam a produção de citocinas direcionando a resposta imune.⁵

Abordagens que visam induzir a anergia através do bloqueio co-estimulatório molecular estão sendo testadas clinicamente e são inovadoras na imunossupressão.

Um dos pacientes da universidade de Louisville teve seu membro transplantado removido, 9 meses após a cirurgia, devido a um processo de hiperplasia da íntima. ⁵

III.4 Imunologia no Transplante

O sistema imune humano é um sistema intrincado com função de eliminar antígenos estranhos, normalmente constituintes de agentes infecciosos. Infelizmente, o alo-retalho transplantado está sujeito a este competente sistema imune. O transplante como tratamento para estágios finais de doenças ou para reconstrução de um membro amputado, nunca fez parte da evolução do sistema imune. ⁵

Para prevenir a rejeição, drogas imunossupressoras são administradas aos transplantados imediatamente antes de receber o alógeno, e permanecem indefinitivamente como terapia de manutenção após o transplante para prevenir que o corpo construa uma resposta imune contra o alógeno, resultando em rejeição. Frear a habilidade do sistema imune em estruturar efetivamente uma resposta contra o retalho, é o objetivo da imunossupressão. ⁵

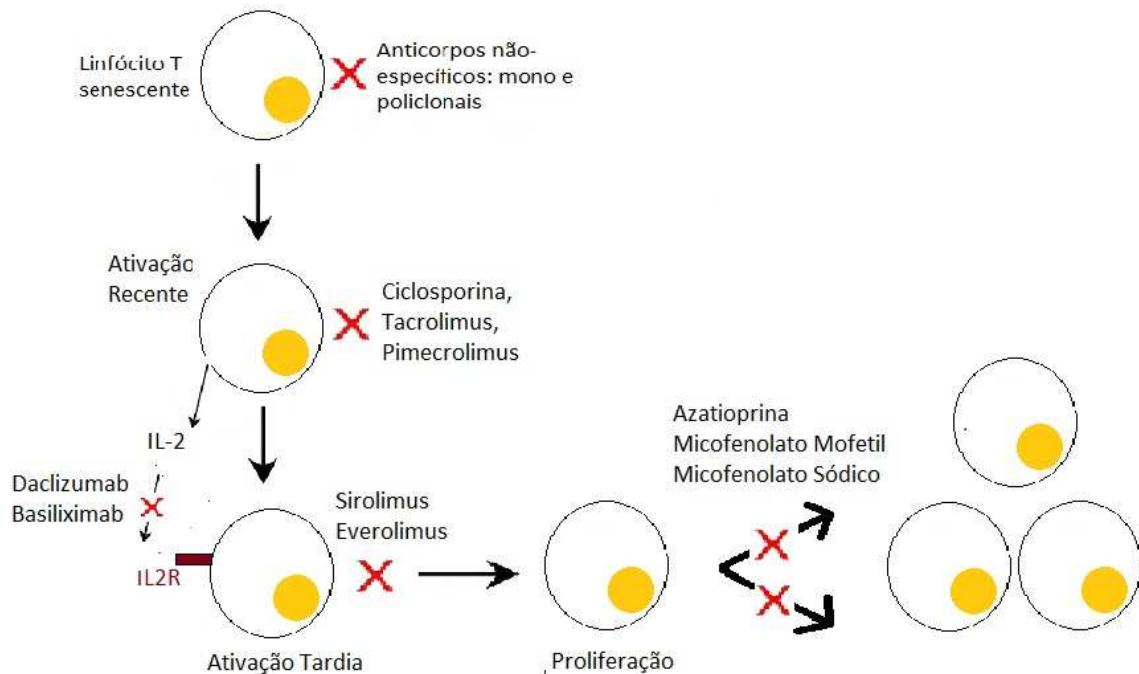
Devido a supressão inespecífica da resposta imune por esses agentes, a susceptibilidade a infecções é aumentada, podendo evoluir a longo termo, ao câncer. Recentemente a indução no período do transplante de agentes linfo redutores, como a timoglobulina e alemtuzumab, permitiu a eliminação de esteroides e em alguns casos, proporcionou uma monoterapia. ⁵

III.5 Mecanismos de ação dos agentes imunossupressores

Os vários agentes imunossupressores usados clinicamente são agrupados do seguinte modo:

1. Agentes de indução
2. CNIs (inibidores de calcineurina)
3. Antimetabólitos
4. Inibidores do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) – responsável pela proliferação das células T e posterior produção de citocinas.
5. Bloqueadores das moléculas co-estimulatórias

O local exato de atuação de cada categoria desse agentes, é ilustrado na figura a seguir:



A figura acima demonstra a ação dos imunossupressores. Os agentes linfo depletivos agem nos linfócitos inativados para prevenir o início da cascata de rejeição. Os CNIs agem na fase seguinte de ativação, os anticorpos monoclonais bloqueadores de IL-2 bloqueiam a ativação linfocitária, o sirolimus atua durante a ativação tardia e o MMF previne a proliferação ativa dos linfócitos.

III.5.1 Agentes Indutores

Por convenção, o termo “indução” é usado largamente para descrever o uso de agentes biológicos ou anticorpos monoclonais que causam depleção de células T ou B, ou modulam as respostas celular/humoral quando o antígeno é apresentado, tendo o objetivo de prevenir a rejeição aguda. Esses agentes são administrados durante o transplante e levam a supressão súbita e em larga escala da resposta imune. Alguns centros atualmente fazem uso do alemtuzumab (Campath – 1H), um anticorpo monoclonal que esgota células T, B e células NK, na terapia de indução. ⁵

III.5.2 Agentes de manutenção

Esses agentes incluem CNIs, prednisona, MMF e sirolimus. O tacrolimus e a ciclosporina A, são CNIs que atuam bloqueando a propagação a jusante do sinal 1, e são os agentes mais potentes usados. ⁵

O tacrolimus apresenta efeitos colaterais a longo prazo, incluindo a nefrotoxicidade, diabetes, hipertensão, doença linfoproliferativa pós-transplante e infecções. O MMF é o segundo agente mais usado na fase de indução e tem o papel de inibir a síntese de nucleotídeos de guanosina, necessária para ativação dos linfócitos. Os efeitos colaterais proeminentes são supressão da medula óssea e efeitos gastrointestinais. O sirolimus bloqueia o passo do mTOR no terceiro sinal, bloqueando assim, a multiplicação dos linfócitos. Os efeitos colaterais destacados do sirolimus são cicatrização pobre, anemia e aumento da lipídemia. ⁵

III.6 Protocolos de imunossupressão

Até a década passada, a imunossupressão era realizada com três drogas: CNI, um agente antiproliferativo e prednisona, tendo sido este o regime mais utilizado durante este tempo. O uso crônico de esteroides foi substituído por agentes linfodepletivos. O aumento do interesse em uma imunossupressão sem esteroides foi baseada na perda de metade dos transplantes, devido a morte do paciente por doenças cardiovasculares e complicações de infecções. Timoglobulina e alemtuzumab são os agentes usados para substituição de esteroides nos protocolos. Estas duas drogas são administradas no período perioperatório com os agentes de indução e então os pacientes recebem as drogas de manutenção a longo termo. ⁵

III.7 Marcadores moleculares e terapia direcionada a rejeição de pele no ATC

Os marcadores moleculares tem importância significativa na identificação das linhagens linfocitárias presentes na rejeição dos transplantes. Essa seção tem a pretensão de familiarizar o leitor com os marcadores moleculares e as células que facilitam a adesão e migração dos linfócitos ao alo-retalho. Além disso essa seção abriga classificação da BANNF 2007 para avaliação da pele na patologia do ATC .

As células T CD3+ são abundantes nos infiltrados linfocitários presentes na rejeição do transplante . A expressão de CD68, Foxp3, indoleamina 2 e 3-dioxigenase e o aumento de células CD4/CD8 estão diretamente relacionados a gravidade da rejeição . ⁶

Um inibidor seletivo de E- e P-selectina foi investigado por seu papel na rejeição de pele em um modelo roedor submetido a transplante de membro posterior. Enquanto que a efomicina M (semanalmente administrada por via sc. no retalho) sozinha não teve efeito, a sobrevida foi

alcançada quando foram combinados globulina antitimócito e tacrolimus. (o grupo controle sem efomicina M rejeitou no dia pós-operatório [POD] 61 +/- 1).⁶

Bloquear E- e P – selectina na pele tem o potencial de aumentar de forma significativa o tempo de sobrevivência do alo-retalho. ⁶

A dinâmica da rejeição de pele com: (1) infiltrado perivascular predominantemente de células linfocíticas, (2) migração celular para a derme, (3) tráfego de células através da epiderme e (4) infiltração da epiderme com necrose e apoptose das células basais e queratinócitos resultando na descamação e perda de epiderme foram documentadas. Baseado nos achados, a selectina E é o alvo mais adequado para prevenir a rejeição da pele .As biópsias (de punção 4-mm) de pele são realizadas por protocolo: nas semanas 1,4,8,12,meses, 6,9, anos 1, 1.5, 2, e então anualmente até 9 anos. ⁶

III.8 A classificação do *working* da BANFF 2007 para pele com a Patologia do ATC ⁷

Grau 0: Nenhum ou raro infiltrado inflamatório.

Grau 1: Pouco. Pouco infiltrado inflamatório perivascular. Sem envolvimento da epiderme superior.

Grau 2: Moderado. Infiltrado inflamatório perivascular moderado a severo com ou sem acometimento de epiderme média e/ou envolvimento anexial (limitado a espongiose e exocitose). Sem disqueratose de epiderme ou apoptose.

Grau 3: Grave. Inflamação densa e envolvimento epidermal com apoptose epitelial, disqueratose e/ou queratinose.

Grau 4: Rejeição necrotizante aguda. Necrose franca da epiderme ou outras estruturas da pele.



A figura 3 apresenta características histológicas e macroscópicas em pacientes de Lyon. A coluna de cima apresenta os aspectos macroscópicos e a inferior, a histologia da biópsia de pele na última avaliação de acompanhamento.

Na amostra do estudo de *T. Hautz* ⁶ a maioria das células do infiltrado eram linfócitos CD3 positivos. Dessas células, 46,86 +/- 4,37% mostraram características de células T - auxiliares (*T-helper*), das quais 43,98 +/- 4,24% tiveram coloração positiva para CD8. Menos de 10% dos linfócitos CD3 positivos foram negativos para CD4 ou CD8. Ocorreu uma tendência a favor da predominância de células T CD8+ nos casos de pouco infiltrado, e células T CD4+ foram observadas em casos avançados. As células B foram encontradas em uma variação de 0 – 5% . Na rejeição tardia, 10 – 15% das células infiltradas foram identificadas como CD68+ (linhagem histiócito/macrófago). Biópsias mostrando rejeição grau 4 revelou mais da metade de células CD68+. Das amostras com rejeição, 88,14% tingiram para HLA-DR , principalmente no infiltrado perivascular da papila dérmica. A intensidade da coloração não diferiu entre graus de pouca inflamação a grave de rejeição. ⁶

III.9 Marcadores imuno-histoquímicos da migração linfocitária

Os marcadores imuno-histoquímicos pesquisados, só foram encontrados na pele em processo de rejeição. Nas amostras que demonstraram rejeição, o infiltrado celular corou positivo para LFA-1. A expressão do LFA-1 correlaciona-se bem com a severidade da rejeição, exceto no grau 4. O LFA-1 também foi observado no citoplasma de queratinócitos. Como parte do infiltrado, células T com fenótipo produtor de tolerância foram identificadas e a expressão IDO foi encontrada no endotélio. A intensidade de coloração correlaciona-se bem com a gravidade da rejeição. Enquanto que a expressão de fragmento do complemento C4 (C4d) não se correlaciona com a rejeição celular da pele, ela é bem correlacionada ao grau 1 após algum tempo após o transplante. ⁶

O recrutamento dos linfócitos T e outras células da imunidade para a pele é uma cascata complexa de múltiplos passos envolvendo diversas citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. O conceito de objetivar as moléculas de adesão foi realizado para tratamento de doenças de pele com, por exemplo, efalizumab, que obteve sucesso no tratamento de psoríase. Na amostra de Hautz, a expressão de ICAM-1 e E-selectina correlacionaram-se estreitamente à gravidade da rejeição. A E-selectina é encontrada no endotélio da parede dos vasos. A P- e a E-selectina são conhecidas em mediar a adesão e rolamento das células imunes ao longo da parede do vaso. A efomicina M interfere na adesão célula-célula mediada por ambas P e E-selectina. ⁶

Tolerância compartilhada e Quimerismo

O termo ATC refere-se ao enxerto de pele, músculos, nervos, tendões, vasos e ossos como uma unidade. O ATC fornece reposição ideal do tecido ausente após perdas traumáticas, ressecção de tumores ou agenesias, utilizando partes idênticas de um doador cadáver, permitindo uma reconstrução “similar com similar”. ⁸

Um dos conceitos atribuídos ao ATC é o de tolerância compartilhada, onde diferentes tecidos do doador geram respostas imunológicas contrastadas, gerando a aceitação de uns e rejeição de outros tecidos. A pele é conhecida pelo seu alto poder de imunogenicidade devido a grande quantidade de antígenos presentes nesse tecido. Uma das abordagens para redução da rejeição dos alógenos é o quimerismo, esse induz tolerância específica do doador. Foster realizou o preparo de quimeras mistas transplantando uma mistura singênica depletada de células T e medula óssea alogênica em receptores singênicos. Níveis de quimerismo > 60% e < 20 % estão associados com tolerância e rejeição respectivamente. Prabhune descobriu que a infusão de células da medula óssea em hospedeiros condicionados imediatamente após transplante do membro, combinado com tacrolimus e micofenolato de mofetila (MMF) por 28 dias também resultou em um quimerismo estável e tolerância ao retalho. ⁹

IV. Metodologia Científica

A busca dos artigos utilizados no texto foi realizada pela ferramenta de busca pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> e adquiridos em grande parte pelo portal de periódicos do CAPES <http://www.periodicos.capes.gov.br/> . Para sistematização da busca foram utilizados os seguintes operadores e *keywords*:

**("composite tissue allotransplantation"[Title/Abstract]) OR
"allotransplantation"[Title/Abstract] OR "vascularized flap"[Title/Abstract]**

AND

("hand transplant"[Title/Abstract]) OR "limb harvesting"[Title/Abstract]

A pesquisa realizada na ferramenta de busca Scielo <http://www.scielo.org> fez uso das palavras chaves “hand transplant”, “hand transplantation” e “transplante de mão”. Nenhum dos resultados foi consoante ao tema tratado

V. Comparação dos resultados dos estudos de Lyon e Louisville

O primeiro transplante de mão de sucesso foi realizado em Lyon, França. O receptor do primeiro transplante de mão, um homem de 48 anos da Nova Zelândia, que teve o braço amputado em um acidente em 1984, recebeu uma mão de um doador com morte encefálica de 41 anos em 23 de Setembro de 1998. O doador e receptor tiveram o mesmo tipo sanguíneo, porém demonstraram uma incompatibilidade do HLA de 6/6. O cruzamento (*crossmatch*) de células T e B foi negativo. O protocolo de imunossupressão incluiu a terapia de indução com globulinas antitímocitos e a terapia de manutenção fez uso de prednisona 5 mg/d; tacrolimus com níveis sanguíneos entre 5 e 10 ng/ml; e micofelonato mofetil, 2 g/d.⁸

Durante os primeiros meses o paciente apresentou um retalho bem vascularizado com pele normal e rápida regeneração nervosa, a qual resultou em sensação tátil e protetora. Ele foi capaz de realizar várias atividades (eg. pegar um copo, escrever) com sua mão transplantada. No primeiro mês pós-transplante, ele desenvolveu hiperglicemia transitória e uma infecção por herpes vírus devido ao tratamento imunossupressor. Um episódio de rejeição aguda ocorreu na oitava semana pós-transplante, que foi caracterizada como uma lesão maculopapular eritematosa disseminada na pele da mão transplantada. As lesões sofreram regressão após doses orais de esteroides e uso de imunossupressores tópicos, como tacrolimus ou creme de clobetasol.⁸

Nos primeiros 6 meses o paciente aderiu ao tratamento de imunossupressão além do protocolo de fisioterapia. Posteriormente, ele aderiu ao tratamento de forma transitória antes de descontinuar o tratamento completamente. Durante o décimo quinto mês pós-transplante, sinais de rejeição apareceram sobre a pele da mão transplantada e as lesões pioraram progressivamente. As lesões eram notadamente parecidas com aquelas vistas nas lesões liquenóides cutâneas da doença enxerto-versus-hospedeiro. Como o paciente desejou a mão foi amputado em Londres no dia 2 de Março, 2001 (29 meses após o transplante). Após a amputação várias amostras de tecidos foram estudadas, confirmando a presença de alterações patológicas graves (infiltrado inflamatório e necrose) estavam presentes no componente cutâneo. Os outros componentes mostraram alterações mais suaves, ou nenhuma alteração. Um infiltrado linfocítico de moderada densidade formando um agregado perivascular solto foi demonstrado nas proximidades de músculos e tendões.⁸

A perda de um retalho também foi encontrada na série de Louisville. Um dos pacientes teve seu retalho amputado 9 meses após a cirurgia devido a uma isquemia secundária ao estágio final de vasculopatia do retalho.¹⁰

Cada uma dos estudos realizou 6 transplantes de mão cada. A equipe francesa realizou o primeiro transplante unilateral de mão, posteriormente cinco pacientes foram submetidos a cirurgias de transplante bilateral de mãos. A equipe de Louisville realizou o mesmo número de transplantes, sendo apenas um deles bilateral. As experiências de perda de retalho serão agrupadas paralelamente nas comparações de resultados. O seguimento dos transplantes variou de 6 meses a 12 anos.

V.1 Características dos receptores do TM

A série de Lyon apresentou 5 pacientes masculinos e um feminino, enquanto que a série de Louisville apenas transplantou pacientes do sexo masculino. A idade dos pacientes, ao serem submetidos ao TM, variou de 21 a 54 anos. As características dos doadores e receptores da série de Lyon são pormenorizadas a seguir na tabela 1:

Tabela 1- Características dos doadores e receptores					
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Data do Transplante	13.01.2000	30.04.2003	19.02.2007	04.07.2008	11.07.2009
Sexo	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino	Masculino
Idade ao transplante	33	21	27	29	21
Data da amputação	21.01.1996	14.09.2000	28.08.2004	13.04.2003	11.07.2004
Causa da amputação	Explosão	Esmagamento	Eletricidade	Queimaduras	Explosão
Nível da amputação	D:Punho E:Punho	D:antebraço médio E:antebraço distal	D:antebraço médio E: antebraço distal	D:palma E:punho	D:antebraço distal E:punho
Idade do doador	18	45	40	29	18
Incompatibilidade do HLA	5	4	4	3	5

Abreviaturas: E- esquerda: D- direita.

V.2 Terapias de Indução e de Manutenção

Os pacientes da série de Lyon foram submetidos a um protocolo de indução composto de globulinas antitimócito, e um protocolo de manutenção com: prednisona, tacrolimus e micofenolato mofetil. Os pacientes de Louisville passaram por uma indução com anticorpo policlonal, basiliximab (Simulect), o protocolo triplo de drogas para manutenção foi igual ao de Lyon. Três pacientes de Louisville receberam indução com o Campath 1H (tacrolimus e

MMF).

V.3 Episódios e Tratamento da Rejeição Aguda em Lyon e Louisville

A tabela 2 demonstra o número total de episódios de rejeição aguda associada ao protocolo de manutenção de cada instituição. O aparecimento dessas rejeições variou no tempo de acompanhamento de cada instituição. É importante notar que os pacientes 6 foram os que perderam os retalhos, por situações diversas, e estão sempre nessa posição nas tabelas a

	<u>Lyon</u>		<u>Louisville</u>	
	Nº de episódios	RI	Nº de episódios	RI**
Paciente 1	2 (10 a)	*	3 (12 a)	<u>Simulect</u> , <u>Prograf</u> , MMF e prednisona
Paciente 2	3 (7 a)	*	7 (10 a)	<u>Simulect</u> , <u>Prograf</u> , MMF e prednisona
Paciente 3	5 (3 a)	*	3 (4 a)	<u>Campath 1H</u> (<u>Prograf</u> e MMF)
Paciente 4	1 (2 a)	*	0 (2 a)	<u>Campath 1H</u> (<u>Prograf</u> e MMF)
Paciente 5	2 (1 a)	*	0 (6 m)	<u>Campath 1H</u> (<u>Prograf</u> e MMF e prednisona)
Paciente 6***	2 (2 a e 4m)	*	0 (9 m)	<u>Campath 1H</u> (<u>Prograf</u> e MMF)

Legenda:

* - Todos os 6 pacientes de Lyon receberam a mesma combinação de drogas no período de manutenção: Prednisona, Tacrolimus e MMF.

** - Os pacientes 1 e 2 pararam de usar a prednisona nos anos 8 e 6 pós-transplante.

*** - Os pacientes "6" de ambos os transplantes tiveram seus enxertos retirados devido a situações descritas anteriormente.

O Simulect é o nome comercial do basilimax e o Prograf do tacrolimus.

Abreviaturas: a – anos; m – meses; MMF: micofenolato mofetil; RI: regime de imunossupressão

seguir.

A tabela 3 informa as medicações usadas nos episódios de reação aguda (RA):

Tabela 3. Medicações usadas no tratamento da RA em <u>Lyon</u> e <u>Louisville</u>		
	<u>Lyon</u>	<u>Louisville</u>
Paciente 1	Aumento da dose oral de esteroides	Uso de esteroides
Paciente 2	Aumento da dose oral de esteroides	Globulinas antitimócito
Paciente 3	1º,2º – Esteroides IV 3º- Globulinas antitimócito 4º,5º – Aumento na dose oral de esteroides	1º – <u>Tacrolimus</u> e esteroides tópicos Restabelecimento da imunossupressão
Paciente 4	Esteroides IV	Não descrito
Paciente 5	1º Esteroides IV 2º Aumento na dose oral de esteroides	<u>Bólus IV de Metil-prednisolona</u>
Paciente 6	Doses orais de esteroides <u>Tacrolimus</u> tópico ou clobetasol	<u>Tacrolimus</u> tópico e/ou esteroides

V.4 Complicações do Transplante de Mãos em Lyon e Louisville

As complicações variaram de infecções oportunistas, complicações metabólicas e um caso de rejeição crônica. A tabela 4 lista as complicações de forma individualizadas em cada paciente:

Tabela 4. Complicações do TM nos estudos de <u>Lyon</u> e <u>Louisville</u>		
	<u>Lyon</u>	<u>Louisville</u>
Paciente 1	Hiperglicemia <u>Serum sickless</u>	CMV
Paciente 2	Hiperglicemia, Osteíte da ulna Trombose da AUE	Diabetes, <u>Adjust table row</u> rose dos quadris
Paciente 3	Infecção por EBV	CMV, MZL
Paciente 4	Sem complicações	Ganho de peso, alterações na função renal
Paciente 5	Celulite oral Trombose da ARD e AUE	Complicações das feridas cirúrgicas, baixa vascularização na mão direita
Paciente 6	Hiperglicemia, Infecção por HSV	Rejeição crônica no nono mês

Abreviaturas: HSV – Herpes Simplex Virus; CMV – Cytomegalovirus; MZL - linfoma de zona marginal
EBV – Epstein-Barr Virus; AUE – Artéria Ulnar Esquerda; ARD – artéria radial direita

Avaliação de discriminação entre 2 pontos e funcionalidade motora

A avaliação de discriminação entre 2 pontos de Lyon usou a classificação da *British Medical Research Council* ¹¹. A classificação S3+ equivale a recuperação útil da sensibilidade discriminatória. A tabela 5 apresenta esses valores além da avaliação da funcionalidade motora.

	Discriminação entre 2-pontos		Funcionalidade	
	Lyon	Louisville	Lyon	Louisville
Paciente 1	S3+	Sim, 5-9 mm	Recuperação parcial da MI	Recuperação da MI
Paciente 2	S3+	Apenas estímulos	Recuperação parcial da MI	Boa funcionalidade, sem recuperação de MI
Paciente 3	S3+	Apenas estímulos	Recuperação parcial da MI	Boa funcionalidade, MI atrasada no polegar
Paciente 4	0	Apenas estímulos	Recuperação limitada da MI	Boa funcionalidade, MI retornando
Paciente 5	0	Apenas estímulos	Recuperação limitada da MI	Bom progresso recente
Paciente 6	n/a	0	AD	Excelente pelo tempo

Abreviaturas: n/a – Não avaliado; AD: atividades diárias apenas; MI – Musculatura intrínseca (funcionalidade intrínseca).

VI. Discussão

VI.1 Questões relacionadas ao Doador da Mão

A habilidade de obter o consentimento da família para doação de forma ética, ao mesmo tempo garantindo a confidencialidade, é o passo primário essencial sem o qual nenhum transplante poderia ser realizado.¹²

Nos EUA existem 58 organizações que procuram órgãos (OPO) espalhadas pelo país. Organizações similares ocorrem ao redor do mundo. Existem OPOs em nosso país, as OPOs atuam da seguinte forma. Uma vez que o potencial doador é localizado, a equipe da OPO é responsável por todos os aspectos do processo de consentimento, *screening* para todas as doenças contagiosas, manejo do doador após a morte encefálica (ou durante o processo de cessamento de suporte no caso da doação ocorrer após morte cardíaca), coordenação da equipe de retirada do órgão ou tecido, embalar e selar os órgãos e tecidos.¹²

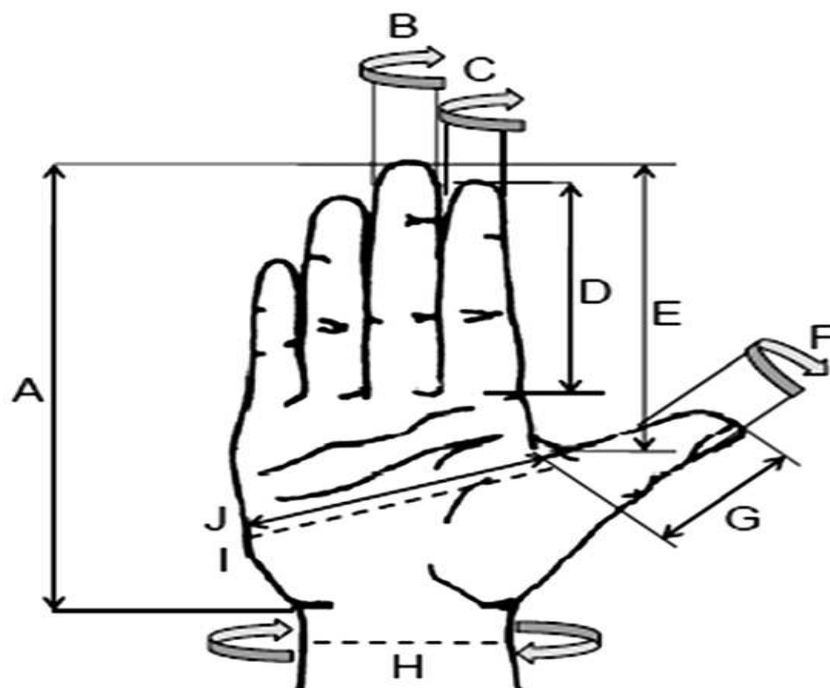
O processo de consentimento

Como o TM não é um procedimento que salva vidas, a obtenção do consentimento para captação de órgãos sólidos sempre será priorizada. A OPO exige critérios explícitos e inclusão que são avaliados no *screening* do potencial doador. A seguir são listados os critérios de inclusão de um doador:

- Consentimento para doação/recuperação do(s) membro(s) (uni- ou bilateral).
- Tipo sanguíneo ABO compatível ou idêntico ao do receptor planejado.
- Faixa etária compatível com o receptor planejado (de acordo com o cirurgião do transplante).
- A etnia igual ou similar a do receptor planejado.
- Tom de pele similar ao receptor planejado, como definido pelo quadro de cor e/ou fotografia da mão.
- Distribuição de pilificação similar ao do receptor planejado (sob avaliação do cirurgião).
- Nenhuma marca identificável na mão/membro a ser transplantada, incluindo marcas de nascença e tatuagens.

É interessante notarmos que a compatibilidade HLA não está incluída nesse critérios, enquanto que no transplante de órgão sólido a compatibilidade HLA é imprescindível. Além disso, as medidas detalhadas da mão e dos dígitos do receptor são necessárias para o OPO e a equipe da OPO deve ter treinamento para realizar essas medidas. A figura a seguir demonstra as medidas que devem ser tomadas na mão e dígitos realizada pela equipe de transplante usada pela UCLA.¹²

- A- comprimento da mão do pulso a ponta do dedo médio;
- B- circunferência do dedo médio;
- C- circunferência do dedo



indicador; D- comprimento do dedo indicador; E- comprimento do primeiro web space ao dedo médio; H- circunferência do pulso I- circunferência da mão pela linha cardinal de Kaplan. J- linha cardinal de Kaplan.

Manejo do doador e procedimentos da sala de operação

Os princípios do manejo do doador para órgãos sólidos são aplicados na recuperação da mão. A exceção é a fixação das linhas arterial e venosa e dar ênfase a manutenção a extremidade procurada. Por se tratar de um procedimento que salva vidas o transplante de órgão sólido é sempre precedente ao TM. A captação da mão ocorre sob controle de um torniquete, há uma perda mínima de sangue e uma chance muito pequena da captação desestabilizar o doador. Na estudo de Sue V. foram desenvolvidos 2 cenários díspares para guiar o protocolo de coleta dos órgãos e mão. No cenário A, após a primeira equipe torácica e primeira equipe abdominal de captação chegarem ao hospital do doador, o paciente é transferido a uma sala de operação. O time de captação da mão pergunta se pode iniciar a captação do membro antes da incisão para órgãos sólidos. Se todas as equipes e centros consentirem, a captação da mão ocorre antes da incisão para captação dos órgãos. ¹²

Caso alguma das equipes não concorde, as equipes procedem ao cenário B. No cenário B, as equipes de captação torácica e abdominal iniciam a dissecação e captação dos órgãos. Todos os vasos utilizados no processo são isolados. Logo antes da heparina ser administrada e a canulação tem início, as equipes pausam a captação dos órgãos. A mão é então posicionada para exploração da equipe da mão. A mão é captada em 30 a 40 minutos. Ao fim da captação, o torniquete se mantém intacto até após o clampeamento cruzado. (*cross clamping*). A equipe de captação dos órgãos então procede com o *cross clamping* e a exploração dos órgãos. A OPO e a equipe de TM precisam desenvolver um instrumento básico padronizado de listagem para hospitais doadores que fornecerão a captação do membro. Instrumentos e equipamentos especializados são pré embalados e levados ao hospital pela equipe de TM. Após a captação do membro desarticulado, a equipe de TM é responsável por trazer as soluções, instrumentos e cateteres de perfusão. ¹²

A equipe de captação da mão é também responsável pela reconstrução do doador, incluindo sutura dos vasos e fechamento apropriado da incisão no coto. Se foi estabelecido previamente que a família optou por uso de uma prótese, ela deve ser posicionada pela equipe de captação da mão. A OPO e a equipe de transplante também precisa estabelecer procedimentos para adequada embalagem, selagem e transporte da extremidade captada. O selo deve diferenciar se a mão é direita ou esquerda; se foi feita uma captação bilateral, devem ser realizadas selagens individuais. O selo também deve incluir o número de identificação do doador. É um papel específico da OPO manter a lista e colher os dados para encontrar políticas de alocação para cada órgão. Políticas de alocação que determinam qual candidato recebe o órgão ainda

não existe para o VCA. Até o atual momento o número de candidatos a receber o TM é pequeno e quase não há competição entre doadores nos centros.¹²

V.2 Considerações éticas

Em um inquérito realizado por Mathes e colegas em cirurgiões de mão sobre sua visão do TM, 24% foram a favor do TM, 45% foram contra e o resto (31%) estavam indecisos. A discussão ética para transplante de mão foca nos seguintes princípios: risco x benefício, não-maleficência x beneficência, paternalismo x autonomia e consentimento informado, que serão abordados separadamente a seguir.

Risco x Benefício

O paciente amputado não encara a decisão de receber um transplante ou morrer, ao contrário do que ocorre com os pacientes que necessitam de órgãos sólidos, como o fígado. O transplante da mão é dispensável para sobrevivência e submeter-se ao transplante tem o potencial de aumentar as chances de mortalidade.¹³ Além disso, a validade do transplante de mão só pode ser determinada quando baseada na qualidade de vida pós-cirurgia, enquanto que no transplante necessário a vida, ocorre um aumento da sobrevida.¹⁴

Em contra partida, os adeptos ao TM apontam que o transplante de órgãos como rim e pâncreas podem também não salvar vidas. Pacientes renais podem manter-se através da diálise e não precisam do transplante renal para aumentar sua sobrevida. Apesar de existirem riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, os maiores riscos que o paciente sofre são decorrentes de uma exposição vitalícia de multi imunossupressores. Alguns relatos tem mostrado desenvolvimento de malignidade e problemas particulares dos transplantes como a doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD). As medicações em si tem efeitos colaterais incluindo hipertensão, diabetes, nefrotoxicidade e Síndrome de Cushing. Os riscos decorrentes do uso crônico dessas medicações nos leva a refletir que crianças não devem ser submetidas a esse procedimento.¹³ Os que apoiam o TM argumentam que os riscos da imunossupressão podem ser monitorados na população adulta. A combinação e adição de diferentes medicamentos pode permitir a diminuição da concentração geral de uma única droga, limitando dessa forma seu poder de toxicidade.¹⁵

Princípio da não-maleficência x beneficência

Conhecidos os riscos, quem tem a palavra final? O paciente ou o cirurgião? Os cirurgiões seguem o *primum non nocere*, eles não querem submeter o paciente aos riscos do transplante. No entanto, como profissional da saúde eles devem fazer o melhor para o seu paciente, dessa forma, cumprindo com a beneficência. O princípio da não-maleficência apoia a posição de não oferecer o transplante ao paciente. Como o transplante de mão não salva vidas, é difícil para o médico sozinho tomar a melhor decisão para o paciente, o que cria o argumento de que

o único cirurgião que pode tomar a melhor decisão para o paciente é o cirurgião amputado das duas mãos.¹³

Paternalismo x Autonomia

Se seguido o princípio da beneficência os cirurgiões não optariam pela cirurgia. Dessa forma não causariam nenhum mal ao paciente. Entretanto essa abordagem é paternalista, o que vai de encontro a ascensão do respeito à autonomia do paciente.¹³

Autonomia do paciente

Estudos tem demonstrado os potenciais benefícios do TM incluindo 3 efeitos desejados pelo paciente: (1) restauração da funcionalidade, (2) reconstrução de uma imagem corporal normal e (3) potencial de eliminar o fenômeno do membro fantasma.¹³ Em contrapartida, como este procedimento ainda é considerado experimental, o princípio de autonomia não pode ser aplicado neste caso. ¹⁶

Efeito Duplo

O efeito duplo significa que, apesar do mal causado ao paciente como consequência da operação, é ético prosseguir até quando nossa intenção seja de causar o bem para o paciente. A regra do efeito duplo requer que a natureza do TM seja boa, que o cirurgião tenha intenção de alcançar bons efeitos e não os maus efeitos (complicações da imunossupressão) e por último, que os efeitos benéficos sejam superiores aos efeitos nocivos, dessa forma justificando a operação. Apesar dos 2 primeiros critérios estarem de acordo aos preceitos cirúrgicos, o terceiro quesito não está tão claro. Quanto maior for a informação clínica colhida dos TM, a habilidade de classificar os riscos e os benefícios da cirurgia será mais apurada e poderá permitir o aumento da autonomia do paciente no processo de decisão. ¹³

Consentimento Informado

Oponentes do TM argumentam que o processo de decisão do paciente é falho devido a falta de informação para um levantamento completo de prós e contras ³¹. Outros afirmam que o TM falha em oferecer uma informação definida nos resultados funcionais e na probabilidade de rejeições futuras. A técnica cirúrgica não é nova ou experimental devido ao reimplante da mão humana ser um procedimento corriqueiro, mas a aplicação dessas técnicas no transplante de mão é uma novidade. ¹³

Identidade

Enquanto nos transplantes de órgãos sólidos o órgão não é exposto, no TM a mão está sempre exposta e frequentemente realiza um papel na identidade do receptor. O receptor vê a mão transplantada como se as qualidades pessoais da pessoa estivessem sido transferidas e

pode causar uma rejeição psicológica a essas qualidades (ref 17). Essa foi a razão do paciente do primeiro transplante de mão ter pedido a retirada do membro em 2001. Um dos pontos levantados contrário ao TM é relacionado a questões como tom de pele compatível, mudança de forma da mão após transplante e impressões digitais. As impressões digitais tem pouca mudança após o transplante. Quanto maior o número de TM são realizados anualmente, existirá a necessidade de maior regulação para proteger não apenas a identidade do doador mas também a identidade original do receptor. ¹³

Considerações Financeiras

Múltiplos fatores financeiros devem ser considerados, incluindo custos da operação, estadia hospitalar, terapia para mão, consultas, imunossupressão e tempo sem trabalhar. Estes custos podem ser minimizados pelo benefício do paciente voltar a força laborativa. Os pesquisadores estimam que os custos para toda a vida de um transplante único ou duplo está entre \$528,000 e \$530,000 dólares. Os custos vitalícios para uma prótese única é um pouco maior que US\$ 20,000 e para uso de 2 próteses aproximadamente US\$ 41,000. Consoante a esses achados, os pesquisadores concluíram que o uso da prótese é preferível na amputação de um dos membro, devido a sua utilidade e vantagens financeiras. De acordo com essa análise, do ponto de vista econômico, o uso contínuo de prótese para amputações uni ou bilaterais é a opção preferível. Apesar da análise ser importante, é difícil estabelecer um valor para qualidade de vida. ¹³

Regras e Regulação

Esta seção discorre sobre o programa de transplante de mão de Louisville e como ele serve como modelo para regulação da equipe em todo processo do TM.

O programa de TM foi fundado em 1996 na Universidade de Louisville, faz parte do corpo do programa cirurgias plásticas, cirurgias de mão, cirurgias de transplante e psiquiatria. Para demonstrar *background* científico e evidências que fundamentam o TM, o centro realizou múltiplos estudos apontando a viabilidade em modelos suínos. Para apresentação pública, o programa foi apresentado em múltiplas conferências e se manteve aberta a debates. Os pacientes que podem ser selecionados são submetidos a uma avaliação psiquiátrica rigorosa que enfatizam a adaptação ao novo corpo, nível de expectativas realistas, adaptação com uma mão cadavérica e potencial regressão psicológica que pode levar a rejeição da mão. Além disso o paciente deve nomear um advogado o que irá assegurar a autonomia do paciente e fortalecer o consentimento informado. ¹³

VII Conclusão

O transplante de mão cresceu muito nessas 3 décadas passadas graças a: evolução no campo dos imunossuppressores, a rede estruturada para transplante de órgãos sólidos, consentimento informado para captação do membro, experiências com marcadores moleculares e quimerismo. O principal obstáculo para ampla aplicabilidade do TM segue sendo os efeitos colaterais da imunossupressão por longa data. Após a comprovação da relação entre uso de esteroides e aumento do risco cardiovascular essa classe tem sido evitada nos protocolos de imunossupressão. A abordagem da família do potencial doador é o passo elemental para o início do processo. A identidade do doador deve ser salvo guardada. Questões éticas relacionadas a risco x benefícios, autonomia do paciente e o efeito duplo devem sempre estar na pauta do debate sobre o TM. A questão financeira deve ter destaque à utilização clínica do TM, as drogas imunossupressoras aliadas a uma rede de servidores que incluem cirurgiões, psiquiatras e fisioterapeutas oneram bastante o procedimento.

Referências

1. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, et al. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation* 2010;90:1590–4.
2. Peacock EE Jr, Madden JW. Human composite flexor tendon allografts. *Ann Surg* 1967;166:624–9.
3. Benhaim P, Anthony JP, Ferreira L, et al. Use of combination of low-dose cyclosporine and RS-61443 in a rat hind limb model of composite tissue allotransplantation. *Transplantation* 1996;61:527

4. Wu S, Xu H, Ravindra K, et al. Composite tissue allotransplantation: past, present and future—the history and expanding applications of CTA as a new frontier in transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:463–5.
5. Ravindra KV, Ildstad ST. Immunosuppressive Protocols and Immunological Challenges Related to Hand Transplantation Department of Surgery, Hand Clin. 2011 Nov;27(4):467-79, ix
6. Haultz T, Zelger B, Krapf C, et al. Molecular Markers and Targeted Therapy of Skin Rejection in Composite Tissue Allotransplantation, *Am J Transplant*. 2010 May;10(5):1200-9. Epub 2010 Mar 26.
7. Cavadas PC, Landin L, Ibanez J. Bilateral hand transplantation: Result at 20 months. *J Hand Surg Eur Vol* 2009; 34: 434–443.
8. Petruzzo P., Dubernard JM. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the french program.
9. Swearingen B, Ravindra K, Xu H, et al. Science of composite tissue allotransplantation. *Transplantation*. 2008 Sep 15;86(5):627-35.
10. Kaufman C.L., Breidenbach W. World Experience After More Than a Decade of Clinical Hand Transplantation: Update from the Louisville Hand Program. *Hand Clin* 27 (2011) 417–421
11. Pradier JP, Oberlin C. Acute deep hand burns covered by pocket flap-graft. *J Burns Wounds*. 6: e 1 2007 January 16.
12. Sue V, McDiarmid, Kodi K, Azari. Donor-Related Issues in Hand Transplantation
13. Jeff Chang, David W. Mathes. Ethical, Financial, and Policy Considerations in Hand Transplantation
14. Jones NF. Concerns about human hand transplantation in the 21st century. *J Hand Surg Am* 2002;27(5):771–87.
15. Benatar D, Hudson DA. A tale of two novel transplants not done: the ethics of limb allografts. *BMJ* 2002;324(7343):971–3.
16. Kaufman CL, Blair B, Murphy E, et al. A new option for amputees: transplantation of the hand. *J Rehabil Res Dev* 2009;46(3):395–404.
17. Dickenson D, Widdershoven G. Ethical issues in limb transplants. *Bioethics* 2001;15(2):110–24.

