Port J Nephrol Hypert 2015; 29(4): 275-281
Advance Access publication 31 December 2015

The challenging days of Nephrology

Looking at the past, reflecting on the present, projecting the future

Os desafios da Nefrologia

Olhar o passado, refletir no presente, projetar o futuro

Rui Alves

Editor-in-Chief

The duty of the man who investigates the writings of scientists, if learning the truth is his goal, is to make himself an enemy of all that he reads, and... attack it from every side. He should also suspect himself as he performs his critical examination of it, so that he may avoid falling into either prejudice or leniency.

– Hasan Ibn al-Haytham (Alhazen) (965-1040)

OLHAR O PASSADO

Os médicos em geral, e em particular os nefrologistas, têm a grande responsabilidade de pensar reiteradamente sobre o "estado da arte" da profissão. Não existe futuro sem memória e, por isso, vale a pena deitar um olhar, ainda que breve, sobre alguns dos grandes desafios e conquistas da nefrologia ao longo dos tempos. Depois, devemos refletir sobre o momento actual e sobre a forma como estamos preparados para projectar o futuro, num mundo em constante transformação e adversidade económica, cultural mas também de ideais.

Nos tempos que atravessamos, e com a bagagem científica que a espécie humana conseguiu reunir até aqui, aqueles que nos antecederam iniciaram a construção de uma rede intrincada de informação e conhecimento sobre o rim cuja sofisticação cresceu com o avançar dos anos. Sem o saber desvendaram fenómenos sobre os quais assenta a ciência médica que mais tarde veio a chamar-se de nefrologia. Nesse tempo o pensamento médico configurava um todo em que a interpretação integrada do funcionamento de órgãos e sistemas era absolutamente crucial.

LOOKING AT THE PAST

Physicians in general, and nephrologists in particular, have the responsibility to think constantly about the "state of the art" of our profession. There is no future without memory and, so, it is worth taking a look, albeit briefly, at some of the great challenges and achievements of nephrology over time. Then, it is worth reflecting on the present moment and on how we are prepared to project the future in an incessantly changing world of economic, cultural, as well as ideological adversity.

In the times we are traversing, and with the scientific expertise that mankind has been able to gather so far, those who came before us began the construction of an intricate body of knowledge about the kidney, the sophistication of which has increased with advancing years. Unknowingly, they unravelled phenomena upon which medical science is based and that, later, came to be called nephrology. In those days, the physician's thinking stood for a whole where the integrated interpretation of the functioning of the body's organs and systems was crucial.

Para além do significado fisiopatológico bem conhecido da doença renal nos dias de hoje é muito interessante verificar que a importância atribuída ao rim remonta a tempos imemoriais, tendo sido alvo até de passagens na Bíblia onde era considerado, conjuntamente com o coração, o símbolo da integridade somática e mental[1].

Na história da Nefrologia é incontornável o nome Richard Bright como um dos primeiros clínicos a relacionar, em 1827, a presença de proteinúria com a doença renal, e provavelmente o primeiro a fundar no Guy´s Hospital em Londres o protótipo de um serviço de Nefrologia. Mas mesmo antes daquela data já o engenho de investigadores, biólogos e fisiologistas ajudavam a salientar o papel do rim no contexto do meio interno. Por exemplo, o significado fisiopatológico da hipertensão não seria conhecido se o reverendo Stephen Hales, em 1733, não tivesse feito os primeiros testes de medição da pressão arterial, ainda que a relação entre hipertensão e rim só tivesse vindo a ser estabelecida, em 1871, num trabalho publicado por Ludwig Traube[2].

Em meados do século XIX com Claude Bernard e até Homer Smith nos anos 30 e 40 do século XX, em passos muito arrojados, tendo em conta as grandes limitações que a tecnologia experimental colocava naquela época, continuou a fantástica caminhada no aprofundar do entendimento sobre a fisiologia renal. Convém referir que as primeiras biópsias renais foram realizadas em 1900, mas foi sobretudo nas décadas de 50 e 60 que uma nova era se abriu na compreensão da patogénese da doença renal. As manifestações clínicas e analíticas passaram a ser sustentadas pela observação e interpretação histopatológica, abrindo caminho para melhorar o tratamento de patologias como a síndrome hemolítico-urémico, a glomeruloesclerose focal e segmentar e a nefropatia IgA.

Na história da nefrologia releva-se a importância da nefropatia diabética com a descrição da glomeruloesclerose nodular por Paul Kimmelstiel e Clifford Wilson, em 1936, ainda que a relação daquela lesão com a diabetes só viesse a ser estabelecida por Arthur Allen em 1941. Nas doenças sistémicas autoimunes o atingimento renal no lúpus eritematoso sistémico foi descrito pela primeira vez por William Osler em 1895, mas a primeira classificação histopatológica só veio a ter lugar em 1974.

In addition to the currently well known pathophysiological significance of kidney disease, it is very interesting to realize the importance attached to the kidney since time immemorial and that it has even been subject to passages in the Bible where it was considered, together with the heart, the symbol of somatic and mental integrity[1].

In the history of Nephrology the name Richard Bright is incontrovertible as one of the first clinicians to relate, in 1827, the presence of proteinuria to kidney disease and, to my knowledge, the first to establish the prototype of a Nephrology Department at Guy's Hospital in London. But even before that date the ingenuity of researchers, biologists and physiologists were helping to draw attention to the kidney's role in the internal environment context. As an example, the relationship, between the kidney and high blood pressure would not have been possible had the Reverend Stephen Hales not done the first tests measuring blood pressure in 1733, notwithstanding that the kidney interrelation with hypertension would only be established, in 1871, in a paper published by Ludwig Traube[2].

The fantastic journey to deepen the understanding of renal physiology continued in the mid-nineteenth century with Claude Bernard, and even Homer Smith in the 1930s and 40s, with very bold steps, taking into account the major constraints of experimental technology at the time. The first kidney biopsies were performed as early as 1900, but it was mainly in the 1950s and 60s that a new era opened itself to the understanding of the pathogenesis of kidney disease. The clinical and analytical manifestations began to be supported by observation and histopathological interpretation, paving the way for improving the treatment of diseases such as haemolytic uraemic syndrome, focal and segmental glomerulosclerosis, and IgA nephropathy.

Paul Kimmelstiel's and Clifford Wilson's description of nodular glomerulosclerosis in 1936 heightened the importance of diabetic nephropathy in the history of nephrology, although Arthur Allen would only establish its relationship with diabetes in 1941. In autoimmune systemic diseases, William Osler first described kidney involvement in systemic lupus erythematosus, in 1895, but the first histopathological classification only took place in 1974.

Passo a passo, os avanços extraordinários no conhecimento da fisiologia e patogénese da doença renal, tal como noutras áreas da medicina, tiveram desde sempre o objectivo de mitigar o sofrimento, estabilizar e se possível recuperar a função do orgão. Isto desde sempre significou encontrar a cura, mas em boa verdade, e no que à nefrologia diz respeito, apesar de ser reconhecida uma evolução ao longo destes quase cento e noventa anos, continuou e continua a pairar nos nefrologistas a sombra da frustração relativamente ao tratamento das nefropatias.

Aquilo que hoje sabemos sobre a diversidade e complexidade dos fenómenos biomoleculares, imunoinflamatórios e genéticos, consegue de alguma forma explicar a nossa quase "ancestral" incapacidade em dominar categoricamente a doença renal. A singularidade do tecido com as diferentes funções, delicadas e multifacetadas sempre dificultaram a descoberta do "cálice sagrado" do tratamento virtuoso.

Foi assim que no tratamento da doença renal, e ao longo dos tempos, se foram desenvolvendo fármacos essencialmente dirigidos a controlar a resposta inflamatória, melhorar o controlo metabólico e a regular a pressão arterial. Mas a falência renal, crónica progressiva e irreversível, ou aguda, e com elas a morte inevitável, sempre ensombrou as expectativas de clínicos e investigadores.

Entre os anos 30 e 60 do século XX a síndrome urémica tinha por principal tratamento a dieta restritiva em proteínas, mas as consequências objetivas foram sempre de desalento total. A conclusão foi o ponto de partida para um objectivo crucial embora complicado de atingir – se não era possível tratar o rim, então havia que o substituir!

O conceito de diálise foi criado, em 1854, por Thomas Graham e a primeira sessão de hemodiálise num ser humano foi conduzida por Georg Haas em 1924, até que em 1943 Willem Kolff desenvolveu o primeiro dialisador (rim artificial). Na diálise peritoneal foi Georg Ganter quem publicou, em 1923, as primeiras experiências.

O sonho pioneiro de transplantar células e tecidos teve a sua primeira concretização, em 1818, através da primeira transfusão sanguínea, seguiram-se depois o osso e a pele. Em 1902, na escola médica de Viena, Áustria, foram realizados os primeiros transplantes de rim em animais. Em 1954 Joseph Murray e colaboradores,

Step by step, the extraordinary advances in the knowledge of physiology and pathogenesis of kidney disease, as in other areas of medicine, always aimed at alleviating the suffering, stabilizing and, if possible, restoring the organ's function. This has always meant finding the cure but, in actual fact, and as far as nephrology is concerned, although it is recognized that remarkable progress has been achieved in almost two centuries, the shadow of frustration regarding the treatment of nephropathies still hovers over nephrologists.

What we now know about the diversity and complexity of biomolecular, immuno-inflammatory and genetic phenomena, can somehow explain our almost ancestral inability to master kidney disease. The singularity of the tissue with different, delicate and multifaceted functions has always hindered the discovery of the "holy grail" of the exceptional treatment.

This is how in the treatment of renal disease, and over time, drugs were developed primarily targeted at controlling the inflammatory response, improving metabolic control and regulating blood pressure. But renal failure, chronic progressive and irreversible or acute and, with them, the inevitable death, has always overshadowed the expectations of clinicians and researchers.

Between the 1930s and the 1960s, the main treatment for uraemic syndrome was a protein restricted diet, but the objective consequences were always total frustration. The conclusion was the starting point for a crucial objective, albeit difficult to achieve –if the kidney could not be treated, then it had to be replaced!

Thomas Graham conceived dialysis in 1854 and Georg Haas performed the first haemodialysis session in a human being in 1924. Willem Kolff developed the first dialyzer (artificial kidney) in 1943. Georg Ganter published the first experiments in peritoneal dialysis in 1923.

The pioneer dream of transplanting cells and tissues had its first realization, in 1818, through the first blood transfusion, later followed by bone and skin. In 1902, in Vienna's medical school, in Austria, the first kidney transplants were performed in animals. In 1954, Joseph Murray and

apoiados nos conhecimentos sobre imunobiologia da rejeição desenvolvidos por Peter Medawar nos anos 40, realizaram o primeiro alotransplante renal bem sucedido.

colleagues, supported in the knowledge of immunobiology of rejection developed by Peter Medawar in the 1940s, performed the first successful renal allotransplant.

REFLETIR NO PRESENTE

Sujeita a ciclos sucessivos de avanço e retrocesso a medicina moderna trouxe-nos, indiscutivelmente, importantes progressos sobretudo no domínio do diagnóstico, através da imagem e das técnicas laboratoriais, cujo notável aperfeiçoamento oferece hoje uma extraordinária visão dos mecanismos da doença. A biologia molecular aplicada à genómica, proteómica e metabolómica desbravou caminhos nunca antes alcançados para muitas das áreas da medicina incluindo a nefrologia. Conhecemos hoje muito melhor a fisiologia renal e a patogénese das doenças glomerulares, túbulo-intersticiais e vasculares o que nos tem vindo a permitir identificar os principais alvos terapêuticos, que noutros tempos eram células, e hoje são moléculas. No respeitante ao tratamento avançou-se com o desenvolvimento de agentes biológicos com atuação selectiva nas vias de sinalização, procedimentos de interferência e manipulação genética, e a descoberta e aprofundamento do papel das células estaminais na deslumbrante medicina regenerativa.

Mas estas iniciativas promissoras encontram-se ainda confinadas a espaços de investigação diferenciada de países com grande potencial financeiro. Em boa verdade, e na grande maioria dos casos, o orçamento alocado para investigação em nefrologia é insignificante, sendo que a maior parte das verbas disponíveis para a saúde são grandemente canalizadas para o tratamento global da doença renal crónica terminal. Este facto deve-se obviamente à exiguidade da condição económico-financeira dos países que se deparam prioritariamente com o imperativo nobre de tratar uma população crescente e envelhecida, não permitindo que os doentes sucumbam à insuficiência renal.

É bem sabido que a diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial, a síndrome metabólica e o envelhecimento são os grandes motores epidemiológicos da doença renal crónica, mas são patologias exaustivamente aprofundadas por especialidades como a cardiologia, a endocrinologia, a medicina interna e a medicina geral e familiar. Aqui o papel da nefrologia deveria ser mais

REFLECTING ON THE PRESENT

Subject to successive cycles of moving forwards and backwards, modern medicine has unquestionably brought us important progress in the domain of diagnostic imaging and laboratory techniques, the remarkable improvement of which today offers an extraordinary view of the mechanisms of disease. Molecular biology applied to genomics, proteomics and metabolomics has broke new, unprecedented ground for many areas of medicine including nephrology. Today we have much better knowledge of the renal physiology and the pathogenesis of glomerular, tubulointerstitial and vascular diseases that have been allowing us to identify the main therapeutic targets, which in the past were cells and today are molecules. Treatment has progressed with the development of biological agents with selective action on signalling pathways, genetic interference and manipulation procedures, and the discovery and development of the role of stem cells in regenerative medicine.

But these promising approaches are still confined to differentiated research areas in countries with great economic potential. Actually, in most cases the budget allocated for research into nephrology is negligible, with the funds available for health being largely channelled to the overall treatment of chronic terminal renal disease. This is obviously due to the modest economic resources of the countries that are primarily faced with the imperative of preventing kidney failure, while treating a growing and ageing population.

It is well known that diabetes mellitus, hypertension, metabolic syndrome and ageing are major epidemiological engines of chronic kidney disease, and these disorders are the focus of other specialties, such as cardiology, endocrinology, internal medicine and general and family medicine. Here the role of nephrology should be more valued in preventing the progression of the kidney diseases

valorizado no domínio da prevenção da progressão da doença e não somente conotado com o tratamento substitutivo, quando a falência é já irreversível. Por outro lado, é certo que a relativamente baixa prevalência das nefropatias na população geral tem gerado fraco incentivo à investigação e ao desenvolvimento de novos fármacos pela indústria farmacêutica, sobretudo dedicada às áreas da oncologia geral, cardiovascular e patologia urogenital[3]. A biotecnologia com desenvolvimento de novos agentes biológicos em diversas áreas médicas, cobrindo doenças raras, e com aplicação também em nefrologia, como já referimos, é auspiciosa, mas coloca problemas financeiros aos já débeis orçamentos para a saúde, espartilhando médicos e gestores em sérios considerandos de natureza ética.

Atendendo a este contexto é fácil compreender o motivo porque desde há muito o caminho trilhado pela nefrologia nas áreas da investigação e terapêutica tem privilegiado a diálise, sobretudo a hemodiálise, e a transplantação renal. É inquestionável que esta estratégia deu os seus frutos: a qualidade de vida e a sobrevivência destes doentes melhorou significativamente ao longo dos últimos 50 anos. Isto ficou a dever-se à grande sinergia entre investigadores e a indústria farmacêutica, interessada nestas áreas, sem a qual não teria sido possível o significativo progresso técnico dos dispositivos para diálise e o desenvolvimento de novos fármacos imunossupressores. É justo, por outro lado, reconhecer o trabalho altamente meritório das sociedades internacionais de nefrologia no domínio da definição de normas de orientação na prática em diversas áreas da nefrologia clínica, diálise e transplantação renal. Todavia, e nos pontos que lhe são comuns, estas normas aparecem frequentemente deslocadas de uma prática que se pretenderia consensual em relação a outras áreas médicas.

PROJETAR O FUTURO

Em pleno século XXI, que maiores desafios se colocam aos futuros nefrologistas? Aparentemente parece frustrante aproximar-se um tempo em que a nefrologia clínica, nos países com baixa condição económica, será cada vez mais dominada pelo tratamento das complicações da doença renal crónica num número cada vez maior de doentes, envelhecidos e em diálise, em detrimento da actividade de investigação. Em instituições com fortes constrangimentos financeiros, fora dos

and not only associated with replacement therapy when the failure is already irreversible. On the other hand, it is certain that the relatively low prevalence of nephropaties in the general population has generated little incentive for research and development of new drugs by the pharmaceutical industry, largely dedicated to the areas of general oncology, cardiovascular and urogenital diseases[3]. The development of new technologies in various medical areas covering rare diseases, including nephrology, as already noted, is encouraging, but poses economic problems for already inadequate health budgets, creating serious ethical issues for physicians and managers.

Thus, it is understandable why the path followed for so long by nephrology in the areas of research and therapy has privileged dialysis –especially haemodialysis– and renal transplantation. This strategy has borne fruit: the quality of life and survival of these patients has improved considerably over the last 50 years. This was due to the great synergy between researchers and the pharmaceutical industry interested in these areas, without which the significant technical progress of dialysis devices and the development of new immunosuppressive drugs would not have been possible. It is, nonetheless, fair to recognize the highly commendable work of the international nephrology societies in defining guidelines setting practice standards in various areas of clinical nephrology, dialysis and renal transplantation. However, and in common aspects, these standards often appear displaced from a practice that should be consensual vis-à-vis other medical areas.

PROJECTING THE FUTURE

In the course of this twenty-first century, which major challenges will future nephrologists face? It is frustrating that a time is coming when, in countries with low economic status, clinical nephrology will be increasingly dominated by the treatment of complications of chronic kidney disease in a growing number of elderly patients undergoing dialysis, to the detriment of the research activity. In institutions with strong economic constraints, outside major urban centres, without technological infrastructure and/or access to funding for projects, young nephrologists will be prevented from

grandes centros, sem infraestruturas tecnológicas e/ou sem acesso a financiamento para projectos, os jovens nefrologistas virão a estar sempre arredados de qualquer experiência inovadora no aprofundamento de conhecimentos e, consequente, da produção científica.

Sendo estes bons argumentos para o desinteresse dos mais novos, e a quebra já perceptível, tanto em Portugal como no estrangeiro de opção nesta especialidade, os seniores têm a responsabilidade essencial de colocar a nefrologia no lugar a que tem pleno direito no âmbito das outras valências médicas. Há, neste sentido, um trabalho muito importante a fazer junto das especialidades que dominam o *marketing* médico, e através delas "convencer" melhor a indústria farmacêutica da importância da nefrologia; criar redes integradas de investigação e desenvolvimento que aproximem os centros universitários entre si, e estes dos centros mais periféricos é um desiderato fundamental; criar uma cultura de conhecimento nefrológico translacional através do fomento da criação de equipas conjuntas de investigadores, num diálogo permanente entre as áreas clínica e básica; a nefrologia tem de se afirmar categoricamente no plano da educação e prevenção das doenças renais e só poderá fazê-lo concertando práticas com as outras especialidades e, nomeadamente, privilegiando a articulação com os cuidados primários de saúde e envolvendo a sociedade civil.

Em suma, e rompendo com a adversidade dos tempos, a formação em nefrologia deverá ter por lema 'combinar a elevada diferenciação em competências necessárias à prática clínica com a indispensável sagacidade intelectual para aprofundar conhecimentos e sabedoria'.

A literatura médica tem cumprido a sua quota-parte na implantação da nefrologia no mundo, divulgando experiência, conhecimento e descoberta. É fundamental dinamizar o interesse dos jovens nefrologistas para a necessidade de desenvolver na sua rotina clínica uma *praxis* de investigação translacional que possa ser vertida em publicação. É preciso fazer renascer os ideais que nortearam o inconformismo dos grandes nefrologistas de todos os tempos.

Em Portugal o "Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension" participará ativamente nesse desafio.

Para terminar, findo que está o ano 2015, dirijo o meu muito obrigado pela preciosa colaboração às "Publicações

acquiring any experience in the improvement of knowledge and, consequently, from scientific production.

These being good arguments for the disinterest of the younger doctors, and the already perceptible decrease of option for this specialty, both in Portugal and abroad, the primary responsibility lies with the older practitioners to restore nephrology to its rightful place within the framework of the other medical specialites. There is, in this respect, a very important task to be done with the specialities dominating the medical marketing and, through them, do a better job of persuading the pharmaceutical industry of the importance of nephrology; creating integrated networks of research and development bringing universities together, and involving the peripheral centres is a fundamental desideratum; creating a culture of translational nephrological knowledge by fostering the formation of joint teams of researchers in a permanent dialogue between clinical and basic areas; nephrology must assert itself categorically in terms of education and prevention of kidney disease, and can only do so in concert with other specialities and, namely, by privileging the articulation with basic health care.

To sum up, and relinquishing the times' adversity, an apt motto for training in nephrology would be 'combining the high differentiation in skills needed for clinical practice with the indispensable intellectual sagacity to deepen one's knowledge and wisdom'.

The medical literature has fulfilled its share in the implementation of nephrology worldwide, disseminating experience, knowledge and discovery. It is crucial to boost the interest of young nephrologists to the need to develop in their clinical routine a praxis of translational research that can be poured into publication. It is necessary to revive the ideals that guided the nonconformism of the great nephrologists of all time.

In Portugal, the "Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension" will actively participate in this challenge.

To conclude, now that 2015 is ending, I extend my thanks for the precious collaboration to "Publicações

Ciência e Vida" na pessoa da sua Diretora, Drª Sofia Carrondo, e à Drª Lila Rebelo, Assistente Editorial da nossa revista, que nos tem dispensado um apoio técnico absolutamente fundamental na revisão dos manuscritos.

A todo o corpo editorial da revista, em particular aos meus Editores-Adjuntos Drª Lídia Santos, Drª Josefina Santos e Drª Patrícia Branco, a minha palavra de profundo apreço por toda a colaboração prestada. Aos nossos Revisores, cuja função altamente meritória tem permitido tornar a revista uma realidade, e em particular a todos os Autores que nos escolheram para publicar o seu trabalho, estendo também as minhas cordiais saudações e agradecimentos.

Ciência e Vida "in the person of its Manager, Ms Sofia Carrondo, and to Ms Lila Rebelo, Editorial Assistant of our Journal, for her invaluable support in the linguistic review of manuscripts.

I would like to express my most sincere appreciation to the entire Editorial Board of the Journal, particularly to my Associate Editors Dr. Lydia Santos, Dr. Josefina Santos and Dr. Patricia White. I also extend my cordial greetings and thanks to our Reviewers, whose highly meritorious work has helped make the Journal a reality, and to all the Authors who chose our Journal to publish their work.

Referências

1. Ritz E, Wiecek A. The kidney in the bible. Dtsch Med Wochenschr 2006;131(51-52):2916-2919
2. Cameron JS: Villain and victim: The kidney and high blood pressure in the nineteenth century. J Roy Coll Phys Lond 1999; 33:382–3943
3. Bryan L, Ibrahim T, Zent R, Fischer MJ. The kidney research predicament. J Am Soc Nephrol 2014; 25(5):898-903

References

1. Ritz E, Wiecek A. The kidney in the bible. Dtsch Med Wochenschr 2006;131(51-52):2916-2919
2. Cameron JS: Villain and victim: The kidney and high blood pressure in the nineteenth century. J Roy Coll Phys Lond 1999; 33:382–3943
3. Bryan L, Ibrahim T, Zent R, Fischer MJ. The kidney research predicament. J Am Soc Nephrol 2014; 25(5):898-903