

Parecer CoBi nº: 003/2022 - Ref. Bioética e Xenotransplante

Parecer de iniciativa do CoBi, considerando as últimas notícias veiculadas na mídia que reacendeu o debate ético e científico sobre o assunto

Define-se xenotransplante como o transplante de órgãos, tecidos e células entre organismos de espécies diferentes. O uso de órgãos desses animais teoricamente reduziria a importante mortalidade nas listas de transplante em todo o mundo, decorrente da carência de doadores. Além disso, a disponibilidade do uso de animais saudáveis como doadores melhoraria os resultados dos transplantes porque evitaria os efeitos deletérios da morte encefálica e da preservação prolongada de órgãos presentes no doador humano falecido. Suíno é espécie de grande potencial para servir de doador no xenotransplante porque tem órgãos morfológica e fisiologicamente compatíveis com os de seres humanos.

O xenotransplante de suínos para seres humanos é limitado principalmente pela rejeição hiperaguda, reação imunológica que destrói os órgãos transplantados em poucas horas e está sempre presente no transplante entre espécies diferentes como entre suínos e humanos. Essa reação imunológica catastrófica foi responsável pelos insucessos dos primeiros xenotransplantes realizados com uso de órgão e tecidos de animais não modificados geneticamente nos anos 60 e 70 (chipanzés, babuínos, suínos, dentre outros) e causou o abandono dessa metodologia. A rejeição hiperaguda pode estar presente no transplante entre humanos, como no transplante de rim, envolvendo receptores imunologicamente hipersensíveis. Esse tipo de rejeição é sempre muito grave e exige a retirada imediata do enxerto, porque o tratamento medicamentoso efetivo da rejeição hiperaguda é ainda hoje desconhecido.

A evolução da pesquisa científica na área da manipulação genética de seres vivos proporcionou o advento de novas tecnologias de modulação genética como o CRISPR/Cas9 (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*). Essas tecnologias avançadas proporcionam a criação de suínos imunologicamente modificados para evitar a rejeição hiperaguda de seus órgãos quando transplantados. Pesquisas de xenotransplantes com o uso de órgãos desses animais modificados para primatas não humanos, principalmente babuínos, tiveram resultados promissores, principalmente na sobrevida e na função prolongada dos órgãos transplantados e fez renascer o interesse pelo xenotransplante clínico.

A partir de setembro de 2021, foram reportados três casos de xenotransplantes nos Estados Unidos da América com o uso de suínos modificados geneticamente. Dois desses transplantes foram de caráter experimental onde os rins desses animais foram transplantados

em pacientes com morte encefálica que não foram usados como doadores. Os indivíduos receptores foram mantidos por período de mais de 54 horas e em seguida submetidos à eutanásia. Nestes casos, foi verificada boa função dos rins transplantados com produção normal de urina durante o período do experimento, sem presença de rejeição, saindo assim do período normal de destruição do xenoenxerto por rejeição hiperaguda.

O outro transplante foi de coração em receptor muito grave e sem indicação para o transplante cardíaco habitual. A aprovação da comissão bioética para a indicação desse xenotransplante foi baseada na compaixão. Este é considerado, portanto o primeiro xenotransplante em receptores vivos, com uso de órgão de suíno modulado geneticamente. O receptor apresentou sobrevida de 61 dias e teve por principal complicação uma infecção por citomegalovírus (CMV) proveniente do suíno doador. Os doadores suínos destes casos apresentavam 10 modulações genéticas (remoção de três genes suínos que produzem rejeição hiperaguda, remoção de um gene suíno que causa crescimento continuado do órgão e introdução de seis genes humanos que promovem a redução de rejeição). Os resultados preliminares foram apresentados em artigos, mas o estudo completo desses procedimentos pioneiros continua em avaliação.

Esses casos históricos trouxeram grande esperança para milhares de pacientes em lista de transplante e inspiraram expectativas bastante otimistas em vários pesquisadores. Shekhar AC, do Centro de Bioética da Universidade de Harvard (EUA), acredita que o uso de órgãos desses animais resolveria os desafios bioéticos associados à doação pós-morte encefálica e os riscos da doação intervivo. O Professor Emérito do HC-FMUSP, Silvano Raia, e pioneiro mundial do transplante de fígado informou recentemente, que até 2025 construirá em nosso meio, biotério especializado na produção de suínos geneticamente modificados para servir de doadores em transplante de órgãos.

Nosso grupo de transplante de órgãos do aparelho digestivo do HC-FMUSP sugeriu em pesquisa experimental, que o xenotransplante com o uso desses animais seria a solução ideal para pacientes listados para transplante multivisceral (modalidade onde o estômago, intestino, pâncreas e fígado são transplantados simultaneamente), pois esses candidatos têm longo tempo de espera na lista porque competem com pacientes de várias listas de transplante (fígado, pâncreas e intestino).

Contudo, apesar dos avanços e do otimismo de vários pesquisadores com o xenotransplante, várias questões bioéticas relacionadas a este procedimento permanecem inalteradas. O xenotransplante se relaciona com praticamente todos os aspectos da Bioética, e algumas questões merecem particular destaque. A aplicação clínica de avanços na ciência como o xenotransplante levanta dúvidas sobre o equilíbrio entre beneficência, autonomia do indivíduo, o reconhecimento dos possíveis danos causados à sociedade (zoonose) e ao meio ambiente.

Os problemas da autonomia no xenotransplante estão relacionados à dificuldade da composição do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, pois os riscos e benefícios para o receptor, dada a complexidade da situação, ainda são desconhecidos. Além disso, no desespero de alguém que não dispõe de outras opções de tratamento, pode parecer que não há lado negativo em tentar qualquer modalidade terapêutica proposta, embora, alguns dos maiores riscos desse procedimento, como no caso da zoonose, estejam associados à possibilidade do seu sucesso. Por isso a noção do receptor de poder desistir de participar da pesquisa a qualquer momento deverá ser muito bem esclarecida, antes de prosseguir com o xenotransplante, se houver uma chance previsível de sobrevivência por longo período.

O risco do receptor de xenotransplante contrair e transmitir infecções zoonóticas de retrovírus endógeno porcino presentes no organismo desses animais é questão de saúde pública porque poderia causar uma pandemia. A possibilidade de transmissão de zoonose é risco não só para o receptor, mas também para seus parentes e contactantes, que talvez não concordem ou mesmo nem estivessem cientes dessa situação. Portanto, receptores de xenotransplante provenientes de suínos e seus contactantes necessitarão vigilância ao longo da vida para detectar e tratar precocemente qualquer doença inesperada e proteger a sociedade como um todo.

O tratamento apropriado do suíno que será doador no xenotransplante é outra questão bioética importante. O suíno tem menor rejeição social para uso como doador pelo fato de que essa espécie é normalmente criada e abatida para alimentação em praticamente todo o mundo. Contudo, segundo o Dr. Entwistle da Universidade Thomas Jefferson (Philadelphia-EUA), o confinamento, isolamento social (para evitar infecções) e procedimentos repetidos como coletas de sangue, que fazem parte do protocolo para produção desses animais violam as diretrizes para o cuidado e uso de animais de laboratório e merece, no mínimo, discussão e debate público aberto.

Esses enigmas bioéticos despertam questionamentos filosóficos que serão discutidos a seguir.

Desde Hipócrates o ser humano assume responsabilidades com outro ser humano para lidar com questões saúde/doença. Atualmente, ficções se realizam como robôs, ciborgues, quimeras. A tecnologia (técnica provida pela ciência) está permitindo justamente a ampliação da integração do Homo sapiens à natureza. Já há séculos desta integração ao mundo vegetal, fármacos, por exemplo. A integração ao animal é essencialmente alimentar, mas também de transporte (cavalos) segurança (cão de guarda, cão de deficiente visual) e na Saúde (sanguessugas continuam usadas em cirurgias reconstrutivas para evitar trombose).

Desde o uso das biopróteses de tecido porcino, que foi abandonado especialmente por aspectos infecciosos, o transumanismo está relacionado ao tratamento de

diversas doenças. O ciborgue está aí, quem tem *stent* coronário, desfibrilador implantável ou outros equipamentos terapêuticos são pessoas análogas a ciborgues. Aliás, o desfibrilador é independente da pessoa e atua por si. A potencialidade do xenotransplante é variação evolutiva do transplante entre humanos porque não somente amplia o potencial de disponibilidade doadora como também não dependeria de vontade do doador, mas de diversas legislações, incluindo as relacionadas à proteção dos animais.

O porco, diferentemente dos grandes primatas não humanos, parece ser o elemento da natureza que mais bem se ajusta ao ser humano para servir de doador. Apesar da maior similaridade imunológica e fisiológica com os humanos, o uso de primata não humano no xenotransplante, tem forte rejeição social, principalmente porque esses animais estão em fase de extinção. À parte do aspecto da dualidade tecnociência e moralidade, do devo/posso/quero? a ciência se aventura, cria caminhos e depois (ou antes e durante) evidentemente tudo precisa ser avaliado, no que a Bioética tem forte contribuição.

Como a biotecnologia atual ainda não possibilita injetar células-tronco e criar um novo órgão, uma ideia é implantar um órgão já formado de suíno. Admissível? Factível? Resolutiva? Algumas questões são primárias: 1- Tecnicamente possível, no sentido de adaptação fisiológica e anatômica? 2- Tolerabilidade imunitária para evitar a rejeição hiperaguda? Algum tipo de porco poderia ser mais conveniente? 3- Aspecto evolutivo, a história pós-procedimento, pois em toda situação de complexidade, por mais que haja um rigor máximo, é sempre necessário deixar uma abertura para o desconhecido, o imponderável, o inevitável. Comorbidades existem e influenciam. Conflitos de interesse também. Sabe-se como se inicia, mas não como se desenvolverá. No início da confecção da bioprótese de pericárdio bovino, cirurgiões iam nos serviços de verificação de óbitos, selecionavam um retalho perfeito e eles mesmos confeccionavam a prótese. Depois, outros também começaram a captar e fazer, o que causou preocupações com o controle de qualidade "amador", porque evidentemente há uma curva de aprendizado, especialmente no artesanal.

Aspectos ideológicos são previsíveis de acontecer, o quanto os animais estariam à disposição do homem, assim como já aconteceu situação onde pais optaram por gerar um filho visando o uso de suas células para socorrer outro filho doente.

Dilemas, desafios e conflitos são inevitáveis e haverá quem seja radicalmente a favor e radicalmente contra aos meios inovadores para o tratamento de diversas doenças. A grande pergunta é: assim como o ser humano domesticou animais numa atitude utilitarista para servir, quais são as premissas da sociedade atual para esta serventia que obrigatoriamente mata o animal para que o ser humano sobreviva a uma doença? Análoga ao do abate para fins alimentares? Certamente implica em contraposições de visão coletiva (moralidade) e de visão individual, ética, para quem está necessitado.

O francês Claude Lévi-Strauss, um dos grandes pensadores do século XX (1908-2009), afirmou que o transplante de órgãos humanos é um tipo de canibalismo num conceito amplo que não se reduz a uma refeição macabra, mas à introdução no corpo de um ser humano, de partes do corpo de outro ser humano. No contexto atual, esta situação também está presente no xenotransplante.

Enquanto que no homem ficou natural que haja uma transferência de órgãos pela Medicina, mas não pela Gastronomia, no caso do uso do porco, por exemplo, dá-se ao contrário, é natural na Gastronomia e traz uma sensação inquietante se usado pela Medicina terapêutica para transplante. A noção de quimera, que não se tem quando nos alimentamos e nossos músculos, por exemplo, adquirem proteínas provenientes de animais e perdem a sua presença pelo metabolismo, difere do xenotransplante. A observação pelo ser humano da cadeia alimentar na natureza entre animais e a noção de reprodução dentro das espécies com nascimento de seres semelhantes são ilustrativas de como os costumes passados de geração a geração desestimulam "parar para pensar" e como a ciência está sempre com o farol transgressor ligado. Imaginemos um recém-nato com um coração de porco transplantado e como dá margem a desdobramentos sobre a condição humana: o simbolismo afetivo do coração mudaria? O coração de seu filho seria 100% "humano"?

Creio que podemos admitir que o sistema digestório no ser humano evoluiu de tal forma que permite driblar os aspectos genéticos, ou seja, não há rejeição à proteína estranha por conta dos processos metabólicos. O contrário ocorre com o implante de órgão de outro indivíduo. No transplante de órgãos de suíno, a barreira imunológica mesmo com as atuais modificações genéticas, ainda representa uma grande limitação. Contudo, os rápidos avanços biotecnológicos verificados atualmente dão perspectiva de eventual controle não só da rejeição, mas também de possível pandemia proveniente de zoonose por meio de tecnologia de retirada de gens porcinos nocivos à espécie humana.

A Bioética, em suas interfaces com a humanidade cumpre seu papel transdisciplinar, que vai além e através das disciplinas. Amplia as discussões sobre moralidade na terapêutica dos xenotransplantes, inclusive a questão dos direitos dos animais, numa desejável plataforma de discussão sobre criar/sacrificar/utilizar para a alimentação e criar/sacrificar/utilizar para a pesquisa científica. É interessante como a Bioética estimula a lermos alguns assuntos e desejar fazer alguns questionamentos, como pensar na situação cultural entre Medicina de transplante e nutrição/gastronomia. Desta forma a Bioética motiva pensar e abordar as dificuldades de maneiras diferentes e multidisciplinar, aproveitando a inteligência de muitos para desenvolver o saber.

Por fim, é importante discutir o problema ético dos critérios da indicação e alocação dos suínos geneticamente modificados. Esses primeiros casos realizados recentemente foram indicados para pacientes voluntários muito graves e fora dos critérios de

indicação do alotransplante (transplante entre seres humanos) o que poderia comprometer o sucesso desses transplantes. Outro aspecto relevante é o custo de aproximadamente 140 mil dólares para a produção de um suíno geneticamente modificado. Este custo atual irá certamente restringir a indicação desse procedimento para pessoas com maior poder económico.

Portanto, o estado atual da Bioética no xenotransplante com uso de suínos geneticamente modificados apresenta mais dúvidas do que certezas. Faz-se necessária a urgente discussão envolvendo bioeticistas, a comunidade científica e a população em geral para resolver os problemas bioéticos relacionados ao xenotransplante. A sociedade como um todo, então, precisa chegar a algum entendimento do cálculo de risco/benefício e definir uma decisão quanto a prosseguir, ou não, com os xenotransplantes. Esse entendimento deverá ser baseado em pesquisas científicas com metodologia apropriada, que sempre promovem a elucidação da verdade.

Prof. Dr. Flávio H. F. Galvão
Relator
Membro CoBi

Dr. Max Grinberg
Revisor
Membro CoBi