



## XENOTRANSPLANTE CARDÍACO: OS DESAFIOS DO USO DE CORAÇÕES SUÍNOS EM HUMANOS

Gustavo Cardi Peccinelli<sup>1</sup>

Ana Luísa Silva Oliveira<sup>1</sup>

Murillo Cardi Peccinelli<sup>2</sup>

Lucas de Souza Quevedo<sup>3</sup>

**Resumo:** A busca por alternativas em transplantes cardíacos devido à escassez de órgãos como o coração em humanos impulsiona a procura por métodos como a xenotransplantação de corações de suínos. Embora promissora, essa abordagem enfrenta desafios imunológicos, éticos e sociais, tendo em vista a necessidade de soluções inovadoras na medicina para lidar com a demanda crescente e prolongada por órgãos saudáveis. O presente trabalho teve por objetivo analisar a viabilidade e desafios da utilização de corações de suínos em transplantes cardíacos humanos. Foi realizada uma revisão narrativa retrospectiva de estudos sobre xenotransplante cardíaco com suínos, analisando seus prós e contras. A seleção de estudos foi realizada no PubMed e Google Acadêmico, com critérios de inclusão para artigos publicados a partir do ano de 2022, texto completo em inglês ou português. Inicialmente, leu-se títulos e resumos, seguidos pela avaliação da originalidade e relevância dos textos completos. Selecionou-se três artigos que abordaram de forma abrangente o uso de corações de suínos em transplantes cardíacos humanos. O xenotransplante cardíaco é vantajoso pela prevenção da trombogênese e eliminação de anticoagulantes. Porém, ainda existem desafios como incompatibilidades, respostas inflamatórias e zoonoses, tendo como alternativa as modificações genéticas em suínos doadores para reduzir rejeições. É notório o potencial do xenotransplante cardíaco, no entanto tal abordagem apresenta alta complexidade e desafios e éticos.

**Palavras-chave:** Corações de suínos. Respostas inflamatórias. Rejeição. Modificações genéticas.

<sup>1</sup>Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros/Unifimes e ligantes da liga de experimentação animal; correio eletrônico: gcpmcp@academico.unifimes.edu.br.

<sup>2</sup>Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros/Unifimes.

<sup>3</sup>Docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Mineiros/Unifimes.



## INTRODUÇÃO

Os transplantes cardíacos representam uma das conquistas mais significativas da medicina moderna e proporciona uma segunda chance de vida a pacientes com doenças cardíacas terminais (TAMAGNINI, 2009). No entanto, a demanda por corações saudáveis supera a oferta disponível do órgão, e resulta listas de espera prolongadas e perda de vidas de forma precoce (DENG, 2004). A escassez de órgãos aliado a carência de doadores humanos compatíveis, torna possível a busca incessante por soluções inovadoras através de métodos alternativos promissores na medicina: a xenotransplantação (Xtx) cardíaca, ou seja, o uso de órgãos de suínos como alternativa viável para o transplante cardíaco humano (CESANA, 2008).

Desde a década de 1990, pesquisadores têm explorado a possibilidade de usar suínos como uma fonte animal para xenotransplante, a espécie é considerada a mais apropriada para essa finalidade (COOPER, 2002). Várias razões contribuem para a escolha do suíno como animal doador, inclusive sua prolificidade alta e um rápido desenvolvimento, sua semelhança fisiológica, anatômica e tamanho compatíveis com os humanos, a baixa probabilidade de transmitir doenças de animais para humanos (xenozoonose) e a facilidade com que as técnicas de engenharia genética podem ser aplicadas para criar órgãos suínos resistentes à rejeição (REICHART, 2021).

A utilização de corações suínos em transplantes cardíacos humanos traz questões éticas, imunológicas e sociais profundas que merecem uma análise minuciosa. A disparidade genética entre porcos e humanos cria desafios significativos para o xenotransplante, incluindo o risco de rejeição imunológica e a possibilidade de xenozoonose. Semelhante aos transplantes entre humanos, os xenotransplantes estão sujeitos à rejeição imunológica (COELHO, 2022). Entretanto, órgãos vascularizados de suínos desencadeiam resposta de rejeição intensa quando comparado com os transplantes alogênicos convencionais, devido à distância genética significativa entre suínos e primatas (JACINTO, 2019).

O presente trabalho teve por objetivo analisar a viabilidade e os desafios imunológicos do uso de corações de suínos em transplantes cardíacos humanos, além de fornecer uma visão imparcial sobre essa abordagem médica.



## METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão narrativa com abordagem retrospectiva, que buscou analisar estudos imparciais relacionados ao xenotransplante cardíaco com suínos, com o intuito de examinar os aspectos positivos e negativos dessa prática. A seleção dos estudos foi conduzida por meio das bases de dados PubMed e Google Acadêmico, com a utilização dos descritores "xenotransplante cardíaco", "suínos" e "desafios". Os critérios de inclusão envolveram estudos atuais publicados entre os anos de 2018 a 2023, disponíveis em texto completo e nos idiomas inglês e português. Inicialmente a seleção de estudos foi realizada por meio da triagem de títulos e resumos para verificar a correspondência com o tema central. Em seguida, os textos completos foram avaliados com base na originalidade e relevância das descobertas. Resultou-se assim, na inclusão de três artigos, os quais atenderam aos critérios estabelecidos para garantir a qualidade e relevância da revisão narrativa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Zirolometa et al. (2022) realizou uma revisão a qual abordou a atual conjuntura do transplante cardíaco e a crescente relevância do xenotransplante como uma solução para a escassez de órgãos humanos. De acordo com Zirolometa et al. (2022), é notável que os xenotransplantes cardíacos não apresentem tendência à trombogênese, e assim, permite eliminar a necessidade de terapias anticoagulantes. No entanto, desafios, tais como incompatibilidades moleculares, respostas inflamatórias e preocupações relacionadas à segurança zoonótica, ainda são considerados como fatores negativos.

Adicionalmente, a revisão de Zirolometa et al. (2022) enfatizou a importância das modificações genéticas nos suínos doadores, com destaque especial para a abolição da expressão de xenoantígenos, como meio para mitigar reações de rejeição. Evidências apontaram que a expressão de proteínas reguladoras de origem humana pode ser vantajosa. Contudo, desafios como a ativação do sistema complemento e respostas inflamatórias requerem maiores cuidados. Além disso, tal estudo destacou a importância de garantir a segurança microbiológica na criação dos suínos doadores. O sucesso do xenotransplante



depende intrinsecamente de cuidados intensivos no período perioperatório e estratégias adequadas para o desmame.

Griffith et al. (2022) produziu um estudo de caso sobre um paciente de 57 anos com cardiomiopatia não isquêmica e dependente de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO). O mesmo não era candidato para tratamento convencional, portanto foi submetido a xenotransplante cardíaco de um suíno. Durante a triagem viral realizada no suíno doador, foi revelado no mesmo a presença de retrovírus endógeno suíno tipo A (PERV-A) e PERV-B, enquanto o PERV-C não foi detectado. O circovírus suíno 3 (PCV3) foi identificado em baixa concentração e não mostrou capacidade de infectar células humanas. Outros patógenos virais suínos, como citomegalovírus suíno e herpesvírus linfotrópico suíno, não foram detectados.

Além disso, o estudo de caso de Griffith et al. (2022), relata sobre o período pós-operatório, no qual o paciente recebeu suporte ECMO e passou por redução da função renal. Posteriormente, houve melhora na função cardíaca, com manutenção da função do xenotransplante e ausência de rejeição cardíaca detectável por biópsia endomiocárdica. Durante esse período o paciente passou por infecção abdominal e problemas alimentares, que foram tratados com sucesso. A imunossupressão foi induzida para prevenir a rejeição, mas também houve evidências de infecção viral que foi tratada com antivirais. No entanto, houve uma rápida deterioração da função do xenotransplante, que levou à rejeição do órgão, e apesar dos esforços terapêuticos, o paciente foi a óbito.

Uma análise realizada por Boulet, Cunningham e Mehra (2022) sobre xenotransplante cardíaco, abordam a necessidade de superar a rejeição hiperaguda, humoral e celular, bem como desafios como toxicidade do complemento, coagulação desregulada, disfunção cardíaca perioperatória e a necessidade de desenvolver novos medicamentos imunossupressores. O estudo aborda como a rejeição hiperaguda ocorre devido à ativação de anticorpos naturais, como o anticorpo anti- $\alpha$ -Gal que se liga a antígenos presentes nas células de suínos.

Apesar disso, a pesquisa desenvolvida por Boulet, Cunningham e Mehra (2022) destaca avanços na remoção de antígenos e na criação de suínos deficientes em anti- $\alpha$ -Gal para prevenir a rejeição hiperaguda, além de discutir estratégias para mitigar a toxicidade do sistema complemento e melhorar a viabilidade do xenotransplante utilizando a tecnologia CRISPR/Cas9. Deve-se considerar ainda as barreiras infecciosas, fisiológicas, sociais e éticas



e destacar os desafios contínuos para tornar essa técnica clinicamente viável e eticamente aceitável.

Os três estudos selecionados convergem para destacar a crescente relevância do xenotransplante cardíaco como uma solução promissora diante da escassez de órgãos humanos para pacientes em estado avançado de insuficiência cardíaca terminal. Estes que apontam os xenotransplantes cardíacos como um alto potencial e demonstram que esta técnica possui vantagem ao não demonstrar tendência à trombogênese, além de eliminar a necessidade de terapias anticoagulantes, o que representa uma melhora significativa na qualidade de vida pós-transplante.

No entanto, os estudos também enfatizam a complexidade desses procedimentos, ressaltando desafios importantes, como incompatibilidades moleculares, respostas inflamatórias e preocupações relacionadas à segurança zoonótica. Para mitigar esses desafios, as modificações genéticas nos suínos doadores, junto da abolição da expressão de xenoantígenos e a introdução de proteínas reguladoras de origem humana, mostraram-se promissoras, mas a gestão cuidadosa das respostas imunológicas, como a ativação do sistema complemento, é essencial.

À medida que avançamos na pesquisa genética e no desenvolvimento de técnicas de manipulação de órgãos doadores, o xenotransplante pode oferecer esperança real para pacientes que não se qualificam para transplantes convencionais. No entanto, é importante abordar essas questões técnicas e éticas de forma cuidadosa e responsável para garantir a segurança tanto dos pacientes quanto da população em geral.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O xenotransplante cardíaco é uma alternativa à escassez de órgãos humanos para pacientes em estágio avançado de insuficiência cardíaca terminal. Oferece benefícios como a ausência de tendência à trombogênese e eliminação da necessidade de terapias anticoagulantes. Contudo, é complexo, com desafios como incompatibilidades moleculares, respostas inflamatórias e preocupações zoonóticas. Modificações genéticas em suínos doadores, como abolir xenoantígenos e introduzir proteínas reguladoras humanas, são promissoras, mas exigem gestão cuidadosa das respostas imunológicas, e inclui a ativação do sistema complemento.



O xenotransplante oferece esperança a pacientes ineleáveis para transplantes convencionais, porém ainda é preciso aprimorar os métodos, pois esses transplantes ainda necessitam de abordagens mais cautelosas e responsáveis das questões técnicas e éticas para garantir a segurança de pacientes.

## REFERÊNCIAS

BOULET, Jacinthe; CUNNINGHAM, Jonathan W.; MEHRA, Mandeep R. **Cardiac xenotransplantation: challenges, evolution, and advances**. Basic to Translational Science, v. 7, n. 7, p. 716-729, 2022.

CESANA, Sarita. **Transplantes: re-inserção social e qualidade de vida dos transplantados cardíacos do Estado do RN**. 2008. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

COELHO, Mário. **Xenotransplante: uma aproximação ético-teológica**. Revista Litterarius, v. 21, n. 01, 2022.

COOPER, David KC; GOLLACKNER, Bernd; SACHS, David H. **Will the pig solve the transplantation backlog?**. Annual review of medicine, v. 53, n. 1, p. 133-147, 2002.

DENG, Mario C. **Transplante cardíaco ortotópico: destaques e limitações**. Clínicas Cirúrgicas, v. 84, n. 1, pág. 243-255, 2004.

GRIFFITH, Bartley P. et al. **Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation**. New England Journal of Medicine, v. 387, n. 1, p. 35-44, 2022.

JACINTO, Sara Henrique Silvestre Neves. **Processos biotecnológicos aplicados ao transplante de órgãos**. 2019. Dissertação de Mestrado.

TAMAGNINI, Elisabete Joyce Galhardo. **Transplante cardíaco: sistema tensional inconsciente dominante e diagnóstico adaptativo operacionalizado de mulheres candidatas ao enxerto**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

ZIROLMETA, Eduarda Cavalli et al. **Xenotransplante cardíaco: revisão de literatura**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 8, n. 8, p. 740-746, 2022.