

## XENOTRANSPLANTE CARDÍACO: REVISÃO DE LITERATURA

### CARDIAC XENOTRANSPLANTATION: LITERATURE REVIEW

Eduarda Cavalli Zirolometa<sup>1</sup>

Giulia Zanini<sup>2</sup>

Suellen Balbinoti Fuzinato<sup>3</sup>

Vilmair Zancanaro<sup>4</sup>

**RESUMO:** O xenotransplante é um transplante entre animais de diferentes espécies. Neste artigo, o objetivo é compreender o xenotransplante cardíaco em humanos, bem como as últimas novidades nesse âmbito de pesquisa. A metodologia aplicada foi uma revisão de literatura narrativa. Dessa forma, foram analisados artigos dos últimos dez anos, que mostraram os empecilhos e as conclusões para que o xenotransplante pudesse ocorrer com o mínimo de rejeição possível. Portanto, conclui-se que a técnica do xenotransplante é uma excelente opção para zerar as enormes filas de transplante no mundo, além de salvar milhares de vidas.

**Palavras-chave:** Xenotransplante. Coração. Evolução. Medicina.

**ABSTRACT:** The xenotransplant is a transplant between animals of different species. The objective of this article is to understand heart xenotransplantation in humans, as well as the latest developments in this field of research. The applied methodology was a narrative literature revision. Thus, articles from the last ten years were analyzed, which showed the obstacles and conclusions so that xenotransplantation could occur with as little rejection as possible. Therefore, it is concluded that the xenotransplantation technique is an excellent option to eliminate the huge transplant queues in the world, in addition to saving thousands of lives.

740

**Keywords:** Xenotransplantation. Heart. Evolution. Medicine.

## INTRODUÇÃO

Em 1905 iniciaram-se as primeiras cirurgias experimentais de transplante de tecidos e órgãos, com o pioneiro cirurgião Dr. Aléxis Carrel. Mais adiante, em 1948, foi descrito pela primeira vez um transplante cardíaco heterotópico funcionante por Sinitsyn. O primeiro

---

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe - UNIARP, e-mail: eduardacav@outlook.com.

<sup>2</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe - UNIARP, e-mail: giuliazanini@hotmail.Com.

<sup>3</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe - UNIARP, e-mail: su.bal.fuzi@gmail.com.

<sup>4</sup> Professora e orientadora. Farmacêutica Bioquímica, Mestre em Ciência e Biotecnologia. Núcleo de Ciências da Saúde (Curso de Farmácia e Medicina) da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe- UNIARP, Caçador-SC, e-mail: vilmair@uniarp.edu.br.

transplante cardíaco homólogo ortotópico em humanos ocorreu em 1967, no hospital Groote Schuur, na Cidade do Cabo, na África do Sul, pelo cirurgião cardiovascular Dr. Christiaan Neethling Barnard. Entretanto, no Brasil chegou em maio de 1978, com o Dr. Euryclides de Jesus Zerbini, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

A partir desse momento, os transplantes cardíacos foram decisivos para pacientes com insuficiência cardíaca terminal, bem como em casos de miocardiopatias virais ou com miocardiopatia dilatada, doença arterial coronariana (DAC), valvopatias e doenças cardíacas congênitas. O transplante pode ocorrer em qualquer idade, desde que seja favorável e dentro do que for requisitado.

No Brasil, em 2020 foram registrados 308 transplantes de coração, consoante a dados fornecidos pelo Observatório Global de Doação e Transplante/Global Observatory on Donation and Transplantation – GODT. Nessa ótica, o país ainda enfrenta graves problemas de infraestrutura e a falta de doadores, o que diminui o número de transplantes.

O xenotransplante cardíaco surgiu como uma estratégia para aumentar o número de transplantes no Brasil, pois é uma técnica que transplanta órgãos entre animais de espécies diferentes. No caso de coração, é utilizado os porcos transgênicos que tornam-se compatíveis aos humanos. O único obstáculo é as doenças que podem ser transmitidas e um gene que é o maior causador de rejeição no corpo humano. por fim, no ano de 2022 foi realizado o primeiro xenotransplante de coração no mundo em Meryland no Hospital da Universidade de Medicina de Maryland, revolucionando a medicina.

Diante do supracitado, a revisão de literatura sobre o xenotransplante cardíaco permite reconhecer a evolução nessa área e visa o entendimento sobre o assunto, bem como as novidades mais recentes.

## MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, foi escolhida a pesquisa narrativa da literatura, que baseia-se na análise de artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, bem como em literaturas publicadas em livros na compreensão e análise crítica do autor.

Os critérios de busca das publicações, aqui analisadas foram o idioma inglês e português com um recorte temporal dos últimos dez anos (2022-2012). Os descritores que foram usados na pesquisa descrita foram: xenotransplante, transplante, coração e suíno. Ademais, utilizou-se as bases de dados da Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACs),

Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Com isso foi feito um levantamento das publicações que enquadraram no assunto supracitado e seguiu com a leitura e a análise criteriosa dos mesmos.

## REVISÃO DE LITERATURA

O transplante cardíaco é a única opção duradoura para salvar vidas de pacientes com insuficiência cardíaca terminal. No entanto, o número de órgãos humanos disponíveis está muito abaixo da necessidade real, resultando em mortalidade substancial de pacientes enquanto aguardam um coração humano. Durante décadas, o xenotransplante de corações de animais foi considerado como uma possibilidade para resolver a escassez de órgãos humanos doados, mas a sobrevivência consistente a longo prazo de corações de porco geneticamente multimodificados após transplante abdominal heterotópico e ortotópico, só recentemente foi alcançado. Este sucesso foi baseado na escolha de uma combinação adequada de modificações genéticas dos porcos doadores, condicionamento específico dos corações que serão doados, imunossupressão eficaz e segura, e controle de crescimento pós-implantação do xenocoração. É importante ressaltar que os xenoenxertos ortotópicos não são trombogênicos e, portanto, não precisam de anticoagulação. (Reichart, 2021)

742

O xenotransplante experimental de órgãos teve avanços significativos nos últimos anos, e atenção crescente está sendo dada ao início de ensaios clínicos, particularmente de transplante de rim ou coração de porco, onde os problemas patológicos, embora ligeiramente diferentes, são menos grave do que após transplante de fígado ou pulmão. (Cooper, 2018). Por várias razões, incluindo tamanho e anatomia cardíaca semelhantes, características de reprodução favoráveis, a viabilidade de modificações genéticas eficientes e precisas, além dos riscos relativamente baixos de infecção, os porcos evoluíram como as espécies doadoras mais promissoras para o xenotransplante cardíaco. (Reichart, 2021). Há agora uma variedade de porcos geneticamente modificados disponíveis ou potencialmente disponíveis para uso como fonte de órgãos para um ensaio clínico, mas deve ser levado em consideração dois fatores: deleção da expressão de xenoantígenos contra os quais os humanos são conhecidos por terem anticorpos naturais (pré-formados), e a expressão transgênica de humanos reguladores do complemento e/ou da coagulação e/ou proteínas anti-inflamatórias. (Cooper, 2018).

Para superar a rejeição hiperaguda e os mecanismos de rejeição subsequentes, como a rejeição vascular e celular aguda, uma infinidade de modificações genéticas (nocautes de genes e transgenes) foi introduzida no genoma suíno. (Reichart, 2021). Existem atualmente 3 xenoantígenos conhecidos: galactose- $\alpha_{1,3}$ -galactose (Gal), um produto da enzima,  $\alpha_{1,3}$ -galactosiltransferase (GT), ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), um produto da enzima, monofosfato de citidina-N-acetilneuramínico hidroxilase, e Sda (um produto da enzima,  $\beta$ -1,4N-acetilgalactosaminiltransferase). O nocaute de mesmo um destes, particularmente de Gal, reduz significativamente a ligação de anticorpos IgM e IgG in vitro a células de porco reduz a citotoxicidade sérica e estende a sobrevivência do enxerto de coração ou rim de porco em receptores de PNH imunossuprimidos. Nos estudos iniciais, a sobrevivência do enxerto de coração de porco heterotópico foi estendida para quase 6 meses. (Cooper, 2018)

Observamos outro benefício adicional da deleção da expressão de Gal, e é que ela está associada a uma resposta reduzida de células T. A deleção adicional da expressão de Neu5Gc reduz ainda mais a resposta das células T, e esse efeito benéfico pode ser ainda maior se um órgão de porco TKO for o alvo das células T. O sistema complemento pode ser ativado pela via clássica, caso a ausência de ligação de anticorpos humanos a um enxerto de porco deve impedir a ativação dessa via. No entanto, o complemento também pode ser ativado através das vias alternativas ou das lectinas na ausência de ligação do anticorpo. Fatores como lesão de isquemia-reperfusão e episódio infeccioso podem ativar complemento e causar lesão do enxerto. No entanto, com base nas evidências disponíveis, sugerimos que a expressão de pelo menos 1 hCRP seria benéfica e certamente não prejudicial. Além disso, Miyagawa produziu evidências sugerindo que a expressão de 2 hCRPs é mais eficaz do que 1. (Cooper, 2018)

Quando um órgão de porco GTKO, com ou sem expressão de um hCRP, foi transplantado para um NHP, incompatibilidades moleculares entre os sistemas de coagulação de porco e primata resultaram no desenvolvimento de microangiopatia trombótica no enxerto e coagulopatia de consumo no receptor. Isso novamente pode estar associado à ativação de anticorpos, ou possivelmente complemento do endotélio vascular do enxerto. Assim, pode não ocorrer se não houver ativação de anticorpos das células endoteliais vasculares, mas essa suposição depende inteiramente da completa ausência de anticorpos naturais no hospedeiro e, além disso, da eficácia absoluta do regime imunossupressor na prevenção de qualquer anticorpo de novo Produção. Isto provou ser difícil mesmo em alotransplante. (Cooper, 2018)

Uma resposta inflamatória sistêmica foi bem descrita após transplante de órgão de porco (e até mesmo remendo de artéria) em NHPs e é ilustrada por um aumento sustentado (> 3 meses) da proteína C reativa no receptor. Há evidências de que precede o início dos distúrbios da coagulação. A resposta inflamatória está associada à deposição de proteína C reativa no rim de porco transplantado. Se isso está relacionado à ligação do anticorpo ao enxerto permanece incerto. No entanto, é bem conhecido que a inflamação e a resposta imune inata aumentam a resposta imune adaptativa a um enxerto, e contribuir para a ativação da disfunção da coagulação, e portanto, qualquer manipulação genética que possa reduzir a inflamação do enxerto, por exemplo, expressão de hemeoxigenase-1 (HO-1) ou A20, pode ser benéfico para a sobrevivência a longo prazo do enxerto. (Cooper, 2018)

Curiosamente, corações suínos com apenas 3 modificações genéticas sobreviveram e funcionaram por até 945 d e 195 d após xenotransplante heterotópico ou ortotópico em babuínos. Nestes estudos, os porcos doadores eram deficientes em  $\alpha$ Gal e expressavam hCD46 e hTHBD. No estudo de Mohiuddin et al, 2 diferentes cassetes de expressão para hTHBD foram usados, um com um promotor do gene da molécula de adesão intercelular 2 suína e outro com sequências reguladoras do THBD porcino. Como a sobrevida mais longa foi alcançada com o último cassete de expressão, ele foi usado para nossos experimentos de xenotransplante cardíaco ortotópico. (Reichart, 2021)

744

O xenotransplante usando células, tecidos e órgãos de suínos pode estar associado à transmissão de microrganismos suínos que, na pior das hipóteses, induzem doenças (zoonoses). Os requisitos de segurança incluem a eliminação de todos os microrganismos (vírus, bactérias, fungos) e parasitas dos porcos doadores, que são patogênicos para o porco, bem como potencialmente patogênicos para o receptor humano. A criação de animais doadores em condições limpas para evitar infecções de novo é importante, assim como o manuseio seguro dos tecidos ou órgãos removidos para evitar contaminação. Embora nem todos os microrganismos potencialmente zoonóticos sejam conhecidos, vários laboratórios estabeleceram estratégias de triagem de porcos doadores para até 100 microrganismos e são fornecidas descrições de animais livres de patógenos e os critérios de exclusão microbiológicos correspondentes. (Reichart, 2021)

A fase perioperatória de xenotransplantes cardíacos pré-clínicos afeta significativamente o resultado experimental. O manejo perioperatório dessa instabilidade pós-operatória é muito exigente, especialmente no ambiente experimental. (Mayr, 2017)

Em 2017 foi feito um estudo com 28 porcos que foram submetidos a xenotransplantes ortotópico e heterotópico, visando o entendimento do comportamento pré e pós-operatório, consoante a Tanja Mayr et al (2017).

Concluiu-se, nesse estudo, que o monitoramento e cuidados intensivos intra e pós-operatórios são necessários em ambas as técnicas de trasplante (heterotópico e ortotópico) como requisito para o desmame bem-sucedido da CEC e do respirador. Acrescenta a isso, que após o xenotransplante heterotópico, os animais necessitam de menos catecolaminas e ficam hemodinamicamente mais estáveis. Embora a função pulmonar tenha sido frequentemente prejudicada após o heterotópico, o desmame do respirador e a extubação foram mais bem-sucedidos neste grupo. (Mayr, 2017)

Em geral, pacientes terminais em estágio terminal, dependentes de unidades de terapia intensiva em uso contínuo de catecolaminas intravenosas, serão bons candidatos para os xenotransplantes; lesões hepáticas e renais secundárias devem ser reversíveis e a hipertensão pulmonar tratável clinicamente. Pacientes hipersensíveis devem ser evitados. No entanto, o transplante cardíaco xenogênico será uma opção para aqueles em dispositivos de assistência mecânica e infecções de linha de transmissão, porque apenas 10% a 30% deles desenvolvem alo sensibilização e a porcentagem se correlaciona com a duração do tratamento. Na área pediátrica, aqueles com cardiomiopatias avançadas serão bons candidatos a evitar dispositivos de assistência mecânica. Os pacientes também devem ser considerados após as correções de Mostarda/Senning. Em uma fase posterior e com mais experiência, o xenotransplante cardíaco primário em bebês nascidos com síndrome do coração esquerdo hipoplásico também será uma indicação. (Reichart, 2021)

745

## CONCLUSÃO

Em primeira instância é notório que uma solução para as gigantes filas de transplantes de coração vem tornando-se mais necessária nos dias atuais. nesse viés, o xenotransplante é uma alternativa viável para quem espera a anos por um coração.

Outrossim, as pesquisas nos últimos dez anos estão ganhando mais forças devido a avanços já feitos dentro da medicina nessa área. Entretanto, ainda são poucos estudos publicados, o que dificulta quem quer se aprofundar no assunto. Acrescenta-se a isso, o fato de que o primeiro teste em humanos já foi feito, dando início a uma nova era na medicina, com evoluções notórias e êxitos.

Para muitos que estavam à espera de um coração pode ter chegado de fato a sua vez de ganhar, pulando obstáculos como a falta de infraestrutura e poucos doadores viáveis. Com certeza, o xenotransplante cardíaco vem para acrescentar na vida das pessoas e dar um novo rumo à medicina.

## REFERÊNCIAS

- 1 AGÊNCIA FAPESP. Técnica desenvolvida no Brasil visa ao transplante de órgãos de porcos para humanos. AGÊNCIA FAPESP.
- 2 COOPER, David KC; Ezelarab, Mohamed; Iwase, Hayato; Hara, Hidetaka, Perspectivas sobre o porco geneticamente modificado ideal em 2018 para ensaios clínicos iniciais de xenotransplante de rim ou coração, Transplante: dezembro de 2018 - Volume 102 - Edição 12 - p 1974-1982 doi: 10.1097/TP.0000000000002443
- 3 MAYR, Tanja, et al. Hemodynamic and perioperative management in two different preclinical pig-to-baboon cardiac xenotransplantation models. Xenotransplantation vol. 24,3 (2017): 10.1111/xen.12295. doi:10.1111/xen.12295
- 4 REICHART, Bruno, et al. Caminhos para o Xenotransplante Cardíaco Clínico, Transplante: setembro de 2021 - Volume 105 - Edição 9 - p 1930-1943 doi: 10.1097/TP.0000000000003588
- 5 RODRIGUES da Silva, Paulo. Transplante cardíaco e cardiopulmonar: 100 anos de história e 40 de existência. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery [online]. 2008, v. 23, n. 1 746
- 6 VOA PORTUGUÊS; Reuters. Médicos fazem primeiro transplante de coração de porco para humano. VOA. Disponível em: <https://www.voaportugues.com/a/medicos-fazem-primeiro-transplante-cora%C3%A7%C3%A3o-porco-humano-mundo-/6394278.html>.