

# Edição de humanos por meio da técnica do Crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas

*Human editing using the Crispr-cas9 technique: scientific enthusiasm and ethical concerns*

Anor Sganzerla<sup>1</sup>, Leo Pessini<sup>2</sup>

DOI: 10.1590/0103-1104202012519

**RESUMO** Esta reflexão crítica se dá em torno da ética científica do Crispr-Cas9, e estrutura-se em cinco momentos: 1) inicia-se recordando o filme ‘Gattaca’ e o experimento de edição de embriões humanos por meio da técnica Crispr-Cas9, protagonizado por He Jiankui, no final de 2018, na China, e que chocou o mundo científico; 2) a seguir, faz-se uma incursão em busca de compreensão sobre a descoberta do Crispr-Cas9 e que tipo de implicações éticas traz à humanidade; 3) nessa etapa, fazem-se considerações em torno da pesquisa científica dessa revolucionária técnica de edição de genes, que tem que continuar e evoluir, mas respeitando diretrizes éticas; 4) necessita-se de diretrizes éticas para a governança das técnicas de edição do genoma humano – alguns princípios éticos gerais são propostos; 5) finaliza-se a reflexão apontando para a necessidade de fazer uma ciência com consciência, prudência e responsabilidade, para construir um futuro com esperança ética, evitando o alarmismo apocalíptico (tecnofobia) de um lado, bem como o utopismo tecnológico ingênuo (tecnoutopia) de outro.

**PALAVRAS-CHAVE** Bioética. Edição de genes. Sistemas Crispr-Cas.

**ABSTRACT** *This critical reflection takes place around the scientific ethics of Crispr-Cas9, and is structured in five moments: 1) it starts by remembering the film ‘Gattaca’ and the experiment of editing human embryos using the Crispr-Cas9 technique, by He Jiankui, in late 2018, in China, and which shocked the scientific world; 2) next, there is an inroad in search of understanding about the discovery of Crispr-Cas9 and what kind of ethical implications it brings to humanity; 3) at this stage, considerations are made around the scientific research of this revolutionary gene editing technique, which has to continue and evolve, while respecting ethical guidelines; 4) ethical guidelines are needed for the governance of human genome editing techniques – some general ethical principles are proposed; 5) the reflection ends by pointing to the need to make science with conscience, prudence and responsibility, to build a future with ethical hope, avoiding apocalyptic alarmism (technophobia) on the one hand, as well as naive technological utopianism (technoutopia) from another.*

**KEYWORDS** *Bioethics. Gene editing. Crispr-Cas systems.*

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) - Curitiba (PR), Brasil.  
anor.sganzerla@gmail.com

<sup>2</sup>Pontifícia Universidade Lateranense (PUL) - Roma, Itália. (in memoriam)



## Introdução

Por um longo período, durante o século XX, a humanidade conviveu com medos e esperanças relacionadas com as possibilidades de intervenções genéticas no ser humano. A cada nova invenção e intervenção tecnológica no âmbito genético, uma nova onda de temores e esperanças surgia no horizonte. A lembrança da prática da eugenia dos anos 1920 fez com que o pessimismo tomasse o lugar da esperança quando se trata do aperfeiçoamento genético do ser humano. Uma série de filmes, bem como literatura clássica de ficção científica, lida de forma brilhante com esse cenário, no qual o ser humano, ao desejar assumir o controle da evolução, pode tornar-se facilmente escravo dela.

Justamente no apagar das luzes do século XX, uma notícia chocou o mundo com a revelação da façanha de conseguir o primeiro clone a partir de células de um animal adulto: surge a simpática ovelhinha Dolly, fruto do trabalho de longos anos de pesquisa dos geneticistas Ian Wilmut e Keith Campbell, em Edinburg, Escócia<sup>1</sup>. Intensificam-se as discussões em torno de espinhosas questões éticas, tais como: a clonagem terapêutica, a possibilidade de clonagem de seres humanos, a utilização de células-tronco embrionárias, a produção de embriões para pesquisa, entre outras. A conclusão do mapeamento do genoma humano, no final do século passado e no início deste século, permitiu o surgimento de técnicas revolucionárias de modificação do genoma do ser humano, a chamada edição de genes.

Isaac Asimov, na sua obra intitulada ‘O começo do fim’, escrita no final da década de 1970, previa de certa forma uma nova fronteira para a medicina genética. Afirma o autor que “o avanço da engenharia genética torna praticamente possível que começaremos a desenhar nosso próprio progresso evolutivo”<sup>2(33)</sup>. Essa afirmação dita há pouco mais de 40 anos tornou-se ainda mais real em nossos tempos, pois o desejo humano de controlar o acaso e a imprevisibilidade da vida tornou-se mais factível diante dos avanços tecnocientíficos.

Se no passado, para saber a respeito do futuro, os indivíduos consultavam os astros, na atualidade, a consulta aos genes tem sido a aposta para prever o futuro, na esperança de decifrar totalmente o ser humano. Nesse sentido, a humanidade começa a ter em suas mãos ferramentas e conhecimentos no âmbito da biologia molecular, da genética e da aplicação da engenharia genética, que prometem revolucionar completamente a sua vida, bem como a vida dos seres vivos na face da terra. Vivemos em um momento crucial da história humana que alguns cientistas chamam de antropoceno, ou seja, a era em que o ser humano assume a responsabilidade por alterações genéticas em si próprio, bem como no planeta. Todo esse novo cenário se abre a partir de uma das mais importantes descobertas da humanidade no século XX, que foi a descoberta da dupla hélice do DNA, em 1953, por James Watson e Francis Crick<sup>3</sup>.

Em tempos de novos conhecimentos, de rápidas e profundas inovações tecnológicas no âmbito do genoma humano, surge, agora, o enigmático Crispr-Cas9, que promete revolucionar a área da genômica. Defrontamo-nos novamente, por um lado, com o entusiasmo dos pesquisadores e, por outro, com as inquietações éticas decorrentes das inúmeras possibilidades de manipulação da dignidade do ser humano<sup>4</sup>. O que ocorreu em relação à ovelha Dolly acontece novamente agora em relação a essa descoberta, ou seja, as esperanças e os temores caminham lado a lado, o que evidencia, como afirma Hans Jonas, o forte caráter ambivalente da técnica moderna<sup>5</sup>.

Essas possibilidades biotecnológicas fazem com que se multipliquem os eventos e as publicações científicas a respeito do tema, bem como suas implicações culturais, sociais e éticas. É preciso ter discernimento e sabedoria ética para não condenar precocemente uma descoberta científica que pode trazer um enorme potencial de benefícios à humanidade, embora tal descoberta não esteja isenta de comprometer a vida do ser humano no futuro. Em relação a essa perspectiva entre os avanços

tecnocientíficos e a ética, Potter, que é considerado um dos ‘pais da bioética’, afirma:

a humanidade necessita urgentemente de uma nova sabedoria que forneça o ‘conhecimento de como usar o conhecimento’ para a sobrevivência humana e para o melhoramento da qualidade de vida<sup>6(27)</sup>.

Dessa forma, analisar a ética científica em torno da técnica do Crispr-Cas9 e a necessidade de fazer ciência com consciência, prudência e responsabilidade é o objetivo desta reflexão.

## A película ‘Gattaca’ e edição de embriões humanos na China

Ao entrarmos no campo da genética e genômica, imediatamente nos deparamos com uma série de filmes explorados pela ficção científica, que povoam o imaginário popular, por vezes amedrontando, outras denunciando um futuro drástico para a humanidade. O perigo da eugenia, entre tantas outras perspectivas, geralmente mais apocalípticas do que portadoras de esperanças, tem ganhado destaque.

Entre os filmes de ficção científica, temos ‘Gattaca’ (1997), cujo nome foi criado a partir das iniciais das quatro letras G, A, T e C que identificam quatro tipos de bases nitrogenadas: Guanina (G), Adenina (A), Timina (T) e Citosina (C), com que se codificam os genes da dupla hélice da molécula do DNA. Trata-se de um filme sobre discriminação genética, mas, felizmente, ainda estamos longe daquela distopia anunciada por essa película. Na sociedade de ‘Gattaca’, a população está dividida entre os geneticamente válidos (que têm bons genes, escolhidos a dedo) e os inválidos (fruto do acaso reprodutivo), e, por isso, considerados como seres inferiores<sup>7</sup>.

Não é nenhuma surpresa que os primeiros nascimentos de bebês com DNA editado pelo Crispr-Cas9 tenham acontecido na China.

Com referenciais éticos e bioéticos praticamente inexistentes para guiar procedimentos científicos, e muito mais permissivos do que a maioria dos países desenvolvidos, esse contexto torna-se um paraíso natural para esse tipo de ousadia ou temeridade científica.

Em 26 de novembro de 2018, o pesquisador chinês, o biofísico He Jiankui, inquietou e chocou a comunidade científica mundial ao anunciar, via vídeo pelo YouTube, que tinha criado os primeiros bebês geneticamente modificados do mundo, implantados em uma mulher que deu à luz meninas gêmeas chamadas Lulu e Nana, nascidas, segundo o pesquisador, em novembro de 2018. Para Jiankui, o procedimento denominado ‘cirurgia genética’, utilizando-se da técnica do Crispr-Cas9, teria ocorrido de forma ‘segura’, e as gêmeas seriam ‘saúdáveis como qualquer outro bebê’. Em entrevista a Associated press<sup>8</sup>, Jiankui, após o anúncio, afirma: *“sinto a forte responsabilidade de não só chegar primeiro, mas também estabelecer um exemplo. A sociedade decidirá o que fazer a seguir”*, em termos de permitir ou proibir essa técnica científica. E acrescenta: *“eu entendo que meu trabalho é controverso, mas acredito que as famílias precisam dessa tecnologia”*, explica Jiankui.

Jiankui é visto pela comunidade científica como um franco atirador e um obcecado caçador de glórias<sup>9</sup>. Estudou na Universidade de Rice e na Universidade de Stanford, ambas nos Estados Unidos da América (EUA). De volta ao seu país natal, ele abriu um laboratório na Universidade do Sul, de Ciência e Tecnologia, em Shenzhen. Ele também tem duas empresas de genética.

Durante a ‘Conferência internacional sobre edição de genes’, em Hong Kong (27 de novembro de 2018), Jiankui explicou que seu objetivo não é curar ou prevenir doenças hereditárias, mas tentar criar uma característica que poucas pessoas têm: a habilidade de resistir a possíveis infecções pelo vírus HIV, o vírus da Aids. Os experimentos que levaram a geração de bebês com genoma ‘customizado’ pelo Crispr-Cas9 não constam em publicação oficial revisada

criticamente por outros cientistas, o padrão-ouro de confiabilidade e veracidade para a ciência moderna, o que redobra o olhar crítico sobre o que foi anunciado.

Imediatamente após a divulgação por Jiankui, as principais instituições mundiais de ciência e de medicina reagiram fortemente condenando esse feito ‘científico’, chamando a atenção para a urgente necessidade de criar proteções éticas e legais para impedir que experimentos não supervisionados como esse se repitam<sup>10</sup>.

O temor provocado por Jiankui não se limita à possibilidade de os bebês desenvolverem problemas de saúde inesperados – e, possivelmente, hereditários – nem às tentativas de produção de bebês alterados geneticamente com determinadas características físicas, intelectuais ou atléticas. Os cientistas temem que ocorra uma reação negativa por parte da sociedade à pesquisa com a edição genética que não envolve embriões e que representa um grande potencial de tratamento ou prevenção de doenças.

Uma das descobridoras da técnica Crispr-Cas9, Jennifer Doudna, bioquímica da Universidade da Califórnia, em Berkeley, em entrevista a Associated press<sup>8</sup>, afirmou que

*ficou simplesmente horrorizada. Senti uma espécie de mal-estar físico. Foi fundamental que esse trabalho perigoso e gratuito tenha sido oficialmente reconhecido e considerado ilegal.*

Continua Jennifer Doudna afirmando que esse anúncio confirma a existência de um

*limite internacional para a conduta ética e científica para ajudar a garantir que esse tipo de trabalho – radical e desnecessário do ponto de vista médico e negligente – não volte a ocorrer.*

O próprio governo chinês, em uma investigação preliminar do feito de Jiankui, afirma que este ‘violou gravemente’ as regulamentações éticas chinesas dessa área da genética.

Existem acusações sérias, segundo as quais o pesquisador chinês teria forjado documentos éticos de aprovação, utilizado métodos de edição genética pouco seguros e eficazes e evitado deliberadamente a supervisão. A Universidade de Ciência e Tecnologia do Sul, de Henzhen, rescindiu o contrato de trabalho com Jiankui e começou uma investigação em relação ao que foi anunciado. Considerou que a edição de embriões humanos pelo pesquisador violou seriamente a ética acadêmica e os códigos de conduta. A universidade declarou que está em profundo choque e tomou as medidas imediatas em busca de esclarecimento por parte de He Jiankui.

Mais de 120 cientistas chineses também assinaram um documento opondo-se aos experimentos do jovem pesquisador chinês. Esses cientistas declaram que ‘qualquer tentativa’ de fazer mudanças em embriões humanos implantados é ‘uma loucura’ e que dar à luz um bebê nessas condições é um ‘alto risco’. Em vários países do mundo, bioeticistas também classificaram o experimento como ‘monstruoso’, e que, sendo verdade o que foi comunicado, trata-se de uma grande irresponsabilidade, antiética e perigosa<sup>11</sup>.

Pela reação frontalmente negativa tanto dos cientistas chineses como dos bioeticistas pelo mundo, e da comunidade científica internacional, ao que tudo indica, Jiankui agiu nas brechas do sistema regulatório relativamente permissivo da China. Os experimentos de Jiankui também devem ser lidos no contexto de um crescimento expressivo e rápido dos investimentos em pesquisa e do objetivo das autoridades políticas chinesas de transformar o país em uma superpotência científica e tecnológica.

Certamente, trata-se de uma questão muito complexa. Se levarmos em conta apenas as questões tecnocientíficas, a imaginação é simplesmente o limite. No entanto, se levarmos em consideração o bem-estar humano, a dignidade da pessoa, a sobrevivência e o futuro da humanidade, o limite que se impõe a ser honrado como um

imperativo, é a implementação de valores éticos que direcionem os experimentos nessa área científica.

A ciência é o estudo de como o mundo funciona, e a ética é o estudo do que devemos fazer para salvaguardar a vida em sua totalidade. As duas instâncias hoje se necessitam reciprocamente para assegurar a dignidade humana e um futuro digno para a humanidade.

## Em que consiste a descoberta do Crispr-Cas9 e quais seriam as implicações éticas?

Após essas considerações iniciais, vejamos a grande novidade genética desta segunda década do século XXI. Trata-se do Crispr-Cas9, uma nova técnica revolucionária de edição do DNA que promete mudar profundamente o nosso mundo da vida. Estamos diante de uma sigla da expressão em língua inglesa *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*. Trata-se de um acrônimo, cuja tradução em português é de difícil compreensão para os não especialistas: “repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas”<sup>12(20)</sup>. Ela funciona com uma proteína associada, a chamada Cas. Resumidamente, pode-se dizer que, por meio dessa técnica do Crispr-Cas9, é possível atuar diretamente no gene defeituoso, como um míssil teleguiado, atingindo as células-alvo. Nessa técnica, a enzima Cas9, uma nucleasse, corta as duas fitas da dupla hélice do DNA, abrindo o espaço para a inserção de um novo trecho. Já é possível uma edição ‘sem corte’ do DNA, muito útil para alterar uma única ‘letra’ do genoma<sup>13</sup>.

Trata-se de uma sequência de DNA bacteriano muito particular, com trechos curtos que se repetem a intervalos regulares, e que podem ser lidos da mesma maneira, mesmo que o sentido de leitura seja invertido (ou seja, como palíndromos), mas na linguagem do DNA. Essa nova tecnologia de edição de genes Crispr-Cas9 é descrita como uma ‘tesoura

molecular’ por sua capacidade de tornar feitos antes improváveis na engenharia genética em simples exercícios de cortar e colar.

Pela primeira vez na história, coloca-se ao alcance do ser humano a possibilidade de reescrever o código genético humano tanto nas células doentes do corpo quanto nos óvulos e espermatozoides que determinam o futuro de nossos filhos, dos filhos de nossos filhos e de toda a linhagem que emergirá deles. Ou seja, trata-se de um passaporte da humanidade existir no futuro.

A finalidade do uso dessa técnica seria de curar doenças genéticas na linha germinativa, quer dizer, não do próprio doente, e, sim, em seus filhos e em todos de sua descendência futura. O método foi testado com sucesso em ratos e macacos, por isso, os cientistas acreditam que seria a hora de estudar se tem utilidade médica em humanos. Por enquanto, essa técnica ainda é ilegal em todos os países que regulamentaram a embriologia humana e que têm a capacidade técnica necessária.

Existe atualmente uma grande batalha jurídica que envolve milhões de dólares em torno de quem descobriu e a quem pertence a patente do Crispr-Cas9. De um lado, temos as pesquisadoras Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier da Universidade de Berkeley, na Califórnia, EUA; de outro, Junjiu Huang, da Universidade de Sun Sat-Sem, em Guangzhou, China. Nesta última universidade, a técnica do Crispr-Cas9 foi utilizada para a edição de um embrião humano para reparar um gene responsável pela beta-talassemia (uma doença sanguínea potencialmente ameaçadora de vida), utilizando-se embriões não viáveis, isto é, que não resultariam em nascimentos, pois tinham sido fecundados por dois espermatozoides.

Nesse experimento, publicado no periódico científico ‘Protein & Cell’, Huang et al.<sup>14</sup> relatam que só conseguiram atingir seu objetivo em 4 dos 81 embriões utilizados. Diante desse resultado, o próprio Huang, como líder da equipe de cientistas, reconheceu que o experimento foi um fracasso, mesmo assim, defendeu a realização de novas experiências

para melhorar a precisão da técnica de edição genética conhecida como Crispr-Cas9. Diante de tantas iniciativas de pesquisa que começam a mexer com embriões humanos, com o uso das ferramentas biotecnológicas que têm o potencial de alterar o genoma humano, reacende-se o debate a respeito dos limites da ciência; e, nesse sentido, a bioética, com sua essência interdisciplinar, torna-se uma ferramenta indispensável na promoção do diálogo entre os diferentes atores.

Tal experimentação atualmente está sob moratória voluntária nos EUA e fortemente regulada na Europa. A geneticista Jennifer Doudna<sup>9</sup>, com prudência ética, afirma que, na prática, será necessário ainda muito tempo para podermos editar com segurança o DNA de um embrião humano, mas que essa potencialidade está no coração da técnica do Crispr-Cas9.

Alguns pesquisadores, em março de 2015, três anos antes da divulgação do ‘experimento científico’ de He Jiankui, publicaram um alerta na prestigiosa revista científica ‘Nature’, solicitando uma moratória total nos estudos que envolvam a manipulação genética de espermatozoides, óvulos e embriões humanos. Edward Lanphier, Presidente da Aliança para a Medicina Regenerativa<sup>10</sup> é um dos cientistas que assinaram o artigo da revista. Afirma ele:

[...] não somos ratos de laboratórios, muito menos algo como um milho transgênico. Somos uma espécie única na natureza, com características próprias que nos trouxeram onde estamos. Quando discutimos a modificação de embriões, estamos refletindo sobre a alteração permanente da espécie. Por décadas, os países desenvolvidos debateram a modificação de genes em células reprodutivas e se posicionaram contra isso<sup>15(410)</sup>.

Um novo pedido de moratória foi feito em março de 2019 por um grupo de especialistas de sete países, com a participação de 18 cientistas e eticistas<sup>16</sup>. Tal pedido, também publicado na revista científica ‘Nature’, reforça

a necessidade de adotar uma moratória sobre a edição do genoma humano. Tal proibição, no entanto, não deve ser aplicada para a edição de linhas germinativas para fins de pesquisa, desde que não haja a transferência do embrião para o útero, bem como para a edição do genoma em células somáticas humanas não reprodutivas para fins de tratar doenças. Afirma o documento:

nós clamamos por uma moratória global em todos os usos clínicos da edição da linhagem germinativa humana, isto é, mudança do DNA hereditário para criar crianças geneticamente modificadas<sup>16(165)</sup>.

E acrescenta que a ‘moratória global’ não deve ser entendida como uma proibição permanente, mas sim o

[...] estabelecimento de uma estrutura internacional na qual as nações, embora retenham o direito de tomar suas próprias decisões, comprometam-se voluntariamente a não aprovar qualquer uso da edição clínica germinativa, a menos que certas condições sejam atendidas<sup>16(166)</sup>.

O documento também pede para que se estabeleça um período em que não será permitido nenhum uso clínico de edição da linha germinativa, de modo a favorecer a reflexão das questões técnicas, científicas, médicas, sociais, éticas e morais envolvidas, em vista de definir uma estrutura internacional. Passado esse período, embora as nações possam adotar caminhos diferentes, todas elas concordariam em proceder de modo aberto, respeitando os desejos de toda a humanidade, visto que tal prática irá influenciar toda a vida no planeta.

Em um painel da Organização Mundial da Saúde, que tratou da técnica do Crispr-cas9 para a edição de genética, propõe-se que se faça um registro global de estudos que envolvam a edição do genoma humano e que os financiadores e editores de pesquisas exijam com que os cientistas nele participem<sup>17</sup>. Entretanto,

apesar dos esforços e dos apelos, na prática, nenhum mecanismo para assegurar o diálogo internacional a respeito da edição genética na linha germinativa, até o momento, foi criado; e, embora muitos cientistas estivessem cientes do perigo da utilização da técnica, eles também não se empenharam em tomar medidas necessárias para impedir a sua efetivação.

A edição do DNA nas primeiras fases da vida humana tem a potencialidade de nos livrar de doenças devastadoras, o que nos enche de otimismo em relação à continuação da pesquisa na área. No entanto, tal possibilidade também levanta muitas inquietações éticas ante a capacidade de criar sub ou super-humanos, formas sofisticadas de novas eugenias, além de possíveis doenças e desvios genéticos ainda não conhecidos que podem comprometer a vida humana no futuro<sup>18</sup>.

A alteração o DNA humano cria uma zona cinzenta que inquieta a humanidade em relação ao seu futuro. De um lado, temos centenas de milhares de pessoas que hoje sofrem de doenças de origem genética, que se beneficiariam com as pesquisas e aplicação dessa nova técnica do Crispr-Cas9 para a cura destas doenças. Por outro, trata-se de um empreendimento altamente arriscado quando ainda não temos um conhecimento profundo de como o DNA realmente funciona. Existem muitas pesquisas em curso que procuram entender como as diferentes peças do genoma humano funcionam juntas. Dos 20 mil genes do genoma humano, sabemos um pouco a respeito de apenas de 6 mil. Precisamos ainda progredir no conhecimento do nosso genoma, temos ainda muita coisa desconhecida. Considerando as regiões codificadas, temos apenas 2% do genoma conhecido<sup>19</sup>.

Estamos diante de uma realidade em que podem surgir cenários sombrios. Imaginemos a possibilidade de um cientista, muito bem-intencionado, desenvolver a cura para uma doença e aplicar essa nova técnica em centenas de milhares de doentes, sem antes saber que os efeitos colaterais podem ser devastadores e mesmo mortais. Ou seja, trata-se do caso

em que a busca da cura é muito pior do que a doença em si mesma. Esse cenário poderia ocorrer perante um cientista com boas intenções. Agora, podemos nos perguntar e imaginemos essas poderosas ferramentas nas mãos de *bio-hackers* sem escrúpulos, podendo agir como verdadeiros terroristas genéticos. Eles poderiam alterar o genoma da gripe, por exemplo, tornando-a mais potente e desencadeando uma epidemia que certamente colocaria em risco a vida de muita gente.

Existem grandes inquietações e preocupações quanto às questões éticas e de segurança em relação a essas técnicas de manipulação genética. A edição de genomas em embriões humanos usando tecnologias atuais pode ter consequências imprevisíveis e indesejáveis sobre as gerações futuras. Eticamente é inaceitável<sup>20</sup>.

Entre os bioeticistas que refletem sobre essas novas técnicas de edição gênica em embriões, enfatiza-se que elas têm um grande potencial promissor, porque poderiam erradicar doenças genéticas devastadoras e incuráveis antes do bebê nascer. Outros mais cautelosos dizem que essa técnica ultrapassa uma linha ética de grande perigo, pois mudanças da linha germinal são hereditárias e poderiam ter um efeito imprevisível sobre as gerações futuras, além da ameaça sempre presente da prática da eugenia e da criação de 'super-raças'. Os processos científicos que interferem no genoma humano devem ser feitos com segurança, prudência, ética, transparência e controle social da sociedade. Além disso, os cientistas nunca devem perder a capacidade de se perguntar se o que estão desenvolvendo é realmente necessário de ser realizado e de ser implementado.

Nem tudo o que é tecnicamente possível de ser realizado é eticamente desejável, principalmente quando se coloca em risco questões de biossegurança identificadas com a própria genômica das gerações futuras. Não se trata de precaução exagerada, mas de responsabilidade ética em relação a procedimentos cujos resultados ainda não são seguros, e que podem colocar em risco a vida futura da espécie no nosso planeta. Falamos mais de prudência e precaução do que em temor, em uma perspectiva bioética. O problema é que,

pelo conhecimento que temos hoje, ainda que precário em várias áreas, já sabemos que certas modificações radicais inseridas no genoma humano poderão tornar-se irreversíveis, inviabilizando a reprodução da espécie. Ademais, diante de uma catástrofe dessas proporções, de quem seria a responsabilidade?

É por isso que necessitamos de uma ética de proteção. A ‘Declaração universal sobre o genoma humano e os direitos humanos’ da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco), ainda nos anos 1990, deixa claro que todas as pesquisas com o genoma humano devem levar em conta suas implicações éticas e sociais. Em um dos seus artigos, essa importante declaração internacional expõe algumas condições fundamentais para o exercício da atividade científica:

[...] incluindo o cuidado, a cautela, a honestidade intelectual e a integridade na realização de suas pesquisas, e, também na apresentação e na utilização de suas descobertas, devem ser objeto de atenção especial no quadro das pesquisas com o genoma humano, devido a suas implicações éticas e sociais. Os responsáveis pelas políticas científicas, em âmbito público e privado, também incorrem em responsabilidades especiais a esse respeito<sup>21</sup>.

É importante lembrar que, em uma perspectiva histórica evolutiva em medicina, nem todos os procedimentos realizados têm 100% de segurança ou eficiência. A evolução dos conhecimentos e tecnologias, aos poucos, faz com que essas intervenções sejam menos perigosas ou danosas para o ser humano, a exemplo da cesariana no início do século XVIII. Essa prática médica causava inicialmente a morte de quase todas as mulheres que eram a ela submetidas. Na atualidade, no entanto, tornou-se uma prática médica corriqueira e segura que salva a vida de mães e bebês. O mesmo ocorre em relação aos transplantes de coração, que, no início dessa inovação, há 30 anos, somente 25% dos transplantados sobreviviam. Atualmente, essa percentagem está acima de 85%, e o transplantado pode continuar a viver uma vida de qualidade com o novo órgão.

Uma regra clara é que quando uma determinada intervenção provoca mais benefícios que riscos ou danos potenciais, vale a pena ir adiante. Quanto à edição dos embriões, os riscos ainda são de tal monta que nem sequer podemos falar em benefícios, afirmam muitos pesquisadores da área, por isso do apelo à moratória internacional. Embora a moratória possa dar a impressão de censura ou limites ao progresso científico, com ela também podemos evitar a prática de aventureiros. É como se disséssemos que, no momento, somos livres para pensar, mas ainda não temos a liberdade para realizar. Esse processo, Jonas classifica-o como “freio voluntário”<sup>22(21)</sup>.

## A pesquisa científica a respeito do *gene editing* ainda precisa evoluir

Algumas notícias dos cientistas e pesquisadores dessa área genética que chegam ao público a respeito da técnica do Crispr-Cas9 informam-nos que ocorreram centenas de mutações genéticas inesperadas. É o êxito de um pequeno estudo publicado na ‘Nature Methods’, cujo título do artigo já denuncia o problema encontrado: *Unespected mutations after Crispr-Cas9 editing in vivo* (mutações inesperadas após a edição do Crispr-Cas9 in vivo)<sup>23</sup>.

O experimento em discussão possibilitou a correção de um gene defeituoso responsável pela cegueira de dois ratos. Ao mesmo tempo, o seu DNA modificado apresentou mutações genéticas *off target* (inesperadas) em números muito superiores do quanto se esperava. Os ratos, não obstante as mutações constatadas, aparentam ser sãos e normais, mas isso não exclui possíveis consequências no futuro, por exemplo, que algumas dessas mutações induzidas se desenvolvam em formas tumorais.

Estão começando os primeiros protocolos de pesquisa em seres humanos, prestes a acontecer na China e nos EUA. Em 2016, no Reino Unido, foi dada permissão para um grupo de pesquisadores utilizar o Crispr-Cas9

em embriões humanos. Aguardemos, pois os resultados publicados devem ser replicados e confirmados para serem compartilhados com a comunidade científica.

A técnica de *gene editing* já foi aplicada em embriões humanos para torná-los mais resistentes ao vírus HIV, como vimos no início com o caso chinês de Hen Jiankui no final de 2018. Os resultados, até o momento, mostraram que o procedimento foi totalmente ineficaz. O próximo passo poderia ser a modificação da linha germinal, ovócitos e espermatozoides, como se todos os outros passos já estivessem sido realizados com sucesso, o que não é o caso. Sendo assim, isso nos faz pensar que talvez estaríamos mais próximos de uma previsão de horóscopo que de um anúncio com uma fundamentação científica credível.

Enfim, o debate a respeito da ética de seres humanos geneticamente engenheirados reacendeu-se novamente, assim, defrontamos com sérios questionamentos, tais como: devemos desenhar geneticamente nossos descendentes? Se for sim, como seria isso? Quais são os limites éticos claros desse novo poder e quais são os fins em direção aos quais deveríamos direcioná-lo? Quais são as nossas obrigações e deveres em relação às futuras gerações? Não deveríamos ter o controle sobre a evolução, de forma que nossos descendentes pudessem transcender a natureza humana, ou deveríamos considerar a natureza humana como um dom de nossos antepassados para a geração do presente, que devemos cuidá-la para o bem das gerações futuras?

## Princípios gerais para a governança das técnicas de edição do genoma humano

A edição do genoma é uma nova ferramenta poderosa capaz de realizar alterações precisas no material de um organismo genético. Avanços científicos mais recentes tornaram a edição do genoma ainda mais eficiente, precisa

e flexível como nunca. Esses avanços causaram uma explosão de interesse em todo o mundo a respeito de caminhos possíveis em que a edição do genoma pode aprimorar a saúde do ser humano. A velocidade com que essas tecnologias avançam e são aplicadas tem gerado preocupações éticas e dúvidas em relação a quem deve governar essas tecnologias, bem como quando o público deveria ser engajado em tais decisões, entre outras<sup>24</sup>.

A obra 'Editando o genoma humano: ciência, ética e governança', um importante documento da Academia Nacional de Ciências (ANC) e da Academia Nacional de Medicina (ANM) (EUA), lançado em 14 de fevereiro de 2017, é resultado de um intenso trabalho de mais de dois anos de um comitê *ad hoc* de peritos, no âmbito da biologia molecular e genética, examinando em profundidade as implicações clínicas, sociais, éticas e legais das tecnologias da edição de genes humanos<sup>25</sup>. Entre as conclusões e recomendações desse documento, assinala-se que é importante levantar as questões do processo de edição do genoma humano; equilibrar os benefícios potenciais com os riscos não previstos; governar o uso da edição do genoma; incorporar valores da sociedade nas aplicações clínicas e decisões em relação às políticas públicas; respeitar as inevitáveis diferenças culturais entre as nações e culturas que estarão decidindo sobre o uso dessas novas tecnologias.

O comitê define também critérios que devem ser respeitados antes da permissão de pesquisa clínica de edição com células-tronco que recebemos como herança e apresenta algumas conclusões sobre a necessidade crucial para educação e engajamento do público, apresentando sete princípios gerais que se traduzem em uma série de responsabilidades que os pesquisadores necessitam considerar no processo de edição e governança do genoma humano.

Os princípios éticos gerais, bem como as responsabilidades decorrentes da observação desses sinalizadores de valores a serem respeitados, identificados nesse documento, são os seguintes:

1º – O princípio do bem-estar: busca apoiar e prover benefícios e prevenção de danos àqueles que são afetados pela pesquisa. Esse princípio, com frequência, na literatura bioética, identifica-se com os princípios da beneficência e o princípio da não maleficência. Em decorrência desses princípios, seguem as seguintes responsabilidades: a) procurar aplicações da edição do genoma humano que promovam a saúde e o bem-estar dos indivíduos, tais como tratar ou prevenir doenças, enquanto se busca minimizar os riscos às pessoas, nas aplicações iniciais com alto grau de incerteza; e b) assegurar um razoável equilíbrio entre riscos e benefícios para qualquer aplicação da edição no genoma humano.

2º – O princípio da transparência: exige abertura e partilha da informação de uma forma acessível e compreensível para com todos os envolvidos. As responsabilidades que seguem da aderência a esse princípio incluem: a) um compromisso com a revelação completa e adequada da informação; e b) participação pública no processo de elaboração de diretrizes relacionadas com a edição do genoma humano, bem como de outras tecnologias novas e que causam rupturas.

3º – O princípio do cuidado devido: diz respeito aos pacientes participantes em estudos de pesquisa ou que estejam recebendo cuidados clínicos. Traz como exigência que esses procedimentos sejam cuidadosos e deliberativos, e somente aplicados quando comprovados com evidências suficientes e robustas. As responsabilidades que decorrem desse princípio incluem um proceder cauteloso e a incrementação, sob apropriada supervisão, de modo que permita frequentes reavaliações à luz dos avanços futuros e opiniões culturais.

4º – O princípio da ciência responsável: procura sustentar os *standards* mais altos da pesquisa, desde a banca do laboratório até o leito do doente, em sintonia com as normas profissionais e internacionais. As responsabilidades que decorrem desse princípio incluem um compromisso com: a) alta qualidade de análise e do protocolo de pesquisa; b) revisão

adequada e avaliação dos protocolos e resultados da pesquisa; c) transparência; e d) correção da análise e dos dados falsos ou enganosos.

5º – O princípio do respeito pelas pessoas: exige o reconhecimento da dignidade pessoal de todas as pessoas, reconhecimento da centralidade da escolha da pessoa e respeito pelas decisões individuais. Todas as pessoas têm igual valor moral, independentemente de suas qualidades genéticas. As responsabilidades que decorrem desse princípio incluem: a) o compromisso com o valor igual de todas as pessoas; b) o respeito e a promoção do protagonismo pessoal no processo de decidir; c) um compromisso para prevenir a recorrência de formas abusivas de eugenia praticadas no passado; e d) um compromisso em eliminar os estigmas e preconceitos ligados à deficiência.

6º – O princípio da equidade: exige que casos iguais sejam tratados igualmente e que os riscos e benefícios sejam equitativamente distribuídos (justiça distributiva). As responsabilidades que decorrem desse princípio incluem: a) a distribuição equitativa dos ônus e benefícios da pesquisa; e b) o acesso amplo e equitativo aos benefícios resultantes das aplicações clínicas da edição do genoma humano.

7º – O princípio da cooperação internacional: apoia o compromisso de abordagens colaborativas em pesquisa e governança que respeite os diferentes contextos culturais. As responsabilidades decorrentes desse princípio incluem: a) o respeito pelas políticas públicas nacionais; b) a coordenação de procedimentos e *standards* regulatórios onde seja possível; e c) a colaboração transnacional e a partilha de dados entre diferentes comunidades científicas e autoridades responsáveis pela regulação.

O surgimento do Crispr-Cas9 provocou um aumento de pesquisa nas novas aplicações biomédicas para o tratamento e prevenção de doenças. Juntamente com tal desdobramento, essa nova onda de tecnologia de edição de genes trouxe também uma nova série de novas questões éticas que

precisam ser enfrentadas, de modo que as possíveis conquistas da tecnociência não se tornam verdadeiras ameaças à dignidade da vida humana nem da humanidade futura.

## Para concluir: perspectivas de esperança em vista do futuro

Ao chegarmos ao término desta reflexão que buscou tratar da ética científica em torno da técnica do Crispr-Cas9, optamos por seguir a orientação do editorial da revista *The Lancet*<sup>26</sup> ao publicar o relatório da ANC e da ANM.

Uma primeira observação a ser feita é que o *report* coloca uma grande ênfase na importante distinção a respeito do objetivo-alvo em relação às células somáticas ou germinativas. A grande maioria das pesquisas biomédicas básicas é feita com células somáticas, não reprodutivas, como tais, e os riscos e preocupações éticas estão delimitados somente ao indivíduo. Uma vez que o sistema Crispr-Cas9 partilha muitas características com outros tipos de terapia gênica, a segurança e a infraestrutura reguladoras que já existem podem fornecer uma fundamentação suficiente para rapidamente mover a tecnologia no âmbito clínico.

De outro lado, a edição de células germinativas abre um quadro completamente diferente e desconhecido, bem como dilemas e perplexidades éticas. A edição de células germinativas tem um grande apelo em termos de habilidade de ‘corrigir’ mutações genéticas presentes nos genes das pessoas antes que estes genes sejam transmitidos à prole, com a promessa de erradicar condições ou doenças hereditárias. Ocorre que essa promessa é marcada por complexas questões éticas, entre elas: não é possível saber alguns dos caminhos que a geração de descendentes viáveis poderia ser afetada; como proceder quando o processo de edição não for bem-sucedido; bem como as características ou qualidades presentes no próprio conceito de *enhancement* como oposto a corrigir uma mutação prejudicial.

Embora o *enhancement* somático possa ter um valor terapêutico para uma pessoa, o aprimoramento de características ou capacidades por meio da edição de células germinativas levanta questões sobre eugenia e torna visível uma série indesejável de repercussões, tais como o tratamento que a sociedade daria aos indivíduos com deficiências, que teriam um acesso injusto a tais tecnologias, na base do status socioeconômico.

O documento da ANC e da ANM dos EUA apresenta também recomendações para ir adiante com a edição do genoma humano. Para tanto, deve-se buscar a promoção do bem-estar, o respeito, a equidade, além de respeitar os princípios da transparência, do cuidado devido e da ciência responsável para preservar o uso clínico e a pesquisa ética.

A cooperação internacional exigirá um diálogo franco entre os países envolvidos, agências reguladoras e comunidades científicas. Essas recomendações do *report* chegam em um momento crucial, pois a corrida por resultados está em curso, a exemplo do primeiro ensaio clínico usando a tecnologia Crispr-Cas9 para atingir células cancerosas aprovado nos EUA e do primeiro gene injetado num paciente editado por esta tecnologia na China.

A imediata aplicação clínica de edição do genoma será em células somáticas humanas para o tratamento ou prevenção de doenças e deficiências. De fato, tal pesquisa já está em testes clínicos nos EUA. Quanto à edição de células germinativas (óvulos e espermatozoides), não é o que se prevê neste momento. Os autores do *report* da ANC e da ANM são cautelosos ao afirmar esse procedimento:

[...] não seria atualmente aprovado, devido à incerteza a respeito da segurança e eficácia, a tecnologia está avançando rapidamente, e a edição de células germinativas, pode, num futuro não muito distante, tornar-se uma possibilidade realista que mereça serias considerações [...] existem circunstâncias em que a edição de células germinativas ou embriões, podem ser a única e a opção mais aceitável para os pais que

desejam ter um criança ao minimizar os riscos de transmitir um seria doença ou deficiência. Existe uma história de debate em torno da possibilidade de tornar as mudanças hereditárias para o genoma humano. Por causa dos efeitos de tais mudanças serem multigeracionais, quer sejam os benefícios potenciais, bem como os riscos podem ser multiplicados<sup>25(144)</sup>.

Não é à toa que mesmo os cientistas mais entusiasmados envolvidos nessas pesquisas, ao se darem conta de tamanho perigo, com essa alta possibilidade de riscos e danos potenciais serem multiplicados hereditariamente, tornaram-se os primeiros a levantar a bandeira de que precisamos de mais prudência, precaução e de um consenso de uma moratória internacional. Nesse sentido, a edição genética torna-se também uma questão de saúde e de política pública.

A humanidade necessita de uma tecnociência responsável, respeitadora e protetora da vida, desde o âmbito individual até o cósmico ecológico, e não de uma tecnociência manipuladora, interessada unicamente na glória individual e nos interesses econômicos. Edgard Morin, notável pensador e educador francês,

diria que, com urgência, neste momento, necessitamos de uma ciência com consciência<sup>27</sup>. Ou seja, os avanços da tecnociência, a respeito da edição genética, não podem ocorrer sem um amplo consenso da sociedade, sem um engajamento equitativo das diferentes vozes, pois o que está em jogo é a alteração da natureza humana e da humanidade. Esse diálogo, portanto, deve levar em conta os saberes da técnica, da ciência, da medicina, mas também as questões sociais, ambientais, éticas e morais, o que compõe o que se classifica como bioética global.

A engenharia genética tem provocado esperança e temor, de tecnofobia e de tecnoutopia na humanidade. Contudo, uma abordagem prudente, que leve em conta as lições da história, ajudará a mitigar tanto o alarmismo apocalíptico de um lado quanto o utopismo ingênuo do outro, que caracterizam os debates hoje em torno das invocações tecnologias genéticas.

## Colaboradores

Sganzerla A (0000-0001-8687-3408)\*, Pessini L (0000-0002-7940-2998)\* contribuíram igualmente para a elaboração do manuscrito. ■

---

\*Orcid (Open Researcher and Contributor ID).

## Referências

- Pereira LV. Há 20 anos, nascia a ovelha Dolly, primeiro mamífero clonado. A ovelha Dolly, 1º. Clone obtido a partir de célula de animal adulto [internet]. A Folha de São Paulo. 2016 jun 5. [acesso em 2019 jul 10]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2016/07/1788716-ha-20-anos-nascia-a-ovelha-dolly-primeiro-mamifero-clonado.shtml>.
- Asimov I. O começo do fim. São Paulo: Círculo do livro; 1977.
- Sampedro J. O homem decide seu destino biológico. Começa o debate sobre a alteração do genoma humano [internet]. El País. 2005 mar 20. [acesso em 2019 jul 10]. Disponível em: <http://brasil.elpais.com/2015/03/20/ciencia>.
- Brendan PF. Gene Editing: New Technology, Old Moral Questions. The New Atlantis [internet]. 2016 [acesso em 2019 jul 12]; 3-15. Disponível em: <https://www.thenewatlantis.com/publications/gene-editing-new-technology-old-moral-questions>.
- Jonas H. Técnica, medicina e ética: sobre a prática do princípio responsabilidade. São Paulo: Paulus; 2013.
- Potter VR. Bioética ponte para o futuro. São Paulo: Loyola; 2016.
- Leite M. Vinte anos de 'Gattaca' e os dilemas éticos da era dos bebês transgênicos [internet]. A Folha de São Paulo. 2017 nov 26. [acesso em 2019 jul 10]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/Lilustrissima/2017/11/1937931-vinte-anos-depois-de-gattaca-genes-perfeitos-seguem-longo-da-realidade.shtml>.
- Marchione M. China seems to confirm scientist's gene-edited babies claim [internet]. The Associated Press. 2019 jan 21. [acesso em 2019 jul 15]. Disponível em: <https://www.ctvnews.ca/health/china-seems-to-confirm-scientist-s-gene-edited-babies-claim-1.4261767>.
- Liy MV. He Jiankui, um obcecado caçador de glórias [internet]. El País. 2018 nov 28. [acesso em 2019 jul 1]. Disponível em: [https://brasil.elpais.com/brasil/2018/11/28/ciencia/1543426962\\_870111.html](https://brasil.elpais.com/brasil/2018/11/28/ciencia/1543426962_870111.html).
- Belluck P. Cientistas criticam falta de regulamentação para edição genética [internet]. O Estado de São Paulo. 2019 fev 10. [acesso em 2019 jul 10]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2018/11/cientista-chines-diz-ter-feito-os-primeiros-bebes-editados-geneticamente.shtml>.
- Shepherd C, Ruwitch J. Cientistas chineses repudiam suposta edição genética feita por pesquisador local [internet]. Reuters. 2018 nov 27. [acesso em 2019 jul 15]. Disponível em: <https://br.reuters.com/article/worldNews/idBRKCN1NW188-OBWWD>.
- Pluinage JF, Fonseca O, Velho R. Tecnologia inovada na edição de genes e desafia limites éticos. Ciênc. cult. (São Paulo). [internet]. 2018 [acesso em 2019 jul 14]; 70(1). Disponível em: [http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0009-67252018000100007](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252018000100007).
- Alves G. Conheça o Crispr: técnica de edição do DNA que promete mudar o mundo [internet]. A Folha de São Paulo. 2016 abr 15. [acesso em 2019 jul 14]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2016/04/1764258-conheca-o-crispr-tecnica-de-edicao-do-dna-que-promete-mudar-o-mundo.shtml>.
- Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. Crispr/Cas9: mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. Protein Cell (Online). [internet]. 2015 [acesso em 2019 jul 13]; 6(5):363-372. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13238-015-0153-5>.
- Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, et al. Do not edit the human germ line. Nature [internet]. 2015 [acesso em 2019 jul 11]; 519(7544):410-411. Disponível em: <https://www.nature.com/news/don-t-edit-the-human-germ-line-1.17111>.
- Lander E, Baylis F, Zhang F, et al. Adopt a morato-

- rium on heritable genome editing. *Nature* [internet]. 2019 [acesso em 2019 jul 13]; 567:165-168. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00726-5>.
17. Reardon S. World Health Organization panel weighs in on CRISPR-babies debate. *Nature* [internet]. 2019 [acesso em 2019 jul 13]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00942-z>
  18. Guimaraes M. Uma ferramenta para editar o DNA. Sistema copiado de bactérias, CRISPR-Cas9 pode catalisar descobertas em biologia e medicina e suscita temores éticos. *Pesquisa Fapesp* [internet]. 2016 [acesso em 2019 jul 11]; 240:38-41. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2016/02/19/uma-ferramenta-para-editar-o-dna/>.
  19. Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, et al. DNA sequencing at 40: past, present and future. *Nature* [internet]. 2017 [acesso em 2019 jul 10]; 550:345-353. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature24286>.
  20. Sganzerla A, Rohregger R. Prudência: a virtude da bioética na civilização tecnológica. *Thaumazein* [internet]. 2017 [acesso em 2019 jul 13]; 10(19):67-74. Disponível em: [https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/thaumazein/article/view/1981/pdf\\_1](https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/thaumazein/article/view/1981/pdf_1).
  21. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights: from theory to practice* [internet]. Paris: Unesco; 1997. [acesso em 2019 jul 12]. Disponível em: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000122990>.
  22. Jonas H. *O princípio responsabilidade: ensaios de uma ética para a civilização tecnológica*. Rio de Janeiro: Contraponto; Ed. PUC-Rio; 2006.
  23. Schaffer KA, Wu WH, Colgan DF, et al. Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. *Nat. methods*. [internet]. 2017 [acesso em 2019 jul 12]. 14:457-548. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nmeth.4293>.
  24. George QB, Robin LB, Steffan J. *After the Storm: a Responsible Path for Genome Editing*. *N. Engl. j. med.* [internet]. 2019 [acesso em 2019 jul 13]; 380:1-10. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1900504>.
  25. National Academy of Sciences & National Academy of Medicine. *Human Genome Editing: Science, Ethics and Governance* Washington. Washington: National Academies Press; 2017.
  26. Safeguarding the future of human gene editing [editorial]. *Lancet* [internet]. 2017 [acesso em 2019 jul 10]; 389(10070):671. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30389-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30389-6/fulltext).
  27. Morin E. *Ciência com consciência*. 15. ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil; 2013.

---

Recebido em 06/08/2019  
Aprovado em 08/04/2020  
Conflito de interesses: inexistente  
Suporte financeiro: não houve