



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

PROCESSO-CONSULTA CFM nº 27/2019 – PARECER CFM nº 2/2020

| | |
|----------------------|--|
| INTERESSADOS: | SDBV e CMS |
| ASSUNTO: | Terapias regenerativas utilizando tecidos com alto teor de células tronco (tecnologia GID) |
| RELATORA: | Conselheira Natasha Silhessarenko |

EMENTA: Terapias regenerativas utilizando tecidos com alto teor de células-tronco por meio da tecnologia GID são consideradas experimentais e só poderão ser usadas seguindo os critérios do sistema CEP/Conep, não podendo os tratamentos serem anunciados, nem comercializados.

DA CONSULTA

SDBV e CMS, representantes da tecnologia GID do Brasil, solicitam o reconhecimento de procedimentos ou terapias em uso corrente no exterior, em cumprimento ao disposto na Resolução Normativa CFM nº 1.982/2012, para inclusão do enxerto autólogo de tecido adiposo enriquecido com porção estromatovascular (SVF) na Lista de Procedimentos Médicos deste egrégio Conselho Federal de Medicina (CFM).

DO PARECER

A SVF é parte do tecido adiposo que contém grande quantidade de células-tronco do tipo adultas. As células-tronco adultas estão presentes em diversos tecidos humanos (medula óssea, cordão umbilical, polpa dentária, tecido adiposo, entre outros) e possuem duas grandes características: autorrenovação e diferenciação em diversos tipos celulares.

Um tipo de célula-tronco adulta que vem se destacando nos estudos pré-clínicos e clínicos de terapia celular é a célula-tronco mesenquimal (MSC)¹, a qual pode ser isolada de várias fontes biológicas, como o cordão umbilical, a medula óssea, o tecido adiposo e o fígado fetal^{2,3}. De acordo com a literatura científica^{1,2}, as MSC são consideradas grandes candidatas para aplicação em terapia celular por serem de fácil obtenção, poderem ser obtidas do próprio paciente, poderem ser obtidas de número de células adequado para transplante, devido à alta capacidade de proliferação celular *in vitro*, terem capacidade multipotente de diferenciação



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

celular, serem de fácil manipulação em laboratório, serem pouco imunogênicas e por possuírem habilidade de integração no tecido hospedeiro e interação com o tecido circunjacente.

As células-tronco adultas derivadas do estroma do tecido adiposo, em comparação com as células-tronco derivadas do estroma da medula óssea, apresentam como vantagem o método fácil de obtenção da fonte tecidual. As células-tronco adultas derivadas do estroma do tecido adiposo apresentam potencial para se diferenciar em células de tecidos mesodérmicos, como os adipócitos, as cartilagens e os tecidos ósseos, e não mesodérmicos, como os hepatócitos, as células pancreáticas endócrinas, os neurônios, os hepatócitos e as células endoteliais vasculares⁴.

As células-tronco representam uma grande esperança para reparação e regeneração tecidual em várias doenças, entre elas as neuromusculares e cardíacas, o diabetes, o mal de Parkinson e as lesões de medula, que poderão ser tratadas pela substituição ou correção de células ou tecidos. Entretanto é importante ressaltar que benefícios clínicos dessa terapia ainda se encontram em fase experimental.

Do material encaminhado pelos demandantes extraio este trecho:

A tecnologia GID compreende a obtenção de células mesenquimais autólogas, retiradas do tecido adiposo do paciente, para implantá-las em locais diversos do organismo, com a intenção terapêutica de reparar tecidos lesados e reduzir o processo inflamatório local. Os termos Células Estromais de Tecido Adiposo, Células-Tronco de Tecido Adiposo e Porção Estromatovascular (SVF) são utilizados para descrever um grupo de células derivadas do tecido adiposo, mantendo as mesmas funções e propriedades intrínsecas que apresentam no próprio tecido adiposo. As diferenças nas nomenclaturas residem nos diferentes protocolos usados pelos autores para separá-las do tecido adiposo, grau de manipulação e diferentes linhagens presentes no produto final da preparação dos enxertos.

A SVF é um concentrado de células obtido a partir do tecido adiposo, sem alterações químicas, genéticas ou físicas. Não há cultivo,



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

multiplicação ou congelamento do tecido. É um tecido autólogo, fresco, pronto para ser usado imediatamente como enxerto.

Essa tecnologia e todos os protocolos em estudo com utilização em todo o mundo permitem a separação de parte do tecido adiposo, denominada porção estromatovascular, com sua aplicação imediata no próprio paciente. O procedimento é realizado em ambiente hospitalar, utilizando equipamentos de processamento que permitem preparação rápida, eficiente e segura de grandes volumes de SVF e enxertos adiposos. A indicação do procedimento deve ser feita por profissional médico.

As terapias com células-tronco utilizadas em pesquisa e também nos tratamentos regenerativos podem ser obtidas de várias fontes, como o sangue periférico e a medula óssea, sendo o tecido adiposo apenas uma delas. As técnicas de enriquecimento do material de enxertia também são muitas, sendo a tecnologia GID uma delas.

Segundo consta no relatório exarado pela consultoria técnica do CFM, referente ao Processo CFM nº 8.472/2014, que versa sobre o “Reconhecimento de novo procedimento médico envolvendo a utilização da Tecnologia GID, para a separação da porção estromatovascular do tecido adiposo (enriquecida com células-tronco), para uso em terapias autólogas, inerentes ao campo da Medicina Regenerativa”, permanece o uso da tecnologia GID como experimental, não podendo os tratamentos serem anunciados, nem comercializados.

O dossiê apresentado contém 34 estudos eleitos pelo demandante para demonstrar a eficácia e segurança de sua tecnologia, candidata a reconhecimento enquanto novo procedimento médico; entretanto, a maior parte dos estudos apresentados não são estudos clínicos, isto é, realizados em humanos. Dos estudos clínicos incluídos, apenas um é comparativo e, assim, a evidência apresentada pelo demandante tem risco de viés e traz grande incerteza sobre os resultados de eficácia e de segurança.

A presente demanda não determina para que patologia(s) a terapia com células-tronco derivadas dos adipócitos estaria indicada. Pela amostra dos estudos incluídos infere-se que seu uso mais frequente seja nos enxertos de reparação dérmica e na osteoartrite. Para essas duas indicações o CFM fez um levantamento da literatura disponível, constatando a fragilidade



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

das evidências encontradas e corroborando a existência de alto risco de viés nos estudos clínicos e a incerteza significativa sobre os benefícios e riscos do uso dessa nova tecnologia em seres humanos.

Por suas características, tais produtos são designados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como “terapias celulares avançadas”. Em decisão inédita, a Anvisa recentemente publicou normas para registro de produtos de terapia celular avançada⁵, que poderão ser utilizados em situações de uso compassivo, ainda sem comprovação de eficácia e segurança, como já é feito no caso de medicamentos promissores. Essa autorização se dará nos casos graves, com ameaça à vida, e para os quais todas as alternativas terapêuticas aprovadas e disponíveis falharam. Com tal medida, espera-se que haja estímulo à pesquisa nacional com células-tronco.

A tecnologia GID submetida à Anvisa foi caracterizada como um “sistema de preparação de enxertos”, e a Agência recomendou expressamente à empresa que não “distribua, anuncie ou insinue” que os tratamentos feitos com uso dessa tecnologia são terapias celulares.

Conforme a regulamentação atual da Anvisa, as terapias celulares se dividem em convencionais (transplantes e enxertos de células e tecidos com manipulação laboratorial mínima e sem desvio da função original); avançadas (células e tecidos que sofreram manipulação laboratorial substantiva ou são usados em nova função, diferente da original); e produtos de engenharia de tecidos à base de células.

A partir dos estudos já realizados, os riscos em longo prazo do uso de células-tronco precisam de mais investigação, visto que em alguns estudos pré-clínicos surgiram suspeitas de aumento de malignidades e calcificações. Pesquisas metodologicamente confiáveis são necessárias para explorar a eficácia da terapia com células-tronco na osteoartrite do joelho, na reconstrução mamária e em outras patologias em que seu emprego pode ser promissor.

CONCLUSÃO

O estado atual de pesquisa e desenvolvimento das terapias celulares recomenda que os médicos devem abster-se de usá-las na prática clínica cotidiana e, quando necessário, que o façam sob as garantias da pesquisa clínica, sempre que possível, com acompanhamento em longo prazo dos participantes.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Para o caso que se apresenta nesta solicitação, de reconhecimento de procedimento não experimental pelo CFM, relacionado ao uso da SVF do tecido adiposo em procedimentos médicos, há que se demonstrar sua eficácia superior ao enxerto convencional, ao placebo ou a tratamentos alternativos para a mesma finalidade, com segurança comprovada.

Sendo assim, permanece o uso da tecnologia GID como experimental, seguindo os critérios do sistema de comitês de ética em pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep), não podendo os tratamentos serem anunciados, nem comercializados.

Este é o parecer, S.M.J.

Brasília, DF, 17 de março de 2020.

NATASHA SLHESSARENKO

Conselheira relatora



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143-7.
2. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:568-84.
3. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24(5):1294-301.
4. Yarak S, Okamoto OK. Células-tronco derivadas de tecido adiposo humano: desafios atuais e perspectivas clínicas. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):647-56.
5. Em decisão inédita, Anvisa libera terapias alternativas no Brasil. *Portal Saúde no Ar*. 23 fev. 2020 [citado 18 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.portalsaudenoar.com.br/em-decisao-inedita-anvisa-libera-terapias-alternativas-no-brasil>