



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Atenção ao apostilamento folha 9

PROCESSO-CONSULTA CFM nº 3/2021 – PARECER CFM nº 5/2021

| | |
|---------------------|---|
| INTERESSADO: | Dr. C.A.F.B. |
| ASSUNTO: | Criopreservação e transplante de tecido ovariano autólogo para preservação das funções reprodutivas e endócrinas. |
| RELATOR: | Cons. Alexandre de Menezes Rodrigues |

EMENTA: A criopreservação de tecido ovariano autólogo e, ainda, o transplante dos mesmos tecidos com a função de preservação das funções reprodutivas e endócrinas deverão ser restritos ao ambiente de pesquisa clínica e somente poderão ser utilizados experimentalmente, obedecendo-se aos protocolos estabelecidos e autorizados no sistema dos Comitês de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep).

DA CONSULTA

Trata-se de solicitação de reconhecimento pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) da **criopreservação e do transplante de tecido ovariano autólogo para preservação das funções reprodutivas e endócrinas.**

A consulta foi analisada e avaliada pela Comissão para Avaliação de Novos Procedimentos do CFM, que emitiu o parecer, conforme transcrevo:

I – DO RELATÓRIO

Trata-se de pedido de avaliação e reconhecimento de novo procedimento em medicina: criopreservação e transplante de tecido ovariano autólogo para a preservação das funções reprodutivas e endócrinas femininas.

Toda a documentação foi analisada pela Comissão de Novos Procedimentos.

É o relatório.

II – DA FUNDAMENTAÇÃO

A empresa pretende estabelecer-se na oferta de um serviço de saúde que inclui a obtenção do tecido ovariano de mulheres férteis, por meio de uma cirurgia de coleta de material, de seu congelamento e preservação por tempo não determinado, e de futuro descongelamento para a realização de implantes autólogos (único ou consecutivos, conforme a necessidade).



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

O grupo beneficiário da terapia seria o de mulheres em idade fértil que desejam adiar a menopausa, porém não foi especificada a faixa etária em que tal pretensão seria factível. Assim, a justificativa apresentada foi focada exclusivamente no objetivo de postergar o climatério natural, com a premissa (não comprovada) de que tal estratégia seria benéfica à saúde da mulher. Os benefícios da criopreservação de tecido ovariano de mulheres saudáveis prometidos pela empresa foram questionados em matéria recente da imprensa especializada em saúde, gerando preocupações quanto ao uso racional e equilibrado da tecnologia. (1)

A empresa, neste dossiê, apresenta argumentos de benefício com base na correlação entre menopausa e doenças crônico-degenerativas, cuja causalidade ainda não foi provada. Como foi amplamente discutido no final dos anos 1900, a terapia de reposição hormonal (TRH) tentou estabelecer-se como procedimento padrão-ouro, com base na presunção de benefícios como a manutenção da qualidade de vida da mulher jovem e a redução do surgimento de doenças cardiovasculares, diabetes e câncer.

Porém, não se conseguiu demonstrar, até o momento, tais benefícios em estudos randomizados, cegados e de boa qualidade metodológica, o que inviabilizou sua recomendação como prática de saúde pública. Atualmente a TRH está restrita ao âmbito da saúde individual a critério médico, como estratégia de redução de sintomas do climatério.

O demandante reconhece a controvérsia, porém ressalta que, analisando subgrupos dos estudos originais e meta-analisando esses resultados, fica evidente (*sic*) que o grupo que iniciou a TRH logo ao início da menopausa obteve os melhores desfechos.

Ainda, afirma que há controvérsias sobre a reposição de estrogênio isolado ou estrogênio associado à progesterona e que há um grupo de mulheres com comorbidades que não poderia receber a TRH ou que não deseja fazê-lo. O autotransplante de tecido ovariano, no entendimento do demandante, poderia trazer os benefícios da TRH sem o aumento dos riscos associados.

A TÉCNICA DE PREPARO

Em seguida, o demandante apresenta a técnica de criopreservação de tecido ovariano desenvolvida pela Dra. C.A.A., médica-veterinária, brasileira, pesquisadora na Bélgica e chefe-fundadora da empresa no Reino Unido.

São citados alguns resultados de estudos não comparativos que relatam desfechos de preservação da fertilidade em mulheres submetidas a tratamentos oncológicos e radioterápicos potencialmente causadores de infertilidade. Foram registradas taxas de cerca de 30% de sucesso na obtenção de uma gravidez e a taxa de nascidos vivos foi de 23 a 25%.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Ainda com base nas informações do demandante, não há estudos publicados sobre o transplante autólogo de tecido ovariano com finalidade de adiamento da menopausa natural.

O demandante também anexou um relatório extenso da ACART (Advisory Committee in Assisted Reproductive Technology), datado de 2016 e dirigido ao governo da Nova Zelândia, em que avalia as evidências existentes sobre o transplante autólogo de tecido ovariano e solicita ao Ministério da Saúde neozelandês que o procedimento seja reconhecido. Relata ainda que o procedimento de preparo e criopreservação de tecido ovariano havia sido aprovado em 2004, naquele país, o que gerou milhares de “peças” estocadas, sem possibilidade de uso legal no país. Infelizmente não foi incluído documento do Ministério da Saúde da Nova Zelândia com a decisão sobre o caso.

Quanto aos estudos incluídos pelo demandante, dos 21 artigos incluídos, nove tratam da TRH; os outros doze são estudos de caso ou estudos de séries de casos, não comparativos, e revisões de literatura utilizando esses mesmos estudos não controlados.

Esses estudos podem ser considerados como provas de conceito de que o procedimento de implante de tecido ovariano criopreservado é factível e que o enxerto pode ser bem-sucedido.

Até o momento ainda faltam provas científicas de que o novo procedimento seja superior a outras tecnologias empregadas para a preservação da fertilidade em mulheres jovens submetidas a tratamentos oncológicos, ou que o implante de tecido ovariano autólogo seja um procedimento médico comprovado para o adiamento da menopausa natural.

PARECER TÉCNICO – METODOLOGIA

Após a leitura crítica dos documentos enviados pelo demandante, procuramos nos assegurar de que os estudos mais importantes sobre o tema haviam sido incluídos. Com esse objetivo, procedemos a uma busca sistemática de estudos comparativos e revisões sistemáticas publicados a partir de 2016, data da última revisão sistemática realizada pela Dra. C.A.A., incluída no dossiê submetido ao CFM.

Na nossa busca utilizamos duas perguntas de pesquisa com populações diferentes: 1) mulheres submetidas a tratamentos oncológicos, e 2) mulheres na pré-menopausa. Buscamos estudos publicados entre 2016 e 2020 nas bases PubMed, Cochrane e LILACS.

Encontramos 22 estudos. Após a leitura dos resumos foram eliminados 20 estudos por inadequação às perguntas de pesquisa. Os dois estudos incluídos estão comentados no Complemento deste Parecer Técnico e foram incluídos pelo demandante no dossiê enviado ao CFM.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Não foram encontrados estudos comparativos, tampouco estudos novos. Não foram encontrados estudos sobre o uso do implante de tecido ovariano para a finalidade de postergar a menopausa ou tratar seus sintomas.

Concluímos, então, que a revisão feita pelo demandante foi completa e exaustiva, incluindo todos os estudos importantes sobre o tema.

O CONTEXTO DO PROBLEMA EM SAÚDE

Para entender as necessidades das mulheres e jovens em tratamento oncológico que desejam estratégias para a preservação da fertilidade, consideramos interessante incluir uma visão geral sobre a função ovariana normal e como pode ser impactada por tratamentos oncológicos. Optamos por usar uma revisão de especialistas sobre o assunto: “Fertility Issues Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation”. (2)

Por fim, com o objetivo de verificar a inclusão ou não do implante de tecido ovariano na preservação da fertilidade de mulheres submetidas a tratamentos oncológicos no Reino Unido, incluímos recomendação recente do The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, sobre o modo como essa questão em medicina é tratada no Sistema de Saúde Pública inglês. (3)

ENTENDENDO A FUNÇÃO OVARIANA NORMAL (2)

A ovocitogênese é um processo limitado, que é concluído um pouco antes ou logo após o nascimento. O número de ovócitos primários (folículos primordiais) atinge o pico aos 5 meses de vida gestacional, com vários milhões de ovócitos primários, e declina progressivamente. Na puberdade, entre 200 mil e 500 mil ovócitos primários estão presentes nos ovários e, na menopausa, menos de mil ainda permanecem. Após a puberdade, durante cada ciclo menstrual, ocorre o estímulo à maturação rotineira de apenas um ovócito secundário. Durante a vida reprodutiva normal, a mulher terá cerca de 450 ciclos ovulatórios.

O declínio progressivo dos folículos primordiais depende em 80% dos casos da idade da mulher. Outros fatores de menor importância são o tabagismo, o índice de massa corporal, a paridade e o estresse.

A infertilidade clínica é definida como a incapacidade de conceber após um ou mais anos de relação sexual em período fértil e sem o uso de métodos de contracepção. Na população geral feminina, a incidência de esterilidade é estimada em 8% para mulheres de 16 a 26 anos, e 18% para mulheres de 35 a 39 anos.

FERTILIDADE FEMININA APÓS TRATAMENTO DE CÂNCER E TCTH (2)



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

O tratamento do câncer com quimioterapia e radioterapia pode causar danos aos ovários e levar à falência ovariana prematura.

O grau de comprometimento ovariano devido ao tratamento oncológico está intimamente relacionado ao número de ovócitos remanescentes no ovário, antes do tratamento oncológico, e ao tipo e intensidade da radioterapia e das drogas utilizadas na quimioterapia.

Portanto, como o número de ovócitos diminui com o avançar da idade, a idade da paciente no momento do tratamento desempenha um papel relevante na fertilidade após o tratamento do câncer. O dano ovariano que ocorre durante o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) deve-se principalmente aos efeitos gonadotóxicos do regime de condicionamento. No entanto, algumas pacientes podem já ter um número reduzido de ovócitos antes do transplante; seja devido à idade, seja devido a tratamentos oncológicos anteriores.

O tecido ovariano é particularmente suscetível à radioterapia. A dose de radiação em que 50% dos ovócitos humanos são perdidos foi estimada em menos de 2 Grays (Gy).

Um Gray é a unidade de radiação ionizante absorvida por unidade de massa corporal (um quilo). A dose esterilizante efetiva também está relacionada à idade da mulher no momento do tratamento. Foi estimada em 20,3 Gy ao nascimento, 18,4 Gy aos 10 anos, 16,5 Gy aos 20 anos e 14,3 Gy aos 30 anos.

A irradiação corporal total (TBI) desempenha um papel importante na infertilidade pós-transplante e varia com a idade da paciente. Doses de 6 Gy são suficientes para causar lesão ovariana irreversível na maioria das pacientes tratadas após os 40 anos de idade, enquanto de duas a três vezes essa dose são necessárias para precipitar a insuficiência ovariana em crianças irradiadas.

A TBI é menos gonadotóxica em crianças. Cerca de 40 a 60% das meninas irradiadas e transplantadas antes do início da puberdade mantêm a função gonadal normal, apresentando puberdade espontânea e menarca.

A lesão ovariana devido à quimioterapia depende do tipo e da dose da droga, bem como da idade da paciente no momento do tratamento. O ovário é particularmente suscetível a agentes alquilantes, como ciclofosfamida, bussulfano ou melfalano, todos comumente usados no condicionamento mieloablativo prévio ao TCTH. Sobreviventes de câncer infantil tratados com agentes alquilantes têm um risco de duas a cinco vezes maior de menopausa prematura (antes dos 40 anos). A ciclofosfamida usada isoladamente para o condicionamento é compatível com a recuperação da função gonadal em mulheres mais jovens, mas a falência ovariana prematura pode ocorrer em mulheres com mais de 30 anos de idade. Em um estudo unicêntrico com pacientes condicionadas apenas com ciclofosfamida para o tratamento de anemia aplástica grave, a recuperação ovariana ocorreu em todas as mulheres com menos de 26 anos no



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

momento do transplante, mas apenas 5, de um total de 16 mulheres com mais de 26 anos, obtiveram o mesmo resultado. Em um estudo multicêntrico retrospectivo com 138 receptoras transplantadas na infância ou adolescência, 83% delas tiveram suspeita de comprometimento da fertilidade. Nesse estudo, os principais fatores de risco encontrados foram o início do tratamento aos 13 anos ou mais e o condicionamento com regime de condicionamento mieloablativo à base de bussulfano.

O impacto do condicionamento de intensidade reduzida na função ovariana permanece incerto. Inicialmente, o condicionamento de intensidade reduzida foi aplicado principalmente a pacientes idosos com problemas de saúde, para os quais a preservação da fertilidade não estava em foco.

Nos últimos anos, um número considerável de pacientes jovens tem recebido condicionamento de intensidade reduzida previamente ao transplante. Até agora, foram relatados resultados favoráveis à preservação da função ovariana e casos isolados de sucesso na gravidez. No entanto, mais estudos são necessários para que sejam estabelecidas conclusões definitivas sobre o benefício.

Além da lesão ovariana, a irradiação também pode causar lesão uterina, com comprometimento do crescimento do útero e do seu suprimento sanguíneo, levando à redução do volume uterino com diminuição da espessura endometrial e perda da distensibilidade. Essa condição também pode ser responsável por parte da infertilidade resultante dos tratamentos oncológicos e, até onde se sabe, não é revertida com procedimentos para a preservação da função hormonal.

A extensão do impacto da radiação no útero parece ser mais pronunciada quando aplicada antes da puberdade. Mulheres jovens expostas ao TCTH durante a infância também podem sofrer de comprometimento do crescimento uterino. Doze mulheres transplantadas na infância para o tratamento de leucemia ou de linfoma foram observadas entre 4 e 11 anos pós-TCTH. O volume uterino médio foi reduzido para 40% do tamanho normal adulto, apesar de terem recebido terapia de reposição hormonal e apresentarem desenvolvimento puberal espontâneo. A terapia de reposição hormonal, quando indicada, foi insuficiente para estabelecer o crescimento e desenvolvimento uterino normais. (1)

O IMPLANTE DE TECIDO OVARIANO E OS SISTEMAS DE SAÚDE PÚBLICA

O Sistema Único de Saúde (SUS) não tem, até o momento, recomendações especiais para a preservação da fertilidade em pessoas submetidas a tratamentos oncológicos potencialmente gonadotóxicos. No entanto, medidas de minimização de danos são implementadas sempre que possível, e de forma individualizada, nos Centros de Atenção Oncológica.

Da mesma maneira, tais procedimentos não são cobertos no rol de cobertura mínima dos planos de saúde.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Mesmo não havendo programas de criopreservação de ovócitos e embriões, a gravidez natural em pessoas submetidas a esses tratamentos não é circunstância rara, conforme experiência empírica de oncologistas que cuidam de crianças, adolescentes e mulheres jovens.

O NICE, que assessora o Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS), publicou recentemente seu guia de boas práticas clínicas com orientações para a preservação da fertilidade de pessoas em tratamento oncológico. No que se refere às mulheres, não incluiu o implante autólogo de tecido ovariano nas opções terapêuticas. Apenas ovócitos e embriões são utilizados, conforme explica em seu item 5, traduzido e transcrito como se segue: (3)

Criopreservação para mulheres

Oferecer criopreservação de oócitos ou embriões conforme apropriado para mulheres em idade reprodutiva (incluindo meninas adolescentes) que estão se preparando para tratamento médico para câncer que pode torná-las inférteis desde que:

- elas estejam bem o suficiente para passar por estimulação ovariana e coleta de óvulos e isso não vai piorar sua condição clínica e*
- haja tempo suficiente disponível antes do início do tratamento do câncer.*

Na criopreservação de oócitos e embriões, use a vitrificação em vez do congelamento controlado se o equipamento e a experiência necessários estiverem disponíveis.

III – SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O dossiê de documentos apresentados para o reconhecimento de novo procedimento em medicina – implante de tecido ovariano criopreservado autólogo para a preservação das funções reprodutivas e endócrinas femininas – está de acordo com a Resolução 1982/2012 do CFM e a solicitação foi considerada elegível para avaliação técnica na Comissão de Novos Procedimentos em Medicina.

A busca complementar realizada para este parecer não encontrou novos estudos que atendessem às perguntas de pesquisa formuladas, além daqueles já incluídos pelo demandante. Para mais informações, consulte o complemento deste parecer.

Conforme bibliografia apresentada pelo demandante, foram incluídos 21 estudos, dos quais nove tratam da TRH e não se prestam à finalidade deste parecer. Os doze restantes são estudos de caso ou estudos de séries de casos, não comparativos, além de revisões de literatura utilizando esses mesmos estudos não controlados. O corpo de evidência foi considerado de baixa qualidade metodológica e com alta chance de viés.



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Os estudos publicados são importantes como prova de conceito. Permitem concluir que o procedimento pode ser realizado com sucesso técnico, porém devem ser complementados por outros estudos comparativos que demonstrem que o procedimento novo é superior ou no mínimo não inferior às técnicas e terapias já em uso para as finalidades clínicas postuladas.

Não há estudos que comprovem que o implante de tecido ovariano autólogo criopreservado/descongelado em mulheres na pré-menopausa é superior à terapia de reposição hormonal no controle dos sintomas do climatério, nem que reduz o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e osteoporose.

Também não há estudos que indiquem que essa técnica pode restabelecer a fertilidade feminina na menopausa.

Com a finalidade de preservar a fertilidade de mulheres jovens submetidas a tratamentos oncológicos possivelmente gonadotóxicos, também não há evidências comparativas que demonstrem que a técnica do implante autólogo de tecido ovariano é superior aos métodos já estabelecidos de criopreservação de ovócitos e embriões.

Em recente publicação de novembro de 2020, o NICE recomenda que se preservem ovócitos ou embriões desde que o procedimento seja desejado pela mulher e que não traga prejuízos ou atrasos aos tratamentos oncológicos necessários.

Como visto na fisiologia da ovocitogênese, as meninas, por terem quantidades muito maiores de ovócitos primários, estão naturalmente mais protegidas do que as mulheres mais velhas dos danos da radiação e das medicações gonadotóxicas.

Medidas de prevenção de infertilidade são aplicadas sempre que possível e podem reduzir a ocorrência de falência ovariana nas sobreviventes dos tratamentos oncológicos.

O implante autólogo de tecido ovariano ainda é considerado como experimental, mesmo no nicho para o qual seria indicado: crianças pré-púberes que se submeterão a tratamento oncológico com alto risco de infertilidade. Além dos resultados de eficácia que ainda não estão disponíveis, as principais incertezas se concentram na segurança do procedimento devido à possibilidade de o material coletado conter células hematológicas cancerosas que provocariam futura recaída da doença original quando do transplante, na quantidade de material necessária para um futuro implante bem-sucedido e em seu período de viabilidade sob condições de criopreservação.

IV – DA RECOMENDAÇÃO

Assim, com base nas evidências disponíveis no momento, a Comissão para Avaliação de Novos Procedimentos em Medicina avaliou a matéria no dia 26 de fevereiro de 2021 e recomenda que



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

não se justifica a obtenção e a criopreservação de tecido ovariano de mulheres e adolescentes saudáveis visando a disponibilidade de material para uso futuro, como também não se justifica a criação de bancos de tecidos ou serviços especializados dedicados a essa finalidade.

ONDE SE LÊ:

~~Em casos oncológicos selecionados em que eventualmente venha a ser realizado, recomenda-se usar de preferência a técnica de vitrificação do material, que parece preservar melhor o tecido, e que seja utilizado dentro do menor tempo possível, visto não estar definida sua vida útil sob congelamento.~~

LEIA-SE:

Em casos oncológicos selecionados em que eventualmente venha a ser realizado, recomenda-se usar de preferência a técnica de congelamento lento do material, que parece preservar melhor o tecido, e que seja utilizado dentro do menor tempo possível, visto não estar definida sua vida útil sob congelamento.

Ainda, a realização do procedimento deverá seguir os requisitos estabelecidos pela ética em pesquisa, com a devida instrução dos familiares da criança sobre potenciais benefícios, riscos e incertezas, com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e com monitoramento do caso por período suficiente após o transplante.

DA CONCLUSÃO

Pelo acima exposto, concluímos que a criopreservação de tecido ovariano autólogo e, ainda, o transplante dos mesmos tecidos com a exclusiva função de preservação das funções reprodutivas e endócrinas deverão ser restritos ao ambiente de pesquisa clínica e somente poderão ser utilizados experimentalmente, obedecendo-se aos protocolos estabelecidos e autorizados no sistema dos Comitês de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep).

Este é o parecer, S.M.J.

Brasília, DF, 10 de junho de 2021

ALEXANDRE DE MENEZES RODRIGUES
Conselheiro Relator



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

REFERÊNCIAS

1-Artigo de Agosto 2019 Don't count on freezing ovarian tissue to delay menopause or stop your biological clock

<https://medicalxpress.com/news/2019-08-dont-ovarian-tissue-menopause-biological.html>

2-Fertility Issues Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Tichelli A.; Rovó, A. Expert Rev Hematol. 2013;6(4):375-388

2-NICE Pathways, Fertility, Cryopreservation to preserve fertility in people diagnosed with cancer, 2 de novembro de 2020

<https://pathways.nice.org.uk/pathways/fertility>