

Brasília, DF | Outubro de 2025

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

nº 1056

Pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) para avaliação de rejeição de Transplante Hepático

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório - NATS

HCFMRP-USP

Ajith Kumar Sankarankutty

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Ungari

Antonio Pazin Filho

Fernanda Fernandes Souza

Leonardo Régis Leira Pereira

Márcia Regina Godoy

Monitoramento de Horizonte Tecnológico - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Daniela de Almeida Cardoso

Joana Ferreira da Silva

Sofia Consolmagno Fontes

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS)(1). Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats)(2).

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Parecer Técnico-Científico

**Pesquisa de C4d por imuno-
histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) para Avaliação de
Rejeição de Transplante Hepático**

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONTEXTO	13
5. INTRODUÇÃO	14
6. TECNOLOGIA.....	16
7. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	17
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	43
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	48
10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	55
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	56
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	60
14. DISCUSSÃO INICIAL.....	61
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	62
16. CONSULTA PÚBLICA.....	62
17. DISCUSSÃO FINAL	64
18. RECOMENDAÇÃO FINAL	65
19. REFERÊNCIAS	66

QUADROS

Quadro 1 - Pergunta PIROS para C4d em imunohistoquímica.....	17
Quadro 2 - Pergunta PIROS para anti-HLA sérico.....	17
Quadro 3 - Estratégia de busca para a coloração de C4d na histopatologia para detecção dos desfechos de interesse de acordo com as plataformas consultadas.....	19
Quadro 4 - Estratégia de busca para a dosagem de anti-HLA sérico na detecção dos desfechos de interesse de acordo com as plataformas consultadas.....	20
Quadro 5 - Principais características dos estudos incluídos com coloração para C4d na histopatologia (n = 8).	23
Quadro 6 - Principais características dos estudos incluídos com coloração para C4d na histopatologia (n = 4).	28
Quadro 7 - Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos para coloração para C4d em estudos histopatológicos por imunohistoquímica.....	31
Quadro 8 - Avaliação da qualidade da metanálise de Beyzael e cols (2020) pela ferramenta AMSTAR-2 para dosagem de anti-HLA sérico.	32
Quadro 9 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados pela ferramenta ROBINS-I.....	33
Quadro 10 - Avaliação da razão de prevalência de rejeição de enxerto para os oito estudos incluídos avaliando detecção de C4d por imunohistoquímica (resultados para efeitos fixos e randômicos ao final).	34
Quadro 11 - Avaliação da razão de prevalência de rejeição de enxerto para os sete estudos incluídos avaliando detecção de C4d por imunohistoquímica (resultados para efeitos fixos – em negrito ao final).....	37
Quadro 12 - Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico da coloração para C4d por imunohistoquímica.....	41
Quadro 13 - Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando a positividade para anti-HLA (DSA “de novo”).	41
Quadro 14 - Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando a positividade para anti-HLA (DSA “de novo”) e C4d em crianças.....	42
Quadro 15 - Preço da tecnologia proposta.....	43
Quadro 16 - Cenário de referência - Ano 1.	50
Quadro 17 - Tecnologias identificadas no monitoramento do horizonte tecnológico.....	57

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas para a detecção de C4d em imunohistoquímica no material histopatológico.....	22
Figura 2 - Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas para a dosagem sérica de anti-HLA.....	22
Figura 3 - Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas para a dosagem sérica de anti-HLA e C4d em crianças.....	23
Figura 4 - Forest plot da razão de prevalência dos oito estudos incluídos para metanálise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.....	34
Figura 5 - Funnel plot (avaliação do viés de publicação) dos oito estudos incluídos na metanálise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.....	35
Figura 6 - Gráfico de Baujat, demonstrando a influência de cada um dos oito estudos incluídos na metanálise, na heterogeneidade global.....	36
Figura 7 - Forest plot da razão de prevalência dos sete estudos incluídos para análise de sensibilidade da metanálise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.....	37
Figura 8 - Funnel plot (avaliação do viés de publicação) dos sete estudos incluídos na análise de sensibilidade da metanálise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.....	38
Figura 9 - Forest plot mostrando a associação entre DSA (anti-HLA) “de novo” e a probabilidade de desfecho global.....	

(rejeição/perda do enxerto), na comparação de pacientes com DSA de novo vs. aqueles sem DSA de novo..... 39

TABELAS

Tabela 1 - Valoração dos recursos.....	45
Tabela 2 - Razão de Custo-Efetividade incremental do protocolo de diagnóstico de rejeição com pesquisa de deposição de C4d, por imunohistoquímica.	45
Tabela 3 - Custo incremental do protocolo de diagnóstico de rejeição com exame de detecção anti-HLA sérico.	46
Tabela 4 - Resultados da análise de sensibilidade para a RCEI, considerando-se variação na efetividade e preço da imunohistoquímica com C4d.....	48
Tabela 5 - Definição da população de interesse baseada no Estado de São Paulo.	50
Tabela 6 - Padrão de incorporação do protocolo proposto nos cenários alternativos.....	51
Tabela 7 - Custo do diagnóstico por cenário por paciente e por ano.	51
Tabela 8 - Impacto orçamentário da incorporação dos exames de imuno-histoquímica de c4d e anti-HLA, por ano e cenário (R\$).	52
Tabela 9 - Impacto orçamentário incremental por ano e cenário(R\$).....	52
Tabela 10 - Impacto orçamentário incremental - Resultado da análise de sensibilidade univariada.	53

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências, análise econômica e impacto orçamentário do desempenho da detecção do C4d por imunohistoquímica em biópsia de tecido hepático, associada à detecção de anticorpos específicos anti-HLA (*Donor Specific Antibodies* - DSA), para auxílio diagnóstico de rejeição aguda de enxerto mediada por anticorpos em pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado conjuntamente, entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (NATS-HCFMRP-USP) e a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de Pesquisa: A detecção de C4d por imuno-histoquímica no tecido hepático associada à detecção de anticorpos séricos Anti-HLA (DSA), para o auxílio diagnóstico de rejeição de enxerto mediada por anticorpos em pacientes adultos submetidos a transplante de fígado é custo-efetiva e segura em comparação ao diagnóstico utilizado por hematoxilina-eosina?

Título: Pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos séricos Anti-HLA (DSA) no auxílio diagnóstico de rejeição de enxerto.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

População-alvo: Pacientes adultos, crianças e adolescentes submetidos a transplante de fígado.

Tecnologia: Pesquisa no tecido hepático de C4d por imuno-histoquímica e a pesquisa de anticorpos Anti-HLA (DSA).

Comparador: Avaliação histológica padrão com coloração por hematoxilina-eosina.

Desfechos: Taxa de rejeição, segurança e sobrevida do enxerto/paciente, sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram encontradas 796 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE e Cochrane Library, em uma busca realizada em 09 de junho de 2025. A seleção e avaliação dos estudos foram realizadas em duas etapas, por dois revisores de forma independente.

Síntese das evidências: Na busca de publicações relacionadas às tecnologias em avaliação, foram identificados oito estudos observacionais descrevendo resultados sobre a presença de C4d por meio de imunohistoquímica. Aplicando-se a ferramenta de avaliação de risco de viés ROBINS-I, observou-se que em todos os estudos o risco de viés foi moderado, enquanto a certeza na evidência, realizada por meio da ferramenta GRADE, foi moderada. Ao se buscar por publicações relacionadas à presença de anti-HLA sérico (DSA), selecionou-se uma revisão sistemática com meta-análise, cuja qualidade metodológica, aplicando-se a ferramenta AMSTAR-2, foi tida como alta. A certeza na evidência fornecida na referida publicação, empregando-se o GRADE, foi considerada moderada.

Avaliação Econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade, comparando-se a pesquisa de C4d por imuno-histoquímica (IH-C4d) com a histopatologia convencional (por hematoxilina-eosina), para o auxílio diagnóstico de rejeição aguda de enxerto mediada por anticorpos nos casos de transplante de fígado. A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) foi de R\$ 156,45 por paciente diagnosticado. Considerando-se a necessidade de se realizar a detecção sérica de anticorpos anti-HLA (DSA) em paralelo (simultaneamente) à IH-C4d, e que o DSA não apresenta um comparador que permita uma análise econômica completa desta tecnologia, a RCEI foi de R\$ 393,00.

Análise de Impacto Orçamentário: Foi realizada análise de impacto orçamentário (IO) empregando-se três cenários distintos com base no uso de IH-C4d em paralelo ao anti-HLA sérico ao longo de cinco anos. No cenário mais agressivo, em que o *market share* varia de 69% no 1º ano a 99% no 5º ano, o IO bruto seria de R\$ 874.630,42, enquanto o IO incremental seria de R\$ 688.086,76. Em qualquer cenário, o impacto orçamentário anual varia entre R\$ 55.772,51 e R\$ 162.412,92. Na análise de sensibilidade univariada, o parâmetro preço do exame IH-C4d variou entre os valores de pagos por operadoras de planos de saúde, R\$ 478,75, e por um hospital público de referência, R\$1.250,00. Assim o incremento orçamentário médio nos três cenários variou entre R\$ 119.220,91 e R\$ 321.823,15 por ano.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Foi realizada busca para as duas tecnologias nas agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drug Agency* (CAD-AMC), *Department of the Prime Minister and Cabinet – Australian Government* (PMC) e no *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e não foram encontradas avaliações.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Após a triagem dos estudos elegíveis para a análise, foi detectada a tecnologia TaqMan®, Real-Time LightCycler® 480, TruGraf® e Prospera® no horizonte tecnológico, sem registros na ANVISA e FDA, para pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) para avaliação de rejeição de Transplante Hepático.

Considerações finais: A rejeição mediada por anticorpos é rara no pós-transplante hepático. Entretanto, nos últimos anos essa complicação tem sido reconhecida como causa de disfunção e perda do enxerto. A detecção da fração C4d do complemento por imunohistoquímica (IH-C4d) no tecido hepático, em paralelo à pesquisa de anti-HLA (DSA) são ferramentas fundamentais para o diagnóstico dessa condição. Estudos observacionais mostraram que a prevalência de rejeição de transplante hepático é alta quando se detecta fração C4d do complemento por IH em fragmento de

biópsia hepática, simultaneamente ao encontro de DSA. No presente Parecer Técnico Científico a avaliação econômica sugere que a IH-C4d apresenta razão de custo-efetividade incremental favorável e dominante sobre a avaliação histopatológica convencional (hematoxilina-eosina). A análise de impacto orçamentário adotando-se a simultaneidade na realização da IH-C4d com a detecção de DSA, mostra que o custo seria significativamente inferior do que qualquer uma das complicações associadas à rejeição de transplante.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 45/2025 esteve aberta de 06/05/2025 a 15/05/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Salientou-se que o uso das tecnologias diagnósticas para detecção da fração C4d do complemento por imunohistoquímica no tecido hepático, em paralelo à pesquisa de anti-HLA é consagrado na prática clínica e que a esparsidade de estudos na literatura dificilmente será suprida no futuro. Ressaltou-se que a baixa quantidade de pacientes que necessitarão das técnicas ocasionam baixo impacto orçamentário, com potenciais benefícios que superam os custos.

Recomendação preliminar: Aos 4 dias do mês de julho de 2025, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 142ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação favorável para a incorporação do teste de pesquisa de C4d por imunohistoquímica e anticorpos séricos Anti-HLA (DSA) no auxílio diagnóstico de rejeição de enxerto. Para esta decisão foi considerado a qualidade das evidências, o uso consagrado na prática clínica, o baixo quantitativo populacional elegível e o custo, que refletiu em baixo impacto orçamentário.

Consulta pública: Todos os respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, com base em opiniões, tais como a acurácia diagnóstica atrelada à possibilidade de tratamento oportuno e à racionalização do uso de imunossupressores, além do baixo custo e da facilidade de implementação do procedimento em centros de transplante. Estes aspectos conjugados à capacidade de diferenciação diagnóstica foram reiterados como efeitos positivos e facilidades. A necessidade de associação a outros meios diagnósticos e a ocorrência de resultado falso negativo foram citadas como dificuldades. Não foi mencionada experiência com outras tecnologias diagnósticas para avaliação de rejeição de transplante hepático. Não foram recebidas contribuições no tópico evidências científicas e estudos econômicos. Assim, não houve alteração no entendimento sobre o tema.

Discussão final da Conitec: Não houve mudança no posicionamento do Comitê de Produtos e Procedimentos quanto à deliberação inicial. Ressaltou-se a importância dos testes de detecção de rejeição precoce para a qualificação e avanço dos protocolos nacionais de transplante hepático.

Recomendação final: Aos 3 (três) dias do mês de outubro de 2025, reuniu-se o Comitê de Produtos e Procedimentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA para avaliação de rejeição de transplante hepático, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.056.

Compêndio Econômico	
Preço final proposto para incorporação	IH-C4d - R\$131,52* Anti-HLA - R\$ 393,00**
Custo do teste por pessoa***	R\$ 549,45.
Razão de custo-efetividade incremental final	IH-C4d - R\$ 156,45 por paciente diagnosticado Anti-HLA - R\$ 393,00 por paciente diagnosticado
População estimada	Ano 1 - 329 pacientes Ano 2 - 331 pacientes Ano 3 - 335 pacientes Ano 4 - 337 pacientes Ano 5 - 339 pacientes
Impacto orçamentário	Cenário 1 com <i>market share</i> de 69%-99%: 1º ano R\$ 147.300,71; total em cinco anos: R\$ 874.630,42. Cenário 2 com <i>market share</i> de 49%-70%: 1º ano R\$ 114.952,65; total em cinco anos: R\$ 672.365,61. Cenário 3 com <i>market share</i> de 35%-50%: 1º ano R\$ 92.643,65; total em cinco anos: R\$ 533.559,34.

Legenda: SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

*Preço proposto é o mesmo valor do exame 02.03.02.004-9 – imuno-histoquímica de neoplasias malignas (por marcador). ** Preço proposto é igual o do exame 05.01.05.003-5 – Avaliação de reatividade do receptor contra painel em receptores de transplantes de órgãos, pois se trata de ampliação de uso. ***Realização da detecção sérica de anticorpos anti-HLA (DSA), em paralelo (simultaneamente) à IH-C4d

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste PTC é avaliar, por meio de evidências científicas, análise econômica e de impacto orçamentário, o desempenho do achado histológico na biópsia hepática de depósito de C4d por imuno-histoquímica no tecido hepático, bem como anticorpos Anti-HLA (DSA) séricos, no auxílio diagnóstico de rejeição do enxerto mediada por anticorpos em pacientes submetidos a transplante de fígado, considerando-se a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo em indivíduos com suspeita de rejeição clínica ou laboratorial.

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em: (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real, enquanto eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde (1). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS) (2).

5. INTRODUÇÃO

Definição

A rejeição ainda é causa importante de perda do enxerto hepático e é definida clinicamente pela piora aguda da função do enxerto. O diagnóstico se dá através das alterações histológicas específicas observadas no enxerto e por alteração das enzimas hepáticas (3). Assim, a avaliação histológica do enxerto hepático é fundamental. Além disso, a biópsia hepática deve ser repetida quantas vezes for necessário, quer seja em situações em que a resposta bioquímica desejada não foi alcançada ou quando o diagnóstico diferencial de outras etiologias está indicado (3).

De acordo com o Grupo de Trabalho Banff (4), a rejeição no transplante de fígado pode ser classificada em: rejeição mediada por células T (TCMR), na terminologia antiga denominada rejeição celular aguda e rejeição mediada por anticorpos (AMR) na terminologia mais antiga denominada de rejeição humoral (4).

O diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos aguda, conforme definido pelos critérios de BANFF, caracteriza-se por: a) hipertrofia de células endoteliais microvasculares portais, dilatação de capilares e vênulas portais, microvasculite portal monocítica, eosinofílica e neutrofílica, edema portal, reação ductular e colestase; b) anticorpos anti-HLA (DSA) sérico positivo; c) depósito microvascular de C4d e, d) exclusão de outras causas que podem cursar com lesão hepática semelhante. Adicionalmente, a definição histológica para RAM crônica inclui: a) inflamação mononuclear perivenular e/ou portal, atividade necro-inflamatória de interface e/ou perivenular, fibrose portal/periportal e/ou perivenular; b) anticorpos anti-HLA (DSA) sérico positivo recente (até três meses da biópsia); c) depósitos de CD4 superior a 10% no endotélio microvascular dos tratos portais e d) exclusão de outras causas que podem cursar com lesão hepática semelhante (4,5).

Aspectos epidemiológicos

A rejeição aguda mediada por anticorpos é uma condição rara no pós-transplante de fígado (<1% em geral e < 5% em receptores sensibilizados), devido às propriedades imunoprotetoras do fígado (3). O diagnóstico é difícil, a apresentação clínica inespecífica e, muitas vezes, difícil de diferenciar de outras possíveis razões para a disfunção e perda do enxerto (6,7).

Não há dados disponíveis sobre a prevalência de rejeição no Brasil.

Diagnóstico

De acordo com a classificação internacional de Banff (4), a rejeição aguda mediada por anticorpos caracteriza-se por lesões patológicas microvasculares que incluem hipertrofia/aumento de células endoteliais, dilatação capilar, infiltrado leucocitário e/ou marginação leucocitária e edema. Em casos graves, ocorre ruptura microvascular e hemorragia intersticial. (4). Assim, na suspeita clínica de rejeição aguda mediada por anticorpos, recomenda-se a pesquisa de C4d+ no tecido hepático e de anticorpos séricos específicos anti-HLA, além de exclusão de outras causas. De acordo com esses resultados, a rejeição mediada por anticorpos pode ser classificada como definitiva, suspeita ou indeterminada (4). Além disso, nos casos de rejeição mediada por células T em que não há resposta esperada ao tratamento habitual, a rejeição mediada por anticorpos deve ser considerada.

A rejeição crônica mediada por anticorpos, se caracteriza por inflamação leve a moderada com atividade de interface de baixo grau e fibrose, coloração C4d positiva em imuno-histoquímica (mas pode ser negativa) e DSA circulante presente nos últimos três meses (3).

Considerando-se a proporção de eventos de rejeição aguda e crônica que são mediados por anticorpos, frente à suspeita clínica de rejeição (geralmente por elevação de enzimas hepáticas), a investigação se inicia com a exclusão de causas mais comuns, como a trombose de artéria hepática, a infecção pelo citomegalovírus e a dosagem de nível sérico dos imunossupressores. Se estas causas forem excluídas, a biópsia é realizada. Caso seja descartada rejeição mediada por células T, recomenda-se que haja a marcação histológica (imunohistoquímica) para C4d objetivando a pesquisa de rejeição mediada por anticorpos. Adicionalmente, a dosagem de anticorpos séricos “*de novo*” anti-DSA (HLA), também é sugerida para avaliação de rejeição mediada por anticorpos (3-5).

Aspectos prognósticos

Embora a rejeição mediada por anticorpos seja uma condição rara, nos últimos anos essa complicação tem sido reconhecida como causa de disfunção do enxerto pós-transplante hepático (6,7). Em análise multivariada no estudo retrospectivo de O’Leary *et al.*, com 1.270 receptores de transplante de fígado, o DSA (HLA) “*de novo*” levou a um risco maior de morte, particularmente, quando houve positividade para IgG3 DSA (HR = 2,4, $p < 0,001$) (8).

No estudo de Del Bello *et al.*, envolvendo 152 pacientes submetidos a transplante de fígado “*de novo*”, sem DSAs (anti-HLA pré-formados), foram testados para anticorpos anti-HLA, no pré-transplante e no pós-transplante nas seguintes ocasiões: 1° mês, 2° mês, 3° mês, 6° mês e 12° mês e após o 12° mês, a frequência foi anual. Em cada época apresentaram níveis aumentados de enzimas hepáticas até o último acompanhamento. Vinte e um pacientes (14%) desenvolveram DSA (anti-HLA) “*de novo*”. Nove dos 21 pacientes (43%) com DSA (anti-HLA) “*de novo*” apresentaram rejeição aguda mediada por anticorpos (AMR). A coloração positiva em imunohistoquímica para C4d, foi observada com mais frequência em biópsias hepáticas de pacientes com AMR (9/9 vs. 1/12, $P < 0,0001$), sendo que um paciente necessitou de retransplante (9).

Adicionalmente, alguns fatores de risco estão associados com o desenvolvimento de DSA (anti-HLA) “*de novo*”, tais como: idade menor que 60 anos, retransplante, MELD menor que 15 no momento do transplante e menor grau de imunossupressão (10).

6. TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório refere à detecção de depósitos de C4d em biópsia de tecido hepático, pelo método de imunohistoquímica e quantificação sérica de anti-HLA (DAS) de receptores de transplante hepático.

Disponibilidade no SUS

As duas tecnologias avaliadas (IH-C4d e anti-HLA) não constam no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Disponibilidade na Saúde Suplementar

Não disponível.

7. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (Quadro 1):

Pergunta: Há a necessidade de inclusão de novos métodos para o auxílio diagnóstico de rejeição hepática (Pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos séricos Anti-HLA) em detrimento do método diagnóstico utilizado atualmente (Biópsia hepática com coloração hematoxilina-eosina)?

Quadro 1 - Pergunta PIROS para C4d em imunohistoquímica.

População (P)	Pacientes adultos e pediátricos submetidos a transplante de fígado com suspeita de rejeição do enxerto
Intervenção: teste-índice (I)	Biópsia hepática com coloração hematoxilina-eosina + Pesquisa de C4d por imuno-histoquímica
Padrão de Referência (R)	Biópsia hepática com coloração hematoxilina-eosina
Desfechos (O)	Taxa (prevalência ou incidência) de rejeição, segurança e sobrevida do enxerto/paciente, Sensibilidade, Especificidade, VPN, VPP (acurácia)
Delineamento de estudo (S)	Ensaio clínico randomizado (ECR), Ensaio clínico não-randomizado (ECNR), Revisão sistemática com meta-análise, Estudo observacional (transversal e caso-controle), estudos de acurácia

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 2 - Pergunta PIROS para anti-HLA sérico.

População (P)	Pacientes adultos e pediátricos submetidos a transplante de fígado com suspeita de rejeição do enxerto
Intervenção: teste-índice (I)	Pesquisa de anticorpos séricos Anti-HLA (DSA)
Padrão de Referência (R)	Controle negativo para DSA (não pesquisa de Anti-HLA)
Desfechos (O)	Taxa (prevalência ou incidência) de rejeição, segurança e sobrevida do enxerto/paciente, Sensibilidade, Especificidade, VPN, VPP (acurácia)
Delineamento de estudo (S)	Ensaio clínico randomizado (ECR), Ensaio clínico não-randomizado (ECNR), Revisão sistemática com meta-análise, Estudo observacional (transversal e caso-controle), estudos de acurácia

Fonte: Elaboração própria.

Comparador

Para detecção de depósitos de C4d em biópsia de tecido hepático, pelo método de imunohistoquímica, o grupo comparador foi a avaliação histológica padrão com coloração hematoxilina-eosina, enquanto para a pesquisa de anti-HLA (DSA) sérico, o comparador foi a não realização do referido exame/teste.

Desfechos

Os desfechos de maior relevância (primários) deste PTC foram: Taxa de rejeição; segurança e sobrevida do enxerto/paciente; Sensibilidade; Especificidade; Valor Preditivo Negativo (VPN) e Positivo (VPP).

Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis ensaio clínico randomizado (ECR), ensaio clínico não-randomizado (ECNR), revisão sistemática com meta-análise, estudo observacional (transversal, caso-controle e coorte) e estudos de acurácia.

Identificação dos estudos

A partir de cada uma das PIROS foram elaboradas duas estratégias de busca distintas para C4d e anti-HLA. Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier) e Cochrane Library. A busca foi realizada em 18 de setembro de 2023, e atualizada em 17 de fevereiro de 2024 e em 09 de junho de 2025, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos ou tipo de estudos. Para maior precisão, as referências dos estudos elegíveis também foram avaliadas e incluídas na análise.

O Quadro 3 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados para a intervenção “detecção de C4d em imunohistoquímica” e o Quadro 4 para a intervenção “dosagem sérica de anti-HLA(DSA)”.

Quadro 3 - Estratégia de busca para a coloração de C4d na histopatologia para detecção dos desfechos de interesse de acordo com as plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed 17/05/2024	("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Grafting, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Liver Transplant" OR "Liver Transplants" OR "Transplant, Liver" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantation, Hepatic") AND ("Graft Rejection"[Mesh] OR "Graft Rejections" OR "Rejection, Graft" OR "Rejections, Graft" OR "Transplant Rejection" OR "Transplantation Rejection" OR "Rejection, Transplantation" OR "Rejections, Transplantation" OR "Transplantation Rejections" OR "Rejection, Transplant" OR "Rejections, Transplant" OR "Transplant Rejections") AND ("Immunohistochemistry"[Mesh] OR "Immunolabeling Techniques" OR "Immunolabeling Technique" OR "Technique, Immunolabeling" OR "Techniques, Immunolabeling" OR "Immunolabeling Technics" OR "Immunolabeling Technic" OR "Technic, Immunolabeling" OR "Technics, Immunolabeling" OR "Immunogold Techniques" OR "Immunogold Technique" OR "Technique, Immunogold" OR "Techniques, Immunogold" OR "Immunogold Technics" OR "Immunogold Technic" OR "Technic, Immunogold" OR "Technics, Immunogold" OR Immunohistochemistry OR "Immunogold-Silver Techniques" OR "Immunogold Silver Techniques" OR "Immunogold-Silver Technique" OR "Technique, Immunogold-Silver" OR "Techniques, Immunogold-Silver" OR "Immunogold-Silver Technics" OR "Immunogold Silver Technics" OR "Immunogold-Silver Technic" OR "Technic, Immunogold-Silver" OR "Technics, Immunogold-Silver" OR Immunocytochemistry OR "C4d by immunohistochemistry" OR "Complement C4d assay" OR "C4d immunoassay") Filters applied: Humans, MEDLINE.	289
Embase 17/05/2024	('liver transplantation'/exp OR 'auxiliary liver transplantation' OR 'hepatic transplantation' OR 'liver heterotopic transplantation' OR 'liver orthotopic transplantation' OR 'liver tissue transplantation' OR 'orthotopic liver transplantation' OR 'transplantation, hepatic' OR 'transplantation, liver' OR 'liver transplantation') AND ('graft rejection'/exp OR 'allograft reaction' OR 'allograft rejection' OR 'graft reaction' OR 'graft rejection crisis' OR 'homograft reaction' OR 'homograft rejection' OR 'homotransplant reaction' OR 'homotransplant rejection' OR 'host defense reaction' OR 'host graft response' OR 'host versus graft reaction' OR 'host versus graft syndrome' OR 'host vs graft reaction' OR 'organ rejection' OR 'organ transplant rejection' OR 'reaction, homograft' OR 'rejection, graft' OR 'rejection, homograft' OR 'transplant host reaction' OR 'transplant rejection' OR 'transplantation rejection' OR 'tumor graft rejection' OR 'tumour graft rejection' OR 'graft rejection') AND ('immunohistochemistry'/exp OR 'antigen staining' OR 'histochemistry, immuno' OR 'immunostaining' OR 'staining, antigen' OR 'immunohistochemistry' OR 'immunohistochemical test kit'/exp OR 'c4d by immunohistochemistry' OR 'complement c4d assay' OR 'c4d immunoassay') AND [humans]/lim AND [embase]/lim	489
Cochrane Library 17/05/2024	(MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees) AND ('Grafting, Liver' OR 'Liver Grafting' OR 'Transplantation, Liver' OR 'Liver Transplantations' OR 'Liver Transplant' OR 'Liver Transplants' OR 'Transplant, Liver' OR 'Hepatic Transplantation' OR 'Hepatic Transplantations' OR 'Transplantation, Hepatic') AND (MeSH descriptor: [Immunohistochemistry] explode all trees)	18
	TOTAL	796

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 4 - Estratégia de busca para a dosagem de anti-HLA sérico na detecção dos desfechos de interesse de acordo com as plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed 17/05/2024	("Liver Transplantation"[Mesh] OR "Grafting, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Liver Transplant" OR "Liver Transplants" OR "Transplant, Liver" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantation, Hepatic") AND ("Graft Rejection"[Mesh] OR "Graft Rejections" OR "Rejection, Graft" OR "Rejections, Graft" OR "Transplant Rejection" OR "Transplantation Rejection" OR "Rejection, Transplantation" OR "Rejections, Transplantation" OR "Transplantation Rejections" OR "Rejection, Transplant" OR "Rejections, Transplant" OR "Transplant Rejections") AND ("Immunohistochemistry"[All Fields] OR ("immunolabel"[All Fields] OR "immunolabeled"[All Fields] OR "immunolabeling"[All Fields] OR "immunolabelings"[All Fields] OR "immunolabelled"[All Fields] OR "immunolabelling"[All Fields] OR "immunolabellings"[All Fields] OR "immunolabels"[All Fields]) AND "techn*" [All Fields])) AND ("anti-HLA"[All Fields] OR ("antib technol j"[Journal] OR "anti"[All Fields]) AND ("hla"[Journal] OR "hla"[All Fields])) OR ("hla antigens"[MeSH Terms] OR ("hla"[All Fields] AND "antigens"[All Fields]) OR "hla antigens"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "leukocyte"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR "human leukocyte antigen"[All Fields] OR "histocompatibility antigens class ii"[MeSH Terms] OR ("histocompatibility"[All Fields] AND "antigens"[All Fields] AND "class"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "histocompatibility antigens class ii"[All Fields] OR "histocompatibility antigens class i"[MeSH Terms] OR "histocompatibility antigens class i"[All Fields]))	23
Embase 17/05/2024	('liver transplantation'/exp OR 'auxiliary liver transplantation' OR 'hepatic transplantation' OR 'liver heterotopic transplantation' OR 'liver orthotopic transplantation' OR 'liver tissue transplantation' OR 'orthotopic liver transplantation' OR 'transplantation, hepatic' OR 'transplantation, liver' OR 'liver transplantation') AND ('graft rejection'/exp OR 'allograft reaction' OR 'allograft rejection' OR 'graft reaction' OR 'graft rejection crisis' OR 'homograft reaction' OR 'homograft rejection' OR 'homotransplant reaction' OR 'homotransplant rejection' OR 'host defense reaction' OR 'host graft response' OR 'host versus graft reaction' OR 'host versus graft syndrome' OR 'host vs graft reaction' OR 'organ rejection' OR 'organ transplant rejection' OR 'reaction, homograft' OR 'rejection, graft' OR 'rejection, homograft' OR 'transplant host reaction' OR 'transplant rejection' OR 'transplantation rejection' OR 'tumor graft rejection' OR 'tumour graft rejection' OR 'graft rejection') AND ('anti hla' OR (anti AND ('hla'/exp OR hla)) OR 'human leukocyte antigen'/exp OR 'human leukocyte antigen' OR (('human'/exp OR human) AND ('leukocyte'/exp OR leukocyte) AND ('antigen'/exp OR antigen) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	468
Cochrane Library 17/05/2024	(MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees) AND ('Grafting, Liver' OR 'Liver Grafting' OR 'Transplantation, Liver' OR 'Liver Transplantations' OR 'Liver Transplant' OR 'Liver Transplants' OR 'Transplant, Liver' OR 'Hepatic Transplantation' OR 'Hepatic Transplantations' OR 'Transplantation, Hepatic') AND (MeSH descriptor: ("Immunohistochemistry" OR "Immunolabeling Techn*") AND (anti-HLA OR anti HLA OR human leukocyte antigen)	65
	TOTAL	556

Fonte: Elaboração própria.

7.1 Seleção de estudos

Elegibilidade

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor. O mesmo processo foi realizado para as duas buscas.

Critérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos estudos clínicos ou observacionais que comparassem os resultados dos testes IH-C4D e anti-HLA para os desfechos de interesse de pacientes submetidos a transplante hepático com suspeita clínica e laboratorial de rejeição do enxerto.

Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: não avaliar os desfechos elencados neste PTC; e ter outros delineamentos de estudo, como estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor, artigos de opinião e editoriais.

Em relação à detecção de C4d em imunohistoquímica no material histopatológico foram encontradas 796 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 23 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos oito estudos observacionais. A Figura 1 resume o processo de elegibilidade.

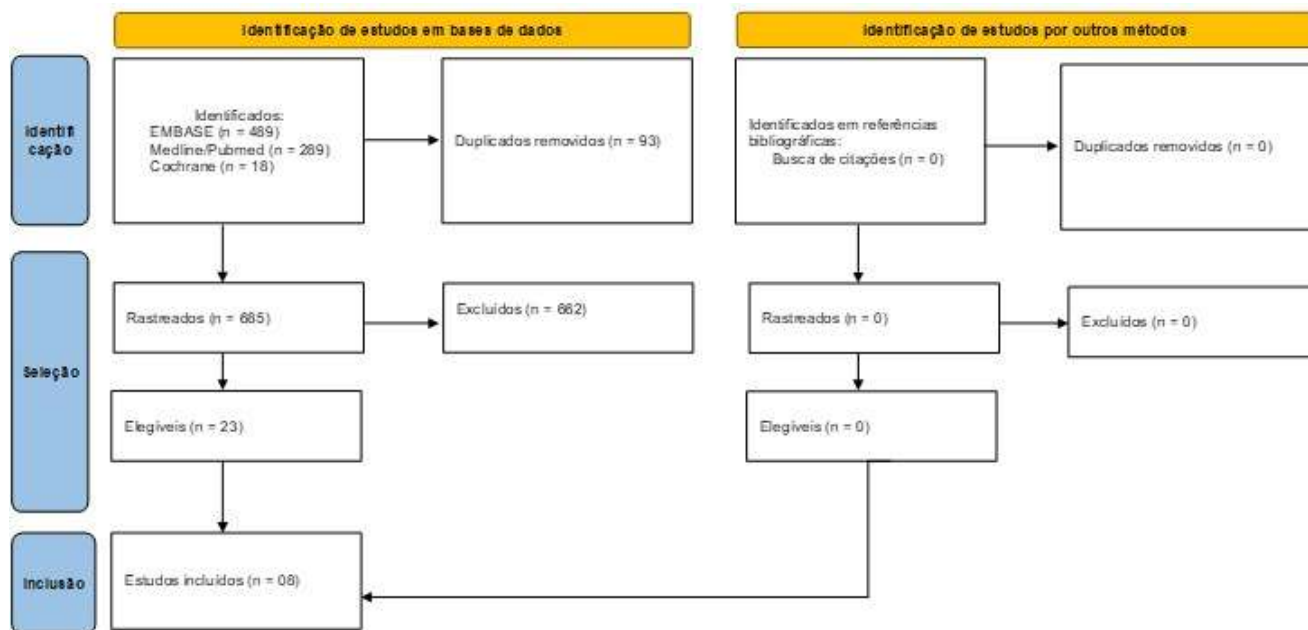


Figura 1 - Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas para a detecção de C4d em imunohistoquímica no material histopatológico. **Fonte:** Elaboração própria.

Para a dosagem sérica de anti-HLA (DSA) foram encontradas 796 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 23 publicações para a avaliação por texto completo, sendo selecionados (incluídos) oito estudos. Após a segunda etapa de elegibilidade, foi selecionada uma revisão sistemática com metanálise. A Figura 2 resume o processo de elegibilidade.

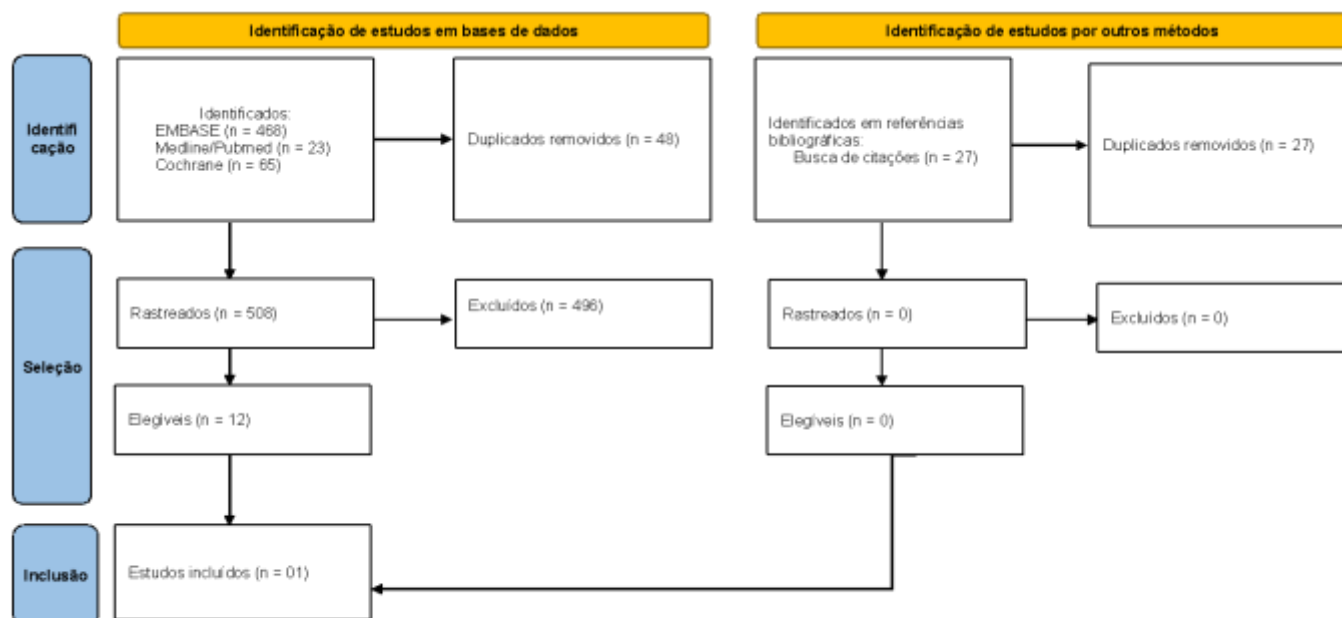


Figura 2 - Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas para a dosagem sérica de anti-HLA. **Fonte:** Elaboração própria.

Conforme reunião da Subcomissão de Produtos e Procedimentos, na qual foi sugerida a inclusão de evidências dos respectivos exames em crianças, foi incluída no presente documento uma nova busca de estudos, utilizando os mesmos termos, restrita à população de crianças e adolescentes. Os resultados relacionados à seleção de estudos, podem ser verificados na figura 3 a seguir.

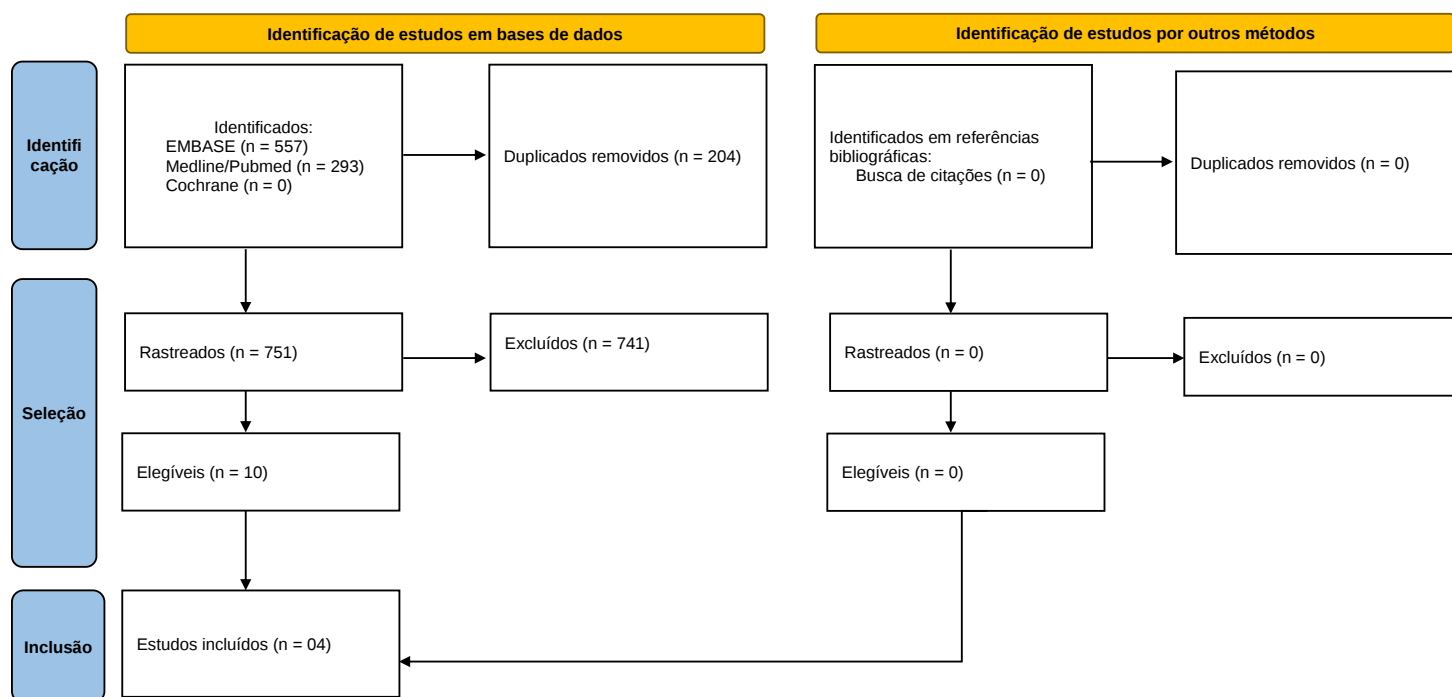


Figura 3 - Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas para a dosagem sérica de anti-HLA e C4d em crianças. **Fonte:** Elaboração própria.

7.2 Caracterização dos estudos

Deteção de C4d por imunohistoquímica

O Quadro 5 apresenta as principais características dos estudos incluídos que avaliaram C4d nos estudos de imunohistoquímica em adultos.

Quadro 5 - Principais características dos estudos incluídos com coloração para C4d na histopatologia (n = 8).

Autores (País)	Delineamento	Análise	Controle	Comparador	Desfechos
Schmeding e cols. 2006 (Alemanha)(11)	Observacional retrospectivo	Imunohistoquímica para C4d em amostras que foram desparafinadas; imunohistoquímica realizada pela graduação de Banff; Imunofluorescência para C4d feita nos casos em que a IH para C4d foi positiva	29 pacientes sem rejeição ou hepatite - biópsia controle por protocolo; 2 de 29 (6,9%) mostraram C4d positivo; 34 pacientes com hepatite; 4 de 34 (11,8%) dos pacientes com hepatite tiveram C4d positivo	34 pacientes com rejeição aguda; 23 de 34 (67,7%) com rejeição aguda tiveram C4d positivo	Rejeição aguda

Troxell e cols. 2006 (EUA)(12)	Observacional retrospectivo	Imunohistoquímica para C4d em amostras que foram desparafinadas; imunohistoquímica realizada pela gradação de Banff	6 pacientes (2 biópsias e 4 pós-op) - todas negativas para C4d;	66 casos - 7 casos de rejeição aguda portal; 25 casos de rejeição aguda com acometimento de veia central; 6 casos de rejeição crônica - acometimento ductal; 8 casos de rejeição crônica e 2 casos de rejeição crônica humoral; 5 de 66 (7,5%) positivos para C4d	Rejeição aguda
Lorho e cols. 2006 (França)(13)	Observacional retrospectivo	C4d imunohistoquímica em biópsias fixadas em tecido congelado	14 controles de biópsia por protocolo (todas negativas para C4d)	Rejeição 11 pacientes - 5 positivas para C4d (45%)	Rejeição aguda
Bu e cols. 2006 (China)(14)	Observacional retrospectivo	C4d imunohistoquímica em biópsias fixadas em parafina	17 biópsias de pacientes transplantados (5 positivas para C4d - 29,4%)	13 biópsias com diagnóstico de Rejeição (9 positivas para C4d - 69,2%)	Rejeição aguda
Sakashita e cols. 2007 (Japão)(15)	Observacional retrospectivo	Imunohistoquímica para C4d para pacientes ABO compatíveis e incompatíveis	5 biópsias de doadores e 10 biópsias retiradas durante o transplante de doadores (todas negativas para C4d)	197 biópsias com Rejeição - 86 (pós-op<90 dias) cross match negativo; 96 (pós-op>90 dias) cross match negativo; 15 cross match positivo (35,5%)	Rejeição aguda
Fayek 2012 (EUA)(16)	Observacional retrospectivo	C4d imunohistoquímica de biópsias pós-transplante ABO compatível	26 biópsias de pacientes com fígado normal, Hepatite C ou imediatamente após transplante (1 positivo para C4d - 3,8%)	44 biópsias com Rejeição Aguda (10 positivas para C4d - 22,7%)	Rejeição aguda
Górnicka e cols. 2014 (Polônia)(17)	Observacional retrospectivo	C4d imunohistoquímica para biópsias de pacientes transplantados com suspeita de Rejeição Aguda ou Hepatite C recorrente	30 biópsias com suspeita de Hepatite C (7 positivas para C4d - 23,3%)	57 pacientes com Rejeição Aguda (33 positivos para C4d - 57,9%)	Rejeição aguda
Abdou e cols. 2016 (Egito)(18)	Observacional retrospectivo	C4d imunohistoquímica para biópsias de pacientes transplantados com suspeita de Rejeição Aguda ou Hepatite C recorrente	26 biópsias de pacientes com Hepatite C recorrente (6 positivas para C4d - 23,0%)	25 biópsias de pacientes com Rejeição Aguda (20 positivas para C4d - 80,0%)	Rejeição aguda

Abreviações: MS/MS, Espectrometria de Massas em Tandem; LC, Cromatografia líquida; Idades expressas em anos e amplitude. Complicações: 1. alterações oftalmológicas; 2. eventos tromboembólicos; 3. prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; 4. prejuízos no estado nutricional; 5. redução na densidade mineral óssea; 6. alterações neuropsiquiátricas; 7. escoliose; 8. crises convulsivas.

Fonte: Elaboração própria.

Como pode ser observado, não foi localizado nenhum estudo de acurácia na detecção de C4d por imunohistoquímica, bem como na titulação de anti-HLA sérico (DSA) no auxílio diagnóstico de rejeição de enxerto em pacientes transplantados de fígado, desse modo, não foi possível avaliar as propriedades diagnósticas (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e, conseqüentemente a acurácia) dos testes em questão. Em suma, todas as publicações selecionadas, foram derivadas de estudos observacionais (de prevalência), onde foram avaliadas a ocorrência de rejeição aguda do enxerto como desfecho, associada à detecção qualitativa e quantitativa de C4d por imunohistoquímica em comparação ao exame histopatológico convencional, corado com hematoxilina-eosina. A seguir foram relatos descritivamente os principais resultados e a conclusão destes estudos.

Shmeding e cols. (2006) relataram que o marcador C4d, indicativo da cascata de complemento ativada, é detectável em amostras hepáticas na rejeição aguda pós-transplante de fígado. Neste estudo, investigou-se se o C4d pode

servir como um marcador específico para o diagnóstico diferencial nos casos de reinfecção por hepatite C. A análise imunohistoquímica de 97 pacientes foi realizada, mostrando que 67,7% dos pacientes com rejeição celular aguda exibiram coloração positiva para C4d na biópsia hepática, enquanto apenas 11,8% dos pacientes com reinfecção por hepatite C testaram positivo para C4d. No grupo de controle, 6,9% mostraram positividade para C4d. Pela primeira vez, foi demonstrado claramente que componentes humorais, representados pela deposição de C4d, desempenham um papel na rejeição celular aguda após o transplante de fígado. Consequentemente, o C4d pode ser útil para distinguir entre rejeição aguda e reinfecção após o transplante de fígado para hepatite C (11).

Troxell e cols. (2006) estudaram a imunohistoquímica de C4d como um possível marcador diagnóstico em amostras de biópsia de enxertos de fígado. Sessenta e seis amostras de fígado, incluindo amostras nativas, enxertos com e sem características histológicas de rejeição celular aguda, e explantes, foram coradas com anticorpos anti-C4d usando um método imunohistoquímico em tecido fixado em formalina e incluído em parafina. Em amostras de biópsia de enxerto de fígado, o C4d corou o endotélio de veias, artérias e/ou sinusoides em 2 (8%) de 25 casos de rejeição aguda com envolvimento da veia central; a coloração de C4d foi negativa em amostras de biópsia sem evidência de rejeição. O C4d corou o endotélio em um subconjunto de enxertos hepáticos explantados com rejeição ductopênica ou rejeição vascular crônica e corou fortemente um explante com características de rejeição hiperaguda. A utilidade clínica da coloração de C4d em transplantes de órgãos sólidos pode variar por órgão. O C4d é improvável de ter utilidade em amostras de biópsia de enxertos de intestino delgado; no entanto, estudos adicionais em enxertos hepáticos, em conjunto com testes de anticorpos específicos do doador, são justificados (12).

Lorho e cols. (2006) estudaram trinta e seis biópsias de 34 pacientes retrospectivamente. As amostras foram solicitadas por um dos seguintes motivos: suspeita de rejeição, infecção recorrente por hepatite C ou acompanhamento sistemático 1 ano após o transplante. A expressão de C4d foi comum em biópsias classificadas como rejeição aguda (33%) e rejeição crônica (100%). C4d nunca foi detectado em casos de infecção recorrente por hepatite C sem rejeição. Estes resultados levaram a conclusão de que o C4d poderia ser utilizado como marcador para rejeição após o transplante hepático (13).

Bu e cols. (2006) realizaram coloração imunohistoquímica de C4d em biópsias de aloenxertos hepáticos para avaliar sua relação com outras alterações patológicas no fígado. A deposição de C4d foi detectada em 69,2% das biópsias de aloenxertos hepáticos de pacientes em rejeição, 33,3% das biópsias de aloenxertos hepáticos de pacientes com recidiva de hepatite B após o transplante e 28,6% das biópsias de aloenxertos hepáticos de pacientes com hepatite B. Quando ocorreu a rejeição, a deposição de C4d estava localizada nas paredes vasculares das áreas portais e nas paredes sinusoidais hepáticas. A análise de biópsias de pacientes com recidiva de hepatite B após o transplante ou infecção por hepatite B mostrou deposição de C4d apenas nas paredes vasculares da área portal. A deposição de C4d em ambas as paredes vasculares da área portal e nas paredes sinusoidais hepáticas foi detectada em apenas um dos 12 casos de lesão por isquemia-reperfusão. Uma biópsia repetida do mesmo paciente um mês depois revelou rejeição celular aguda. Nenhuma deposição de C4d foi encontrada em biópsias de um paciente com oclusão do ducto biliar após o transplante hepático. O C4d pode servir como um marcador sensível para o diagnóstico de rejeição hepática (14).

Sakashita e cols. (2007) avaliaram a coloração imunohistoquímica de C4d em biópsias de enxertos hepáticos e sua relação com outras alterações patológicas no fígado. A deposição de C4d foi detectada em 69,2% das biópsias de enxertos hepáticos de pacientes submetidos à rejeição, em 33,3% das biópsias de enxertos hepáticos de pacientes com recidiva de hepatite B após o transplante e em 28,6% das biópsias de fígado de pacientes com hepatite B. Quando ocorria a rejeição, a deposição de C4d estava localizada nas paredes vasculares das áreas portais e nas paredes sinusoidais hepáticas. A análise de biópsias de pacientes com recidiva de hepatite B após o transplante ou infecção por hepatite B mostrou a deposição de C4d apenas nas paredes vasculares da área portal. A deposição de C4d em ambas as paredes vasculares da área portal e nas paredes sinusoidais hepáticas foi detectada em apenas um dos 12 casos de lesão por isquemia-reperfusão. Uma biópsia repetida do mesmo paciente um mês depois revelou rejeição celular aguda. Nenhuma deposição de C4d foi encontrada em biópsias de um paciente com oclusão do ducto biliar após o transplante hepático. O C4d pode servir como um marcador sensível para o diagnóstico de rejeição hepática (15).

Fayek e cols. (2012) avaliaram a associação da deposição de C4d com a rejeição celular aguda (RCA), recorrência de hepatite C (HCV) e resultado clínico após transplante ortotópico hepático (OLT) com o grupo sanguíneo ABO compatível. Utilizando a técnica de imuno-histoquímica, 70 biópsias hepáticas (44 no grupo de estudo e 26 no grupo controle) foram avaliadas quanto à deposição de C4d. O grupo de estudo incluiu biópsias pós-OLT realizadas por razões específicas. A positividade foi considerada quando havia coloração das células endoteliais. No grupo de estudo, o C4d foi positivo em 22,7%, em comparação com 3,8% nos controles ($P=0,03$), todos com depósitos na veia porta. Em 17 biópsias com RCA, 3 tiveram C4d positivo (17,6%) versus 7/27 (25,9%) com recorrência de HCV (25,9%) ($P=0,4$). Na recorrência de HCV, 3/7 (42,85%) biópsias com hepatite fibroso-estenótica tinham C4d positivo (42,9%) versus 4/20 (20%) sem essas características (20%) ($P=0,24$). Dos 10 receptores com C4d positivo, 4 tiveram resultados insatisfatórios versus 3/22 com C4d negativo ($P=0,12$). Concluíram que a coloração de C4d foi significativamente mais frequente em biópsias pós-OLT em comparação com controles. C4d não está especificamente associado à RCA e não a diferencia da recorrência de HCV, mas está associado a uma tendência de resultados mais desfavoráveis (16).

Górnicka e cols. (2014) avaliaram biópsias de enxertos hepáticos obtidas de 57 pacientes com rejeição aguda e de 26 pacientes com recorrência de hepatite C. As seções foram sondadas imuno-histoquimicamente usando anticorpo específico para C4d. Os seguintes parâmetros foram analisados estatisticamente: a porcentagem de biópsias imunorreativas, a localização dos depósitos de C4d e as relações entre biópsias C4d-positivas com rejeição aguda e recorrência da hepatite C. Nas biópsias de enxertos hepáticos com rejeição aguda e recorrência da hepatite C, as imunorreatividades de C4d estavam presentes quase exclusivamente ao longo do endotélio venoso, arterial e arteriolar nos espaços porta. Depósitos de C4d foram encontrados em 33 pacientes com rejeição aguda (57,9%) e em 17 pacientes com recorrência da hepatite C (65,38%). O estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa na expressão de C4d em biópsias hepáticas de pacientes com rejeição aguda em comparação com a recorrência da infecção por HCV ($p=0,45560$). Ambos os grupos apresentaram reações positivas nas biópsias. Os depósitos de C4d são insuficientes na diferenciação entre ambas as patologias hepáticas examinadas mas podem ser um marcador útil no diagnóstico de rejeição aguda do fígado com componente humoral (17).

Abdou e cols. (2016) investigaram o papel do C4d na diferenciação entre rejeição celular aguda e hepatite C recorrente em biópsias pós-transplante de fígado usando imuno-histoquímica. A expressão de C4d em células endoteliais de veias portais ou centrais ($p=0,001$) e o número de macrófagos destacados por CD68 ($p=0,02$) favoreceram a rejeição celular aguda, enquanto a expressão de NF- κ B por hepatócitos favoreceu a hepatite C recorrente. A lesão vascular, demonstrada pela expressão endotelial de C4d e a destacada infiltração de macrófagos identificada pela expressão de CD68, foram critérios distintivos para rejeição celular aguda, representando imunidade humoral e celular como fatores evocadores para a lesão do enxerto (18).

Dosagem de anti-HLA (DSA)

Beyzaei e cols. (2020), para avaliar o impacto na detecção de anticorpos aloantígenos do doador, específicos contra HLA (DSA) desenvolvidos “*de novo*” após transplante de fígado a longo prazo (LP), realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais publicados até 31 de dezembro de 2019, onde relataram dados de desfecho de DSA “*de novo*” (≥ 1 ano de acompanhamento) após transplante de fígado. Foi realizada uma busca na literatura nas bases de dados MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus e Web of Science Core Collection. Dos 5.325 estudos identificados, 15 preencheram os critérios de inclusão. Os estudos relataram 2016 receptores de transplante de fígado com DSA “*de novo*”, mostraram um aumento no risco de complicações, como perda do enxerto e rejeição crônica (OR 3,61; IC95%: 1,94 a 6,71, $p < 0,001$; $I^2=58,19\%$), e rejeição apenas do aloenxerto (OR 6,43; IC95%: 3,17 a 13,04; $p < 0,001$; $I^2=49,77\%$), em comparação com pacientes sem DSA “*de novo*”. A associação entre DSA “*de novo*” e falha geral do resultado foi consistente em todos os subgrupos e análises de sensibilidade. Como conclusão, o estudo sugere que a presença (detecção) do DSA “*de novo*” têm um impacto significativamente prejudicial no risco de rejeição no transplante de fígado. A detecção rotineira de DSA “*de novo*” pode ser benéfica como estratificação de risco guiada por biomarcadores não invasivos (19).

Quadro 6 - Principais características dos estudos incluídos com coloração para C4d na histopatologia (n = 4).

Autores (País)	Delineamento	Análise	Controle	Comparador	Desfechos
Miyagawa-Hayashino et al. (Japão) - 2012	Observacional transversal com biópsia protocolar >5 anos pós-Tx	Histopatologia com escore modificado para fibrose, C4d, anticorpos anti-HLA por Luminex	Pacientes sem DSA	Pacientes com DSA	Fibrose centrolobular, positividade para C4d, rejeição aguda tardia, necessidade de reinício de imunossupressão
Grabhorn et al. (Alemanha) - 2015	Coorte retrospectiva comparando função estável vs rejeição crônica	Anticorpos anti-HLA por Luminex, função hepática, histologia de protocolo ou clínica	24 pacientes com função hepática estável a longo prazo	19 pacientes com rejeição crônica (16 com retransplante)	Presença de DSA, tipo de anticorpos (classe II predominante), associação com rejeição crônica
Dao et al. (França) - 2018	Observacional transversal (biópsia protocolar aos 10 anos)	Histopatologia semiquantitativa, imuno-histoquímica para C4d, Luminex para anti-HLA DSA	Grupo sem DSA/C4d positivo	Grupo com DSA e/ou C4d positivo	Fibrose perivenular, inflamação portal, escore histológico para cAMR
Magnée et al. (Bélgica) - 2021	Estudo caso-controle retrospectivo pareado (ABOi vs ABOc)	Imuno-histoquímica para C4d, dados clínicos e histológicos de biópsias	68 pacientes ABO-compatíveis pareados	34 pacientes com transplante ABO-incompatível	Rejeição humoral aguda, positividade para C4d, complicações biliares, necessidade de retransplante

Fonte: Elaboração própria.

Miyagawa-Hayashino et al (2012) - investigou a associação entre anticorpos anti-HLA do tipo doador-específico (DSA), deposição de C4d e alterações histológicas tardias em crianças submetidas a transplante hepático. Trata-se de um estudo transversal com análise retrospectiva que incluiu 86 pacientes pediátricos, com idade entre 0,3 e 20,6 anos (média de 9,3 anos no momento da biópsia), submetidos a transplante de fígado. As biópsias avaliadas foram realizadas em média 7,4 anos após o transplante. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 36 apresentavam rejeição ductopênica crônica e 50 tinham disfunção hepática tardia sem ductopenia. As amostras de tecido foram analisadas por imuno-histoquímica para detecção de C4d nos capilares portais e revisadas por patologistas para avaliação de fibrose e inflamação segundo critérios padronizados. Amostras de soro foram testadas para a presença de anticorpos anti-HLA (classe I e II) e identificados os DSA por meio de ensaio Luminex. Os resultados demonstraram que 52% dos pacientes apresentavam anticorpos anti-HLA e 41% tinham DSA. A presença de DSA foi significativamente mais frequente nos pacientes com ductopenia (72%) em comparação

com aqueles sem ductopenia (18%) ($p < 0,0001$). A positividade para C4d foi observada em 24% dos pacientes, sendo detectada em 50% dos pacientes com ductopenia versus apenas 6% dos sem ductopenia ($p < 0,0001$). Além disso, a presença de DSA e C4d correlacionou-se com maior grau de fibrose portal e lobular. Esses achados indicam uma forte associação entre resposta imune humoral (mediada por anticorpos) e lesões crônicas do enxerto hepático. O estudo conclui que a presença de DSA circulantes e a deposição de C4d em capilares portais estão fortemente associadas à rejeição ductopênica crônica e à fibrose progressiva do enxerto em crianças, sugerindo a participação de um mecanismo de rejeição mediada por anticorpos (AMR) no contexto da disfunção hepática tardia pediátrica. Esses biomarcadores podem ser úteis para o diagnóstico precoce e direcionamento terapêutico em pacientes com risco de perda do enxerto (20).

Grabhorn et al (2015) - investigou a presença e a relevância clínica de anticorpos anti-HLA, anticorpos doador-específicos (DSA) e a marcação tecidual de C4d em crianças com disfunção tardia do enxerto hepático após transplante. Foram incluídos 45 pacientes pediátricos com idade média de 10 anos e tempo médio de 6 anos após o transplante, todos com disfunção hepática persistente por mais de um ano, sem causas técnicas ou infecciosas identificadas. A metodologia envolveu a dosagem sorológica de anticorpos anti-HLA de classe I e II, com identificação de DSA por ensaio Luminex, e análise histopatológica de biópsias hepáticas com marcação para C4d por imuno-histoquímica. Os resultados mostraram que 62% dos pacientes (28/45) apresentavam anticorpos anti-HLA, sendo que 42% (19/45) tinham DSA. A marcação positiva para C4d foi observada em 27% dos pacientes (12/45), com deposição significativa nos capilares portais. A presença de DSA esteve associada a piores parâmetros histológicos, incluindo maior grau de fibrose e dano ductal, e também a alterações bioquímicas compatíveis com deterioração da função hepática. O estudo conclui que a presença de DSA e de C4d em biópsias hepáticas está fortemente associada à disfunção crônica do enxerto em receptores pediátricos de fígado, reforçando o papel da rejeição mediada por anticorpos (AMR) como mecanismo relevante na falência tardia do transplante hepático nessa população. Esses achados sugerem que a triagem sistemática de DSA e a marcação de C4d podem auxiliar no diagnóstico precoce e no manejo direcionado desses pacientes (21).

Dao et al (2018) - O estudo de Dao et al. (2018) investigou a associação entre anticorpos anti-HLA, anticorpos doador-específicos (DSA) e a marcação de C4d em crianças submetidas a transplante hepático, comparando pacientes com disfunção crônica do enxerto com aqueles com função hepática estável. Foram incluídas 67 crianças com tempo médio de nove anos após o transplante, sendo 35 no grupo com disfunção do enxerto e 32 no grupo controle estável. A presença de anticorpos anti-HLA foi identificada em 66% dos pacientes (44/67), enquanto os DSA estavam presentes em 45% (30/67), com frequência significativamente maior no grupo com disfunção crônica (60%) em comparação ao grupo estável (28%). A marcação de C4d foi avaliada por imuno-histoquímica em biópsias hepáticas disponíveis de 40 pacientes, sendo positiva em 33% (13/40), dos quais 11 pertenciam ao grupo com disfunção. O estudo demonstrou uma forte correlação entre a presença de DSA e C4d com a disfunção crônica do enxerto, sugerindo um papel relevante da rejeição mediada por anticorpos na fisiopatologia da injúria hepática tardia. Os achados reforçam a importância da avaliação imunológica mesmo em fases tardias do pós-transplante, destacando os biomarcadores sorológicos e histológicos como ferramentas úteis para a detecção precoce de aloimunização e para o manejo preventivo da perda progressiva do enxerto. Para C4d havia apenas 40 pacientes avaliados (22).

De Magnée *et al* (2021) - investigou a presença de anticorpos anti-HLA, anticorpos doador-específicos (DSA) e marcação de C4d em crianças submetidas a transplante hepático, com foco na detecção de injúria crônica subclínica do enxerto por meio de biópsias de protocolo. Foram incluídas 61 crianças com idade entre 1 e 17 anos, todas submetidas exclusivamente a transplantes hepáticos ABO-compatíveis e com pelo menos um ano de seguimento pós-transplante. No momento da avaliação, todas apresentavam função hepática clinicamente estável. A positividade para anticorpos anti-HLA foi observada em 67% dos pacientes (41/61), enquanto 49% (30/61) apresentavam DSA detectáveis, definidos por intensidade de fluorescência (MFI) ≥ 1000 , por meio de ensaio Luminex. A marcação de C4d foi realizada em um subconjunto de 26 pacientes com biópsia disponível, sendo positiva em 19% (5/26), com padrão de deposição nos capilares portais. O desfecho principal foi a presença de alterações histológicas subclínicas compatíveis com injúria crônica do enxerto — incluindo fibrose, inflamação portal, ductopenia e endotelite — observadas em biópsias de protocolo realizadas independentemente de alterações laboratoriais ou manifestações clínicas. A presença de DSA esteve significativamente associada a essas alterações histológicas, sugerindo um papel da aloimunização humoral na patogênese da injúria crônica do enxerto hepático. A marcação de C4d, embora identificada em um número menor de casos, reforça a possibilidade de rejeição mediada por anticorpos mesmo na ausência de disfunção bioquímica evidente. O estudo destaca a importância da vigilância imunológica e histológica contínua em receptores pediátricos de fígado, indicando que a detecção precoce de DSA e de alterações histológicas subclínicas pode permitir intervenções terapêuticas antes do comprometimento funcional do enxerto. Para C4d havia apenas 26 pacientes avaliados (23).

7.3 Avaliação da qualidade metodológica

Detecção de C4d por imunohistoquímica

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta ROBINS-I. A ferramenta QUADAS 2 não foi utilizada, pois não foram encontrados estudos de acurácia diagnóstica, para os quais esta ferramenta foi desenhada. Os resultados estão demonstrados no Quadro 7 (24). As publicações incluídas apresentaram risco de viés grave a moderado, principalmente devido a grande diferença de idade entre os grupos de pacientes triados e diagnosticados tardiamente, bem como a falta de padronização na medida dos desfechos.

Quadro 7 - Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos para coloração para C4d em estudos histopatológicos por imunohistoquímica.

Autor/ano/país	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio intervenção pretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Schmeding e cols. 2006 (Alemanha)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
Troxell e cols. 2006 (EUA)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
Lorho e cols. 2006 (França)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
Bu e cols. 2006 (China)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
Sakashita e cols. 2007 (Japan)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
Fayek 2012 (EUA)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
Górnicka e cols. 2014 (Polônia)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO
Abdou e cols. 2016 (Egito)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO

¹Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. ²Medida dos desfechos não padronizadas. ³Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. ⁴Idades dos grupos não comparáveis, estudo longitudinal cujos resultados foram coletados retrospectivamente, dificultando a padronização das medidas; os autores não apresentam o número de resultados recuperados por ponto de coleta. ⁵Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. ⁶Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. ⁷Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas.

Fonte: Elaboração própria.

Detecção sérica de anti-HLA

A análise da qualidade metodológica da metanálise de Beyzaei et al. (2020) (19) foi realizada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2 (25) é apresentada no Quadro 8. A avaliação geral da metanálise foi considerada como alta.

Quadro 8 - Avaliação da qualidade da metanálise de Beyzaei e cols (2020) pela ferramenta AMSTAR-2 para dosagem de anti-HLA sérico.

Domínio	Beyzaei Z et al. 2020
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim
2-A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?*	Sim
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?*	Sim
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?*	Sim
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	Sim
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?*	Sim
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?*	Sim
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	Sim
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Avaliação Geral	Alta

*Domínios críticos.
Fonte: Elaboração própria.
 Detecção de C4d e Anti- HLA em crianças

No Quadro 9 é apresentada a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, utilizando a ferramenta ROBINS-I, que considera sete domínios metodológicos.

Quadro 9 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados pela ferramenta ROBINS-I.

Autor/Ano/País	Domínio 1: Controle da Confusão	Domínio 2: Seleção	Domínio 3: Classificação da Intervenção	Domínio 4: Desvio da Intervenção Pretendida	Domínio 5: Perdas	Domínio 6: Medida de Desfecho	Domínio 7: Resultados Reportados	Risco de Viés Geral
Dao et al., 2018 (França)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	MODERADO	MODERADO
Magnée et al., 2021 (Bélgica)	GRAVE	BAIXO	BAIXO	MODERADO	BAIXO	GRAVE	GRAVE	GRAVE
Miyagawa- Hayashino et al., 2012 (Japão)	MODERADO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MODERADO	MODERADO	BAIXO	MODERADO
Grabhorn et al., 2015 (Alemanha)	GRAVE	MODERADO	BAIXO	GRAVE	MODERADO	GRAVE	GRAVE	GRAVE

Fonte: Elaboração própria.

O estudo de Dao *et al.* (2018, França) foi classificado com risco de viés **MODERADO** principalmente devido à presença de confundidores residuais não ajustados e à incerteza na mensuração dos desfechos histológicos, embora os demais domínios tenham sido adequadamente conduzidos. O estudo de Magnée *et al.* (2021, Bélgica) apresentou **VIÉS GRAVE**, com ausência de controle para confundidores relevantes, risco importante de viés na mensuração de desfechos clínicos e possível relato seletivo dos resultados, apesar de adequada seleção da amostra. O estudo de Miyagawa-Hayashino *et al.* (2012, Japão) foi classificado com **VIÉS MODERADO**, por ter um delineamento observacional com avaliação histológica cega e bem padronizada, mas sem ajuste completo para confundidores e com perdas que podem afetar a validade interna. Já o estudo de Grabhorn *et al.* (2015, Alemanha) apresentou **VIÉS GRAVE**, sobretudo devido à classificação retrospectiva de pacientes com base em desfechos clínicos (o que gera viés de seleção), ausência de controle adequado de confundidores e inconsistências na mensuração e no relato dos desfechos. Esses achados reforçam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados desses estudos observacionais, sobretudo naqueles com maior risco de viés.

7.4 Síntese dos resultados

Detecção de C4d por imunohistoquímica

Por se tratar de estudos cujos desfechos não atendiam aos critérios de inclusão, quatro estudos foram excluídos, sendo assim, foi realizada uma meta-análise dos oito estudos encontrados. Os resultados são apresentados nas Figuras 4 e 5 e no Quadro 10.

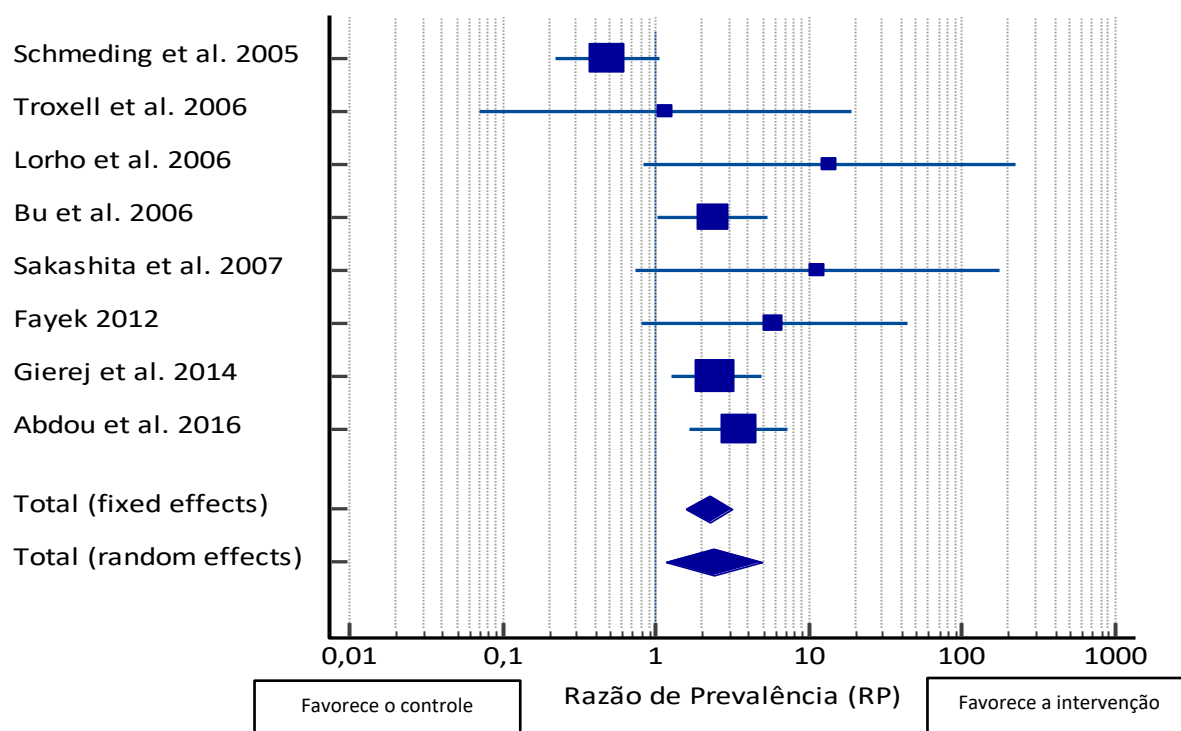


Figura 4 - *Forest plot* da razão de prevalência dos oito estudos incluídos para metanálise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.

Fonte: Elaboração própria.

Como pode ser observado no *Forest Plot*, a Razão de Prevalência e respectivo IC95%, considerando a medida síntese, estão acima de 1,0, indicando resultado favorável à intervenção (C4d por imunohistoquímica).

Quadro 10 - Avaliação da razão de prevalência de rejeição de enxerto para os oito estudos incluídos avaliando detecção de C4d por imunohistoquímica (resultados para efeitos fixos e randômicos ao final).

Publicação/ano	Rejeição/Intervenção (imunohistoquímica)	Controle (Hematoxilina-eosina)	RP**	IC95%	p	Peso (%)	
						Fixed	Random
1. Schmeding et al. 2006	6/34	23/63	0,48	0,21 a 1,07		20,46	18,59
2. Troxell et al. 2006	5/66	0/6	1,15	0,07 a 18,62		1,67	5,16
3. Lorho et al. 2006	5/11	0/14	13,75	0,84 a 224,72		1,66	5,15
4. Bu et al. 2006	9/13	5/17	2,35	1,03 a 5,35		19,24	18,32
5. Sakashita et al. 2007	70/197	0/15	11,4	0,74 a 175,51		1,73	5,32
6. Fayek 2012	10/44	1/26	5,91	0,8 a 43,56		3,25	8,37
7. Górnica et al. 2014	33/57	7/30	2,48	1,25 a 4,92		27,59	19,77
8. Abdou et al. 2016	20/25	6/26	3,47	1,67 a 7,18		24,41	19,31
Total (random effects)*	158/447	42/197	2,37	1,16 a 4,84	0,018	100,00	100,00
Q	21,6861; p = 0,0055;						
I² (inconsistency)	63,1% - (IC95%: 24,1 a 82,0)						

*Considerado o modelo de efeitos aleatórios em razão da alta heterogeneidade. ** Razão de Prevalência

Como pode ser observado no Quadro 10, a metanálise da detecção de C4d comparada à coloração por hematoxilina-eosina em pacientes que apresentavam rejeição de enxerto, apresentou razão de prevalência de 2,37 (IC95%: 1,16 a 4,84, $p = 0,018$), ou seja, a técnica de imunohistoquímica por C4d detectou em 2,37 vezes, mais pacientes com possível rejeição. A presença de imunohistoquímica com C4d positivos, que foi 137% maior do que a biópsia convencional, fixada com hematoxilina-eosina, sugere maior poder diagnóstico de rejeição de enxerto mediada por anticorpos.

Para se testar a probabilidade de ocorrência de viés de publicação, foi apresentado o Funnel plot, além dos testes de Egger e de Begg, que demonstraram estatisticamente, baixa probabilidade deste viés (Figura 5)

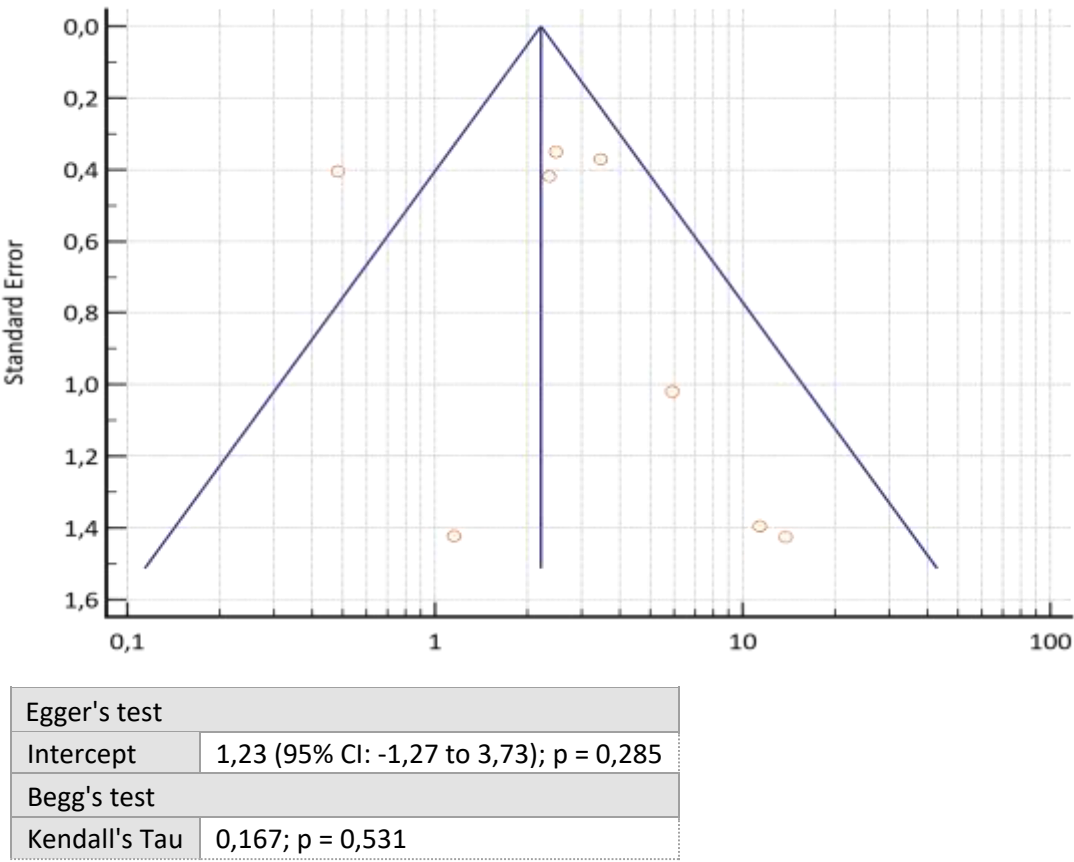


Figura 5 - *Funnel plot* (avaliação do viés de publicação) dos oito estudos incluídos na metanálise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.
Fonte: Elaboração própria.

Análise de Sensibilidade

Com o objetivo de se verificar a variabilidade dos resultados da metanálise, foi realizada análise de sensibilidade univariada com base em observação visual, após geração gráfica dos estudos pelo método de Baujat, focando na influência de cada estudo na heterogeneidade global, como pode ser observado na Figura seguinte.

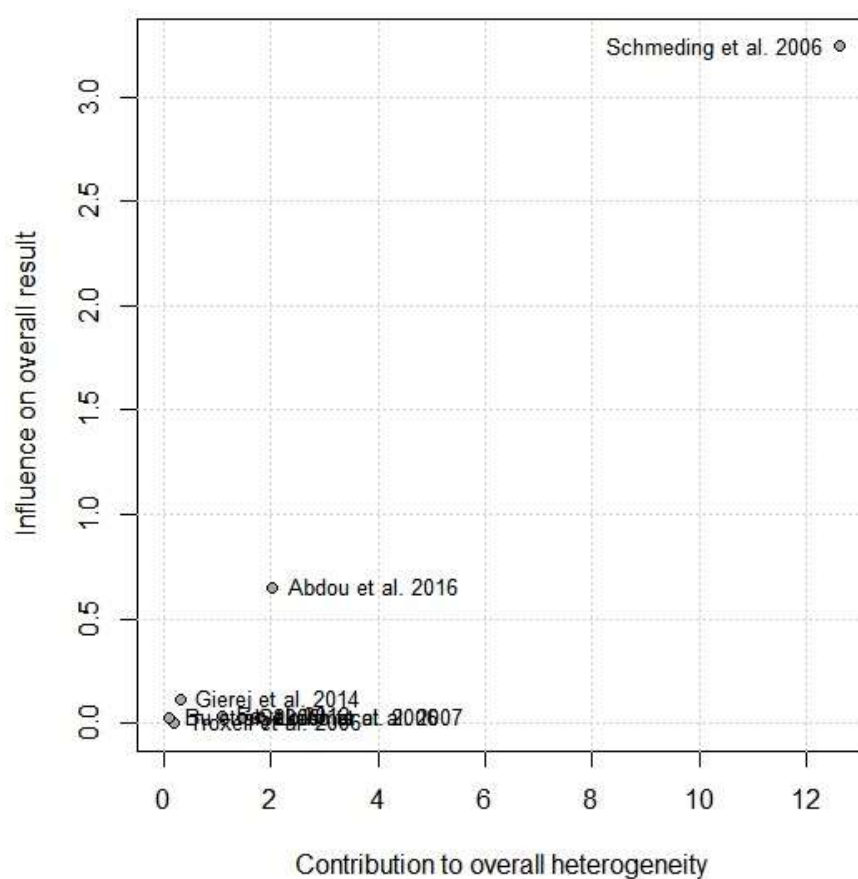


Figura 6 - Gráfico de Baujat, demonstrando a influência de cada um dos oito estudos incluídos na metanálise, na heterogeneidade global.

Fonte: Elaboração própria.

Conforme se observa, o estudo de Schmeding *et al.* 2006, é o que individualmente exerceu maior influência na heterogeneidade da metanálise realizada. Considerando tal fato, o referido estudo foi omitido em nova metanálise, apresentada a seguir.

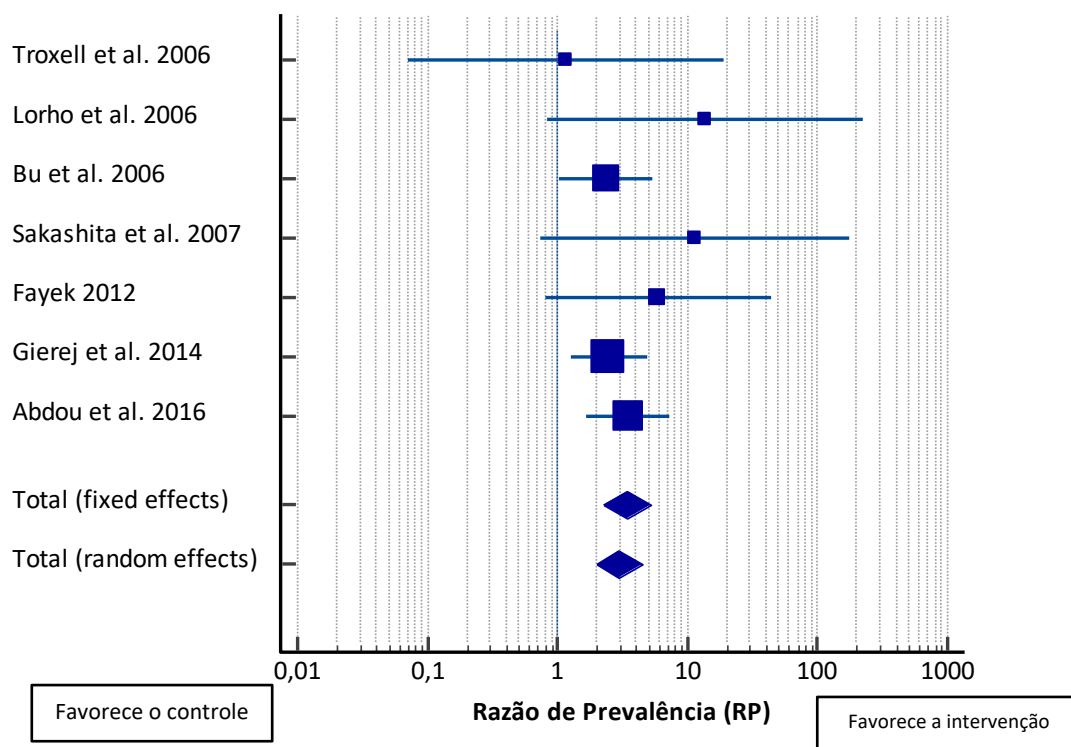


Figura 7 - Forest plot da razão de prevalência dos sete estudos incluídos para análise de sensibilidade da metanálise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.

Fonte: Elaboração própria.

Como pode ser observado no Forest Plot, a Razão de Prevalência e respectivo IC95%, considerando a medida síntese, estão acima de 1,0, indicando resultado favorável á intervenção (C4d por imunohistoquímica).

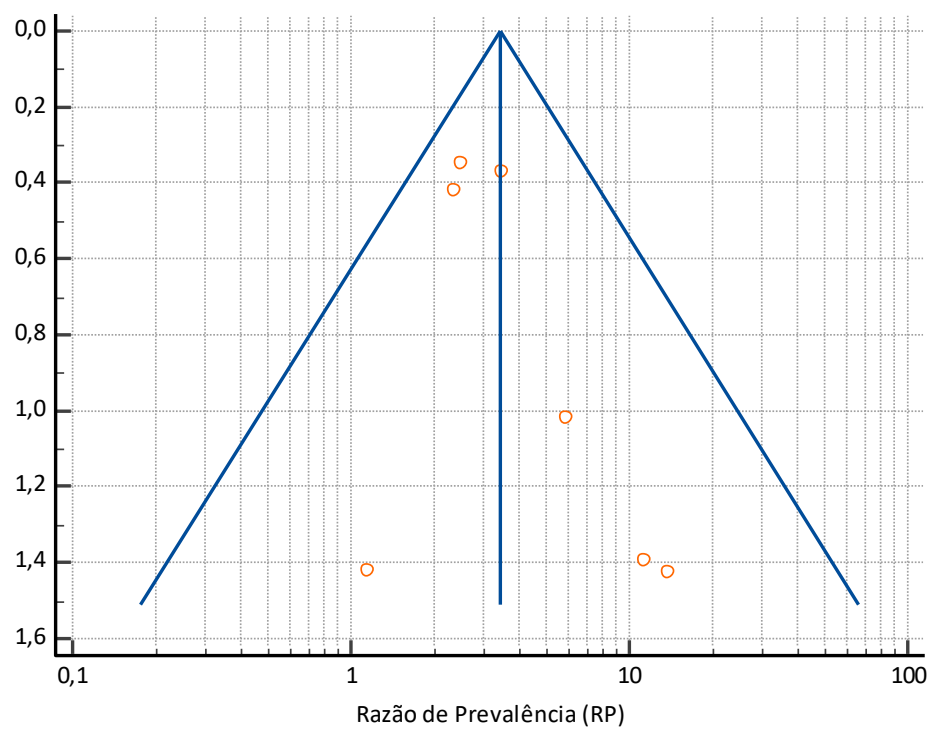
Quadro 11 - Avaliação da razão de prevalência de rejeição de enxerto para os sete estudos incluídos avaliando detecção de C4d por imunohistoquímica (resultados para efeitos fixos – em negrito ao final).

Publicação/ano	Rejeição/Intervenção (Imunohistoquímica)	Controle (Hematoxilina-eosina)	RP	IC95%	p	Peso (%)	
						Fixed	Random
Troxell et al. 2006	5/66	0/6	1,15	0,07 a 18,68		2,10	2,10
Lorho et al. 2006	5/11	0/14	13,75	0,84 a 224,72		2,09	2,09
Bu et al. 2006	9/13	5/17	2,35	1,03 a 5,35		24,18	24,18
Sakashita et al. 2007	70/197	0/15	11,39	0,74 a 175,51		2,18	2,18
Fayek 2012	10/44	1/26	5,90	0,80 a 43,56		4,08	4,08
Gierej et al. 2014	33/57	7/30	2,48	1,25 a 4,92		34,68	34,68
Abdou et al. 2016	20/25	6/26	3,47	1,67 a 7,18		30,69	30,69
Total (fixed effects)	152/413	19/134	3,42	2,23 a 5,25	<0,001	100,00	100,0
Total (random effects)	152/413	19/134	2,96	1,98 a 4,43	<0,001	100,00	100,0
Q = 4,2189; p = 0,6471							
I ² (inconsistency) = 0,00% (IC95%: 0,0 a 59,17)							

Como pode ser observado, a detecção de C4d em tecido de biópsia hepática, empregando-se a imunohistoquímica, sugere significativamente uma prevalência de 3,42 vezes (IC95%: 2,23 a 5,25) ou 242% maior prevalência de um possível evento de rejeição do enxerto hepático, quando comparada à biópsia por coloração convencional com hematoxilina-

eosina. Nesta metanálise, após a retirada do estudo de Schmeding *et al.* 2006, a heterogeneidade foi de 0%, indicando consistência dos resultados.

Com o objetivo de verificar a probabilidade de viés de publicação, um *Funnel plot*, e os testes de Egger de Begg são apresentados a seguir.



Egger's test	
Intercept	0,7708 (IC95%: - 061 a 2,15; p = 0,2109)
Begg's test	
Kendall's Tau	0,3333; p = 0,2931

Figura 8 - Funnel plot (avaliação do viés de publicação) dos sete estudos incluídos na análise de sensibilidade da meta-análise avaliando a detecção de C4d por imunohistoquímica na histopatologia para diagnóstico de rejeição de enxerto.
Fonte: Elaboração própria.

Detecção de anti-HLA (DSA)

Na Figura 9 é apresentada a síntese dos achados do estudo de Beyzaei et al. (2020), onde foi avaliado o desfecho global de rejeição hepática e perda do enxerto, comparando-se pacientes com anti-HLA (DSA “*de novo*”) positivo versus pacientes com resultados negativos.

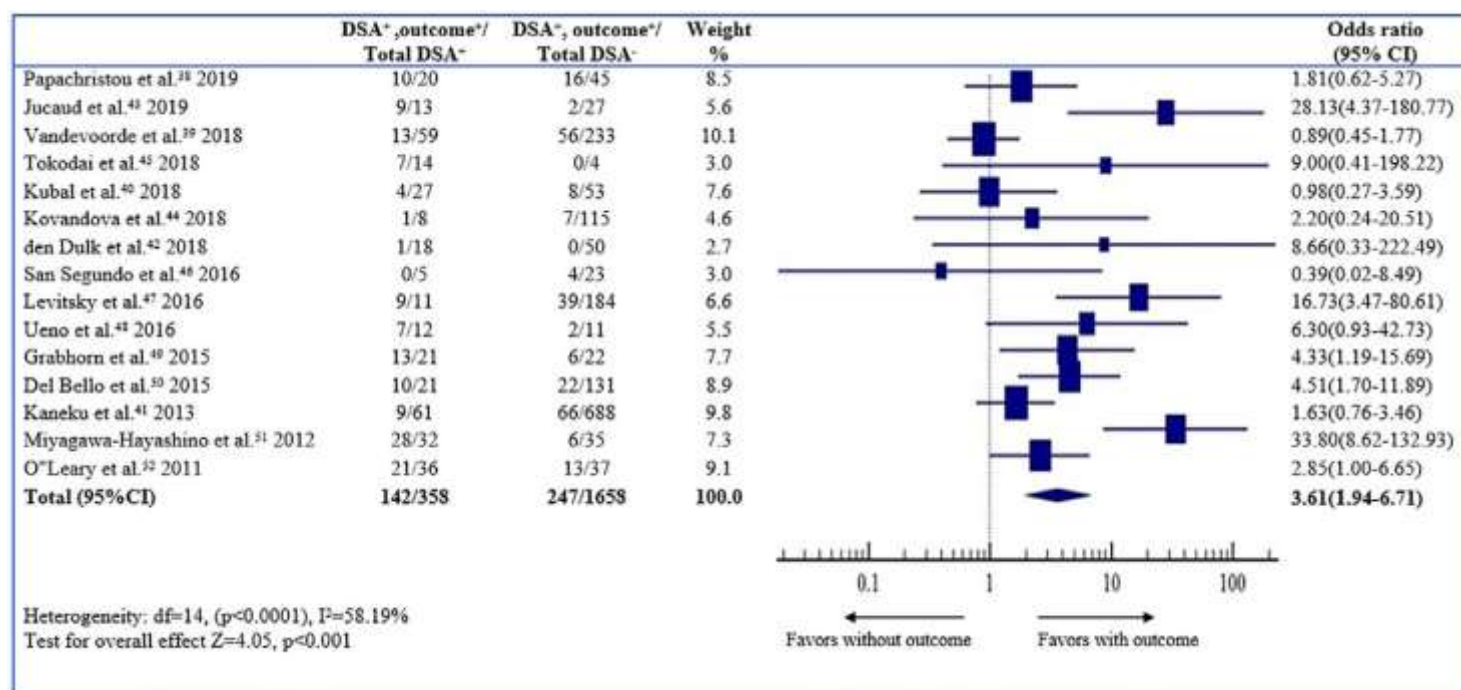


Figura 9 - Forest plot mostrando a associação entre DSA (anti-HLA) “de novo” e a probabilidade de desfecho global (rejeição/perda do enxerto), na comparação de pacientes com DSA de novo vs. aqueles sem DSA de novo.

Fonte: Beyzaei e cols. (2020).

Nota-se que em pacientes positivos para DSA “*de novo*”, a probabilidade de tal exposição estar associada à rejeição do fígado/perda do enxerto foi significativamente maior do que naqueles com resultados negativos (OR = 3,61; IC95%: 1,94 a 6,71).

Detecção de DSA e C4d em Crianças

Os quatro estudos analisados avaliaram a positividade de DSA e C4d em pacientes pediátricos, submetidos a transplante hepático, apresentaram considerável variação nos métodos, populações e tecnologias utilizadas. Miyagawa-Hayashino *et al.* (2012) observaram positividade de DSA em 47,8% (IC 95%: 36,3%–59,5%) e de C4d em 41,8% (IC 95%: 30,7%–53,7%) dos 67 pacientes avaliados, com associação entre DSA positivo e maior escore de fibrose. Grabhorn *et al.* (2015) relataram positividade de DSA em 48,8% (IC 95%: 34,6%–63,2%) dos 43 pacientes, sendo mais frequente em receptores com rejeição; não houve dados de C4d neste estudo. Dao *et al.* (2018) avaliaram 58 pacientes para C4d, com positividade de 27,6% (IC 95%: 17,8%–40,2%), associada a inflamação portal e fibrose perivenular mais intensas; os dados de DSA não foram quantificados na amostra total. Já Magnée *et al.* (2021) identificaram positividade de DSA em 45,5% (IC 95%: 31,7%–59,9%) dos 44 pacientes testados, e C4d positivo em 58,5% (IC 95%: 44,5%–71,2%) dos 53 avaliados, com associação entre positividade de C4d e transplantes ABO incompatíveis. Em conjunto, os achados reforçam que tanto DSA quanto C4d são marcadores relevantes de alorreatividade humoral e contribuem para o entendimento da rejeição em transplantes hepáticos pediátricos, sugerindo que sua avaliação deve ser incorporada especialmente em situações de disfunção inexplicada do enxerto ou rejeição refratária.

7.5 Avaliação da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências, foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (25). Foram incluídos nesta análise apenas os desfechos primários para qualquer tempo de seguimento. Para a detecção de C4d em imunohistoquímica, a qualidade da evidência foi considerada baixa, enquanto para a detecção sérica de anti-HLA (DSA “*de novo*”), a qualidade da evidência foi moderada, considerando-se o desfecho rejeição do enxerto.

Na avaliação da certeza da evidência para o C4d, houve rebaixamento em razão dos estudos serem observacionais. No entanto, os resultados de evidência ganharam qualidade em função da grande magnitude de efeito apresentada, além da presença de gradiente dose-resposta, pois na maioria dos estudos, foi demonstrado que quanto maior a deposição de C4d, maior a chance de tratar-se de indícios de rejeição enxerto. Portanto, maior a probabilidade de rejeição mediada por anticorpos. Por outro lado, houve rebaixamento da evidência pela alta heterogeneidade encontrada na metanálise, que certamente é explicada pelo tamanho amostral bastante heterogêneo em cada um dos estudos, bem como os métodos de detecção de C4d utilizados.

Na avaliação da certeza da evidência para o anti-HLA, houve rebaixamento em razão dos estudos serem observacionais, além da alta heterogeneidade observada na metanálise, que certamente é explicada pelo tamanho amostral bastante heterogêneo em cada um dos estudos, e pela imprecisão verificada no amplo intervalo de confiança para o Odds Ratio. No entanto, os resultados ganharam melhor qualidade de evidência em razão da grande magnitude de efeito apresentada, além da presença de gradiente dose-resposta, considerando que pacientes com *cut-off* menor que 3.000 apresentaram maior chance de rejeição.

A avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE, indicou que tanto o uso de DSA quanto de C4d como marcadores diagnósticos de rejeição humoral em transplante hepático pediátrico apresentam algumas limitações, por razões metodológicas. Para DSA, identificou-se risco de viés sério devido ao delineamento observacional dos estudos, além de imprecisão decorrente de amostras pequenas, embora a consistência entre os achados e a evidência direta em população-alvo sustentem sua relevância. Já para o C4d, além do risco de viés e da imprecisão, observou-se também inconsistência importante nas taxas de positividade entre os estudos, provavelmente influenciada por diferenças metodológicas na coloração e na definição de positividade. Em ambos os casos, houve associação com achados histológicos compatíveis com rejeição e plausibilidade biológica dos desfechos, o que configura um fator de aumento da confiança na evidência. Ainda assim, a certeza geral da evidência permanece **baixa a moderada** (Quadros 12, 13 e 14).

Quadro 12 - Avaliação da certeza da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico da coloração para C4d por imunohistoquímica.

							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	IMH	HME	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rejeição												
8	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	Grande magnitude de efeito Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado Gradiente de dose-resposta (Quanto > a concentração de C4d, > a prevalência de rejeição)	158/447 (35.3%)	42/197 (21.3%)	RP 2.37 (1.16 para 4.84)	178 mais por 1.000 (de 26 mais para 354 mais)	 Moderada	IMPORTANTE
								0.0%		0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)		

Legenda: CI: Confidence interval; RP: Razão de Prevalência; a. Some concerns - Robins-I b. I² > 50%

Quadro 13 - Avaliação da certeza da evidência para os desfechos primários, comparando a positividade para anti-HLA (DSA “de novo”).

							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anti-HLA Positivo	Anti-HLA Negativo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rejeição mediada por anticorpos (avaliado com: OR)												
15	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	grave ^c	Grande magnitude de efeito Gradiente de dose-resposta (pacientes com cut-off < 3.000 (OR 4,28; IC95%: 1,96–9,31), tem maior risco de rejeição e perda do enxerto)	358/2016 (17.8%)	247/1658 (14.9%)	OR 3.61 (1.94 para 6.71)	238 mais por 1.000 (de 105 mais para 391 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Legenda: CI: Intervalo de Confiança; OR: Odds ratio; a. Risco de viés; b. I² > 50%; c – amplo intervalo de confiança

Quadro 14 - Avaliação da certeza da evidência para os desfechos primários, comparando a positividade para anti-HLA (DSA “de novo”) e C4d em crianças.

t							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	DSA/C4d	[comparação]	Razão de Prevalência (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
das												
3	estudo observacional	grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^{b,c}		73/154	84/154	0.87 (0.64 para 1.19)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- para --) ^d	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
C4d												
3	estudo observacional	grave ^{a,e}	grave ^f	não grave	grave ^{b,c}		75/178	103/178	0.73 (0.54 para 0.98)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- para --) ^d	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Legenda: CI: Intervalo de Confiança; a. Estudos Retrospectivos; b. Tamanho amostral limitado; c. Intervalos de confiança amplos; d. Não se aplica; e. Ausência de Controles; f. Variação na positividade

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A presente avaliação econômica tem como objetivo analisar se a realização de biópsia e pesquisa do complemento C4d por imunohistoquímica em tecido hepático associada a exame para detecção de anticorpos séricos anti-HLA (DSA) auxilia no diagnóstico de rejeição do enxerto, em pacientes adultos submetidos a transplante hepático com suspeita de rejeição, é custo-efetiva.

A condição de saúde

O tratamento da rejeição é baseado na gravidade do quadro, definida histologicamente e tem o seu tratamento individualizado, baseado na severidade do quadro (26). O tratamento de primeira linha da rejeição pode ser feito por meio do aumento das doses de tacrolimo ou ciclosporina; adição de outra classe de imunossupressor ou pulsoterapia com corticosteróides (27). O uso de anticorpos policlonais, tais como globulina antitimocítica para tratamento da rejeição de fígado pode ser usado, porém com menos frequência(23). O tratamento de segunda linha pode ser feito por meio de plasmaférese, uso de inibidores de proteossoma ou de agentes anti-CD20, e, finalmente, o retransplante (27).

O diagnóstico de rejeição baseado em suspeita clínica pode falhar e diagnosticar erroneamente(24) entre 15% e 71% dos pacientes (28,29). O diagnóstico equivocado pode contribuir para aumento de gastos, pois o tratamento da rejeição mediada por anticorpos é até três vezes mais dispendioso do que o de rejeição mediada por células T (30,31). O aumento do uso de imunossupressores, baseado em suspeita clínica de rejeição, pode contribuir para a maior ocorrência de complicações graves, como a sepse (28,32). Segundo dados extraídos do Sistema de Informações Hospitalares do DATASUS, em 2023 no Estado de São Paulo, o valor médio gasto com internação por sepse foi R\$4.919,75¹.

Preço proposto para incorporação

Quadro 15 - Preço da tecnologia proposta.

Apresentação	Preço unitário proposto
Imuno-histoquímica para C4d em paciente transplantado (IH-C4d)	R\$ 131,52*
Avaliação de reatividade do receptor contra painel em receptores de transplante hepático: consiste na realização de reatividade contra painel HLA (classe I ou classe II) com caracterização do anticorpo anti-HLA para os receptores de transplante hepático, permitido até 4 vezes ao ano e após um evento de sensibilização	R\$ 393,00**

*Preço proposto é o mesmo valor do exame 02.03.02.004-9 – imuno-histoquímica de neoplasias malignas (por marcador).
** Preço proposto é igual o do exame 05.01.05.003-5 – Avaliação de reatividade do receptor contra painel em receptores de transplantes de órgãos, pois se trata de ampliação de uso.

¹ CIDs computados: A22,7, A267, A021, A327, B377, A40, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A41, A410, A412, A413, A414, A415, A418, A419, A427. Período analisado: 01/01/2023 a 31/12/2023. Total de hospitalizações: 2.670.423. Hospitalizações por sepse: 40.228. Dados disponíveis em <<
<https://datasus.saude.gov.br/transferecia-de-arquivos/>>>.

Horizonte da análise

Para a presente análise, considerou-se o horizonte de temporal de 1 ano, pois a rejeição tende a ocorrer nos primeiros meses após transplante hepático(33).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados apenas os custos médicos diretos com procedimento para coleta de amostra tecidual e exames laboratoriais.

Comparador

O exame de detecção de depósitos do complemento C4d, pelo método de imuno-histoquímica, (IH-C4d) é comparado com o protocolo atual, que é composto por biópsia convencional realizada com coloração hematoxilina-eosina (código 02.03.02.003-0 – exame anátomo-patológico).

O exame de avaliação de reatividade do receptor contra painel HLA, doravante denominado exame de anticorpos anti-HLA, em receptores de transplante hepático não possui comparador, pois é o único exame disponível no SUS, que detecta a presença de anticorpos doador específico (DSA). O exame anti-HLA está incorporado no SUS para outras condições.

Taxa de desconto

Não se aplica.

Efetividade e Desfechos

A meta-análise resumida no **Erro! Fonte de referência não encontrada**.10 mostra que a razão de prevalência (RP) do exame de detecção de depósitos do complemento C4d por imuno-histoquímica (IH-C4d) é 2,37 quando comparada à biópsia convencional realizada por coloração de hematoxilina-eosina, ou seja, a IH-C4d detecta 2,37 (137% maior) vezes mais casos de rejeição. Assim, a efetividade (Ef) da biópsia convencional pode ser dada por $Ef = 1/RP$, ou seja $1/2,37$, resultando em $Ef = 0,42$.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada**.9 mostra que o Odds Ratio (OR) na detecção de anticorpos anti-HLA (DSA “*de novo*”) é de 3,61, isto é, a probabilidade de se estar exposto à positividade de anti-HLA é 261% maior do que em pacientes transplantados com anti-HLA negativo.

Estrutura do modelo

Considerando que há diferença de efetividade entre as tecnologias avaliadas, utilizou-se uma árvore de decisão desenvolvida em Excel® 2013. Para o exame anti-HLA foi realizada uma avaliação econômica parcial, tendo em vista que não há comparador e dados sobre custos do tratamento baseado em suspeita clínica. Neste modelo foram calculados os custos associados ao diagnóstico da rejeição.

Quantificação e valoração de recursos

No protocolo atual de imunossupressão em transplante hepático de adultos, após o paciente apresentar sintomas clínicos ou laboratoriais sugestivos de rejeição, inicia-se a investigação de suas causas. Assim, inicialmente, é feita uma biopsia de fígado por punção (código 02.01.01.021-6) com a finalidade de coletar amostras do tecido hepático, as quais serão analisadas em laboratório através dos exames de anatomia patológica convencional (código 02.03.02.003-0).

Na proposta de protocolo em estudo, o material coletado na biópsia do enxerto será adicionalmente analisado por meio de imuno-histoquímica para detectar a presença de depósitos do complemento C4d (IH-C4d). Será realizada também a coleta de sangue para o exame de quantificação de anticorpos anti-HLA (código: 05.01.05.001-9 pacientes hipersensibilizados ou 05.01.05.003-5 pacientes não sensibilizados). Os custos dos referidos exames estão elencados na Tabela 1

Tabela 1 - Valoração dos recursos.

Item	Código SIGTAP	Protocolo atual	Protocolo com IH-C4d	Protocolo com anti-HLA
Imuno-histoquímica de C4d (IH-C4d)	a criar	-	R\$ 131,52	
Exame anátomo-patológico para congelamento/parafina (biópsia convencional com coloração de hematoxilina-eosina)	02.03.02.003-0	R\$ 40,78	-	
Biopsia de fígado por punção	02.01.01.021-6	R\$ 71,15	R\$ 71,15	
Avaliação de reatividade do receptor contra painel em receptores hipersensibilizados de órgãos (anti-HLA/DSA)	05.01.05.001-9	-		R\$ 393,00
Custo Total		R\$ 111,93	R\$202,67	R\$ 393,00

O preço proposto do exame de pesquisa de deposição de C4d pelo método de imuno-histoquímica (IH-C4d) foi estabelecido com base no exame imuno-histoquímica de neoplasias (Código: 02.03.02.004-9), pois ambos são realizados pela mesma técnica. Os preços dos demais exames foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (34).

8.1 Resultados

A Tabela 2 apresenta o custo esperado por paciente e efetividade do diagnóstico de rejeição com biopsia convencional e com imuno-histoquímica de C4d, bem como o custo e efetividade incremental, a Razão de Custo-Efetividade (RCE) e a Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI).

Tabela 2 - Razão de Custo-Efetividade incremental do protocolo de diagnóstico de rejeição com pesquisa de deposição de C4d, por imunohistoquímica.

	Custo – R\$					RCEI
--	-------------	--	--	--	--	------

Protocolo de diagnóstico		Efetividade (prevalência de detecção)	Custo incremental – R\$	Efetividade Incremental	Razão de Custo Efetividade	
Atual: com biópsia convencional	R\$111,93	0,42	-	-	R\$266,50	-
Em estudo: com pesquisa de deposição do Complemento C4d por imuno-histoquímica	R\$202,67	1	R\$90,74	0,58	R\$202,67	R\$ 156,45

O protocolo de diagnóstico da rejeição de transplante hepático com IH-C4d proposto apresenta um custo incremental de R\$90,74. A probabilidade de ter um diagnóstico positivo de rejeição mediada por anticorpos é 58% maior do que com o protocolo atual, que prevê a realização de biópsia convencional com coloração de hematoxilina eosina. Assim, a razão de custo-efetividade é menor para IH-C4d, favorecendo a sua incorporação para o auxílio do diagnóstico de rejeição de enxerto hepático. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é de R\$156,45 por paciente diagnosticado.

Na presente proposta de protocolo para o auxílio do diagnóstico da rejeição de transplante hepático, necessariamente é também incluído o exame de detecção sérica de anti-HLA (DSA) em associação ao IH-C4d. A Tabela 3 apresenta os dados de custo deste exame.

Tabela 3 - Custo incremental do protocolo de diagnóstico de rejeição com exame de detecção anti-HLA sérico.

Protocolo de diagnóstico	Custo – R\$	Efetividade (prevalência de detecção)	Custo incremental – R\$	Efetividade Incremental	Razão de Custo Efetividade
Em estudo: com exame anti-HLA*	R\$ 393,00	1	R\$ 393,00	1	R\$ 393,00

* Não há comparador para este exame na indicação apontada neste PTC, portanto o custo incremental é o mesmo que a Razão de Custo-Efetividade Incremental.

Considerando-se a necessidade de se realizar a detecção sérica de anticorpos anti-HLA (DSA), simultaneamente à IH-C4d, e que o DSA não tem um comparador que permita uma análise econômica completa desta tecnologia, a RCEI resulta no valor R\$ 549,45 quando se considera o custo dos dois exames.

Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez dos resultados da avaliação econômica da IH-C4d foi realizada análise de sensibilidade univariada em quatro cenários distintos. Nos cenários 1 e 2 é suposto que a efetividade da biópsia convencional com coloração de hematoxilina-eosina assume os valores dos limites do intervalo de confiança apresentados (de 0,42 para 0,86 e 0,20). Nos cenários 3 e 4 considera-se que o preço de incorporação do exame IH-C4d será igual ao praticado na

saúde suplementar (R\$478,75) ou igual ao valor pago pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (R\$1.250,00), respectivamente. A Tabela 4 apresenta os resultados da análise de sensibilidade, de modo a demonstrar a robustez dos resultados da avaliação econômica.

Tabela 4 - Resultados da análise de sensibilidade para a RCEI, considerando-se variação na efetividade e preço da imunohistoquímica com C4d.

Cenário	Valor do parâmetro	RCEI – R\$	Fonte
Cenário1 - Efetividade da biópsia convencional*	De 0,42 p/ 0,86	R\$ 648,14	Intervalo de confiança inferior
Cenário 2 - Efetividade da biópsia convencional *	De 0,42 p/ 0,2	R\$ 113,43	Intervalo de confiança superior
Cenário 3 - Preço da IH-C4d: R\$478,75 (valor pago por Unimed Recife)*	R\$ 478,75	R\$ 755,12	Unimed. Disponível em << https://www.unimedrecife.com.br/vendas_adesao/docs/Tabela%20co%20unired%20-%20setembro%202023.pdf >>
Cenário 4 - Preço da IH-C4d: R\$1.250,00 (valor pago pelo HC de Ribeirão Preto-USP) *	R\$1.250,00	R\$ 2.084,86	Labimagem. Disponível em << https://labiexames.com.br/exames/imuno-histoquimica >>

*demais valores constantes

A RCEI apresentada na Tabela 2 favorece positivamente o protocolo proposto para a incorporação do C4d por imunohistoquímica no auxílio diagnóstico de rejeição do enxerto. Caso a efetividade da IH-C4d seja menor do que aquela estimada na meta-análise dos estudos apresentada no Quadro 8, ocorrerá aumento da razão de custo-efetividade incremental. Caso a efetividade da biópsia convencional fosse igual aos valores limites do intervalo de confiança, a RCEI estaria entre R\$648,14 (limite superior) e R\$113,43 (limite inferior). Supondo que o valor proposto de incorporação da IH-C4d fosse igual ao praticado pela Unimed Recife ou ao valor pago no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, a razão de custo seria de R\$755,12 e R\$2.084,86 respectivamente.

As eventuais incertezas acerca da acurácia e qualidade da evidência, demonstradas no Quadro 8, foram exploradas na análise de sensibilidade. Os intervalos de confiança obtidos na metanálise mostram que a probabilidade de detecção de casos de rejeição de enxerto hepático aumenta com a incorporação do exame de pesquisa de C4d, por imuno-histoquímica, e de detecção sérica de anticorpos anti-HLA. As Tabelas 3 e 4 mostram que a razão de custo-efetividade incremental dos referidos exames é de R\$ 156,45 e R\$ 393,00, respectivamente.

Em qualquer cenário, o custo adicional é de pequena monta frente ao custo médio de transplante hepático no Brasil, R\$ 96.061,16 (35); hospitalização de pacientes com falência ou rejeição, R\$10.408,08; hospitalização por sepse, R\$4.919,75. Ademais, o diagnóstico inadequado pode contribuir para administração de tratamento mais custoso(26).

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) tem como objetivo avaliar o impacto financeiro da incorporação do exame de imuno-histoquímica de C4d (IH-C4d) associado ao de anti-HLA sérico no protocolo de diagnóstico de rejeição de transplante hepático.

Perspectiva da análise

Os custos foram mensurados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal da análise

O horizonte temporal da análise de impacto orçamentário é de 5 anos.

População elegível

Não há dados sobre a prevalência de rejeição de transplante hepático no Brasil. Assim, a população elegível foi estimada com base nos registros administrativos de internações hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS), mantidos pelo Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Na base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) foram analisadas as informações de todas as hospitalizações (2.670.423) ocorridas no estado de São Paulo, no período entre janeiro e dezembro de 2023. Os dados foram obtidos em maio de 2024 e analisados através do software R, pacote microdatasus. Assim, verificou-se que, em 2023, em São Paulo, foram realizados 458 transplantes hepáticos (códigos: 0505020068 e 0505020050), 202 pacientes realizaram acompanhamento de transplante hepático (código: 0506020096), e 73 pacientes foram hospitalizados por falência ou rejeição de transplante hepático (CID: T864).

Segundo dados do DATASUS, a média anual de transplante hepático no Brasil, entre 2018 e 2023, é de 2.160 por ano, dos quais 30% são realizados no Estado de São Paulo. Baseado nos dados do estado de São Paulo, considerou-se que 15,24% dos pacientes com transplante hepático tenham suspeita de rejeição de transplante. Realizando as extrapolações necessárias, estimou-se que 329 pacientes por ano necessitariam realizar exames para confirmação de rejeição. Considerou-se, ainda, que os exames de imuno-histoquímica de C4d e de anti-HLA serão feitos simultaneamente (em paralelo) em todos os pacientes com suspeita de rejeição, mesmo que a rejeição aguda mediada por anticorpos aconteça em menos de 1% dos pacientes, pois tais exames realizados em paralelo, são essenciais para o diagnóstico de rejeição. Os dados da demanda aferida estão apresentados na Tabela 5. A taxa de crescimento médio anual do número de pacientes estimada é de 0,45% ao ano, baseada na estimativa de crescimento populacional divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Tabela 5 - Definição da população de interesse.

Descrição da população de estudo	Valores	Medida	Fonte:
Tamanho total da população de origem	2160	pessoas	DATASUS – média anual de transplante hepático
Porcentagem da população elegível (% de pacientes hospitalizados com diagnóstico de falência ou rejeição de transplante hepático [CID T864]) em São Paulo	15,24%	percentual	DATASUS
População estimada	329 – ano 1	pessoas	Estimativa
	331 – ano 2		
	335 – ano 3		
	337 – ano 4		
	339 – ano 5		

Descrição do cenário de referência

No cenário de referência, considera-se que 329 pacientes sejam atendidos no SUS com suspeita de rejeição. No Quadro 16, é apresentado o cenário de referência para o ano 1, resultando no impacto orçamentário bruto de R\$36.871,14.

Quadro 16 - Cenário de referência - Ano 1.

Ano 1	
Número estimado de pacientes	329
Custo cenário 1 por indivíduo/ano – R\$	R\$ 111,93
Impacto Orçamentário Bruto - Cenário 1	R\$ 36.871,14

No cenário de referência, estima-se que os pacientes com suspeita de rejeição de transplante hepático serão avaliados através de biópsia de fígado por punção (código 02.01.01.021-6 – R\$71,15) com a finalidade de coletar amostras do tecido hepático para análise através do exame de anátomo-patológico, com coloração de hematoxilina-eosina (código 02.03.02.003-0 – R\$40,78). O custo total dos referidos exames é de R\$111,93 por paciente.

Descrição dos cenários alternativos

Nos cenários alternativos estimou-se que os pacientes com suspeita de rejeição de transplante hepático serão submetidos à biópsia de fígado por punção (código 02.01.01.021-6 – R\$71,15) com a finalidade de coletar amostras do tecido hepático para detectar a presença de depósitos do complemento C4d pelo método de imuno-histoquímica (R\$131,52), e à coleta de sangue para o exame de quantificação de anticorpos anti-HLA sérico (R\$ 393,00). O custo total

anual de tais exames é estimado em R\$595,67. Foram construídos três cenários alternativos para simular diferentes taxas de difusão do protocolo proposto.

A Tabela 6 apresenta a composição dos cenários alternativos utilizados na avaliação de impacto orçamentário.

Tabela 6 - Padrão de incorporação do protocolo proposto nos cenários alternativos.

Ano	cenário 1	cenário 2	cenário 3
Ano 1	69%	49%	35%
Ano 2	79%	56%	40%
Ano 3	84%	60%	43%
Ano 4	94%	67%	48%
Ano 5	99%	70%	50%

Considerando que o diagnóstico de rejeição por imunohistoquímica de C4d está presente em diretrizes de tratamento de rejeição no SUS para outras populações, no cenário 1 a utilização do protocolo proposto aumentará gradativamente. No ano 1 é suposto que 69% dos pacientes utilizarão o protocolo em estudo e os demais permanecerão no protocolo atual. No ano 5 supõe que a biópsia convencional será utilizada em apenas 1% dos pacientes.

Custos

Foram computados os custos médicos diretos com e exames de diagnóstico de rejeição e o procedimento para realização da coleta do material histopatológico. Os preços dos exames foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os componentes de custo estão apresentados na Tabela 1, da seção Avaliação Econômica, sendo o custo total anual estimado em R\$595,67.

O preço proposto do exame de pesquisa de deposição de C4d, pelo método de imunohistoquímica, foi estabelecido com base no exame de imunohistoquímica de neoplasias (por marcador – COD: 02.03.02.004-9), pois ambos são realizados pelo mesmo método. Entretanto, o preço de mercado do referido exame na saúde suplementar é de R\$478,75, podendo alcançar o valor de R\$1.250,00 em um hospital universitário de referência.

A Tabela 7 apresenta o custo do diagnóstico por paciente em cada cenário simulado. De modo geral, o custo do diagnóstico aumenta consoante a taxa de difusão da nova tecnologia.

Tabela 7 - Custo do diagnóstico por cenário por paciente e por ano.

Custo por cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário de Referência	R\$ 111,93	R\$ 111,93	R\$ 111,93	R\$ 111,93	R\$ 111,93
Cenário 1	R\$ 447,16	R\$ 495,05	R\$ 519,00	R\$ 566,89	R\$ 590,83
Cenário 2	R\$ 348,96	R\$ 519,00	R\$ 399,76	R\$ 433,62	R\$ 450,55
Cenário 3	R\$ 281,24	R\$ 305,43	R\$ 317,52	R\$ 341,71	R\$ 353,80

Impacto Orçamentário estimado

Apresentação do impacto orçamentário por cenário

A Tabela 8 apresenta o impacto orçamentário para os cinco primeiros anos após a incorporação do exame de imuno-histoquímica de C4d e do exame de detecção sérica de anti-HLA para pacientes com transplante hepático no SUS.

Tabela 8 - Impacto orçamentário da incorporação dos exames de imuno-histoquímica de c4d e anti-HLA, por ano e cenário (R\$).

Impacto Orçamentário	Cenário Referência	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
Ano 1	36.871,14	147.300,71	114.952,65	92.643,65
Ano 2	37.099,75	164.087,43	126.889,02	101.234,94
Ano 3	37.318,63	173.039,10	133.282,60	105.864,33
Ano 4	37.527,62	190.064,65	145.382,09	114.566,52
Ano 5	37.726,51	200.138,52	151.859,25	119.249,90
Impacto Orçamentário Bruto	186.543,66	874.630,42	672.365,61	533.559,34
Impacto Orçamentário Incremental		688.086,76	485.821,95	347.015,68
Impacto Orçamentário incremental, média anual		137.617,35	97.164,39	69.403,14

Estima-se que no cenário de referência o impacto orçamentário bruto é R\$186.543,66, em cinco anos. O cenário 1 é o mais oneroso (R\$ 874.630,42), pois explora a possibilidade de que o *market share* do protocolo proposto seja de 99% no ano 5. No cenário 3 é suposto que no ano 5, que metade dos pacientes utilize o protocolo proposto, de modo que o impacto orçamentário incremental seria de R\$347.015,68.

Apresentação do impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência

Na Tabela 9 apresenta o impacto orçamentário incremental dos cenários avaliados em relação ao cenário de referência.

Tabela 9 - Impacto orçamentário incremental por ano e cenário(R\$).

Ano	Cenário 1 vs Cenário de Referência		Cenário 2 vs Cenário de Referência		Cenário 3 vs Cenário de Referência	
Ano 1	R\$	110.429,56	R\$	78.081,51	R\$	55.772,51
Ano 2	R\$	126.987,69	R\$	89.789,27	R\$	64.135,19
Ano 3	R\$	135.720,47	R\$	95.963,97	R\$	68.545,69
Ano 4	R\$	152.537,03	R\$	107.854,47	R\$	77.038,91
Ano 5	R\$	162.412,01	R\$	114.132,73	R\$	81.523,38
Total	R\$	688.086,76	R\$	485.821,95	R\$	347.015,68

No cenário 1, em cinco anos, a incorporação dos exames IH-C4d e anti-HLA pode implicar em um gasto adicional de R\$688.086,76, em comparação ao cenário de referência. Nos cenários 2 e 3 o impacto orçamentário incremental é

de R\$ 485.821,95 e de R\$347.015,68 respectivamente. O impacto orçamentário anual mínimo e máximo, considerando a totalidade dos cenários, é de R\$ 55.772,51 e R\$ 162.412,92 respectivamente.

Análise de sensibilidade

Para testar a robustez do modelo de impacto orçamentário foi realizada análise de sensibilidade univariada no parâmetro preço do exame IH-C4d. Considerou-se que o referido exame pode ser reembolsado aos prestadores de serviços para o SUS pelo valor de pago por operadoras de planos de saúde (Unimed Fortaleza) ou o valor pago no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (HCFMRP-USP), a saber, R\$ 478,75 e R\$ 1.250,00, respectivamente. Os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Impacto orçamentário incremental - Resultado da análise de sensibilidade univariada.

Parâmetro	Fonte	Cenário 1 vs Cenário de Referência	Cenário 2 vs Cenário de Referência	Cenário 3 vs Cenário de Referência
Preço da IH R\$ 478,75	Unimed Recife. Disponível em https://www.unimedrecife.com.br/vendas_adexao/docs/Tabela%20co%20uniredede%20-%20setembro%202023.pdf	R\$ 1.181.862,07	R\$ 834.546,39	R\$ 596.104,56
Preço da IH R\$ 1.250,00	HCFMRP-USP. Disponível em https://labiexames.com.br/exames/imunohisto-quimica	R\$ 2.278.611,22	R\$ 1.609.115,75	R\$ 1.149.368,39

Caso o valor do exame de IH-C4d seja R\$ 478,75, no cenário 1, o impacto orçamentário incremental, em 5 anos, é estimado em R\$1.181.862,07. Se o valor proposto para incorporação for igual aquele pago pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, o impacto orçamentário incremental será de R\$ 2.278.611,22, em cinco anos. Calcula-se que o incremento orçamentário médio nos três cenários varie entre R\$ 119.220,91 e R\$ 321.823,15 por ano.

A taxa de retransplante hepático é desconhecida no Brasil. Entretanto, a literatura mostra que a taxa de retransplante varia entre 3% e 15% (36-38). Assim, considerando tais taxas seriam realizados entre 61 e 324 retransplantes de fígado no Brasil. Se a incorporação dos IH-C4d e anti-HLA contribuir para redução de um ponto percentual da taxa de retransplante, ou seja, 21 retransplantes, os custos evitados seriam de R\$2.017.284,36/ano, pois o custo médio de transplante hepático no SUS é de R\$ 96.061,16 (39).

A incorporação dos exames IH-C4d e anti-HLA podem contribuir para redução de outros custos. A literatura mostra que pacientes tratados com base na suspeita clínica de rejeição de transplante hepático apresentam mais septicemia (39). No SUS, o custo médio de hospitalização por sepse é de R\$ 4.919,75², enquanto as hospitalizações de

² Dados extraídos do Sistema de Informações Hospitalares do DATASUS para o ano de 2023, no Estado de São Paulo, para os CIDs: A22,7, A267, A021, A327, B377, A40, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A41, A410, A412, A413, A414, A415, A418, A419, A427. Período analisado: 01/01/2023 a 31/12/2023. Total de

pacientes com falência ou rejeição têm custo médio é de R\$11.030,30³ e custo máximo de R\$117.709,40. Além dos custos mencionados, o diagnóstico inadequado de rejeição de enxerto pode contribuir para a administração de tratamento mais custoso (40,41). Desta forma, considera-se que o impacto orçamentário incremental anual é baixo frente aos custos que podem ser evitados. Por fim, ressalta-se que a incorporação proporcionará o nivelamento do protocolo brasileiro de diagnóstico de rejeição aos padrões internacionais de transplante.

hospitalizações: n = 2.670.423. Hospitalizações por sepse: n = 40.228. Dados disponíveis em << <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>>>.

³ Fonte: Elaboração própria, a partir de dados do Sistema de Informações Hospitalares do DATASUS. Código CID T864. Período Analisado: 01/01/2023 a 31/12/203. Estado de São Paulo. Valor Mínimo: R\$2.761,67. Valor Máximo: R\$117.709,40. Dados Dados disponíveis em << <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>>>.

10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca para as duas tecnologias nas agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drug Agency* (CAD-AMC), *Department of the Prime Minister and Cabinet – Australian Government* (PMC) e no *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e não foram encontradas avaliações.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados Clinical Trials (42) e Cortellis (43) com o objetivo de identificar tecnologias utilizadas para pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) para avaliação de rejeição de Transplante Hepático.

A busca foi realizada entre os dias 18/09/2025 e 08/10/2025, utilizando estratégias adaptadas de acordo com as particularidades de cada base, conforme apresentadas a seguir:

Clinical Trials

Estratégia de busca: ("Liver Transplantation" OR "Grafting, Liver" OR "Liver Grafting" OR "Transplantation, Liver" OR "Liver Transplantations" OR "Liver Transplant" OR "Liver Transplants" OR "Transplant, Liver" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Transplantation, Hepatic") AND ("Graft Rejection" OR "Graft Rejections" OR "Rejection, Graft" OR "Rejections, Graft" OR "Transplant Rejection" OR "Transplantation Rejection" OR "Rejection, Transplantation" OR "Rejections, Transplantation" OR "Transplantation Rejections" OR "Rejection, Transplant" OR "Rejections, Transplant" OR "Transplant Rejections").

Filtros utilizados:

- I. Recruitment Status: Not yet recruiting, Recruiting, Active not recruiting, Completed, Terminated, Enrolling by invitation, Unknown;
- II. Study Type: "Interventional" e "Observational";
- III. Study Phase: "Phase 3", "Phase 4" e "Not applicable".

Cortellis

Estratégia de busca: "Transplant rejection" OR "Liver transplant rejection".

Filtros utilizados:

- I. Recruitment Status: Not yet recruiting, Planned, Recruiting, No longer recruiting, Completed, Status not specified;
- II. Category: "Diagnostic", "Digital health", "Medical device" e "Medical procedure";
- III. Study Phase: "Phase Not Applicable", "Phase not specified", "Phase 4 Clinical", "Phase 3b Clinical", "Phase 3a Clinical", "Phase 3 Clinical", "Phase 2/Phase 3 Clinical".

Por meio das buscas estruturadas realizadas no Clinical Trials e Cortellis foram encontrados 383 ensaios. Em seguida, estudos finalizados há mais de cinco anos foram excluídos e as tecnologias com registro há mais de três anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (44) (ANVISA) e mais de cinco anos no Food and Drug Administration foram desconsideradas (45).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias utilizadas para pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) e uma tecnologia para avaliação do DNA livre de células derivado

do doador (dd-cfDNA) para avaliação de rejeição de Transplante (Quadro 17).

Quadro 17 - Tecnologias identificadas no monitoramento do horizonte tecnológico.

Tecnologia	Fabricante	Aplicação / Indicações de Uso	Fase do Estudo	Aprovação / Regulamentação Sanitária
TaqMan	Thermo Fisher Scientific	Amplificação e detecção quantitativa de ácidos nucleicos com fluoróforos para monitorar, em tempo real, o progresso da reação de PCR.	Não Aplicável	Sem registro ANVISA e FDA.
Real-Time LightCycler 480	Roche	Plataforma de PCR para detecção e expressão gênica e análise de variação genética.	Não Aplicável	Sem registro ANVISA e FDA.
TruGraf Liver	Eurofins Transplant Genomics	Exame de sangue não invasivo que detecta rapidamente a rejeição aguda subclínica “silenciosa” (subAR).	Não Aplicável	Sem registro ANVISA e FDA.
Prospera	Natera, Inc.	Exame de sangue não invasivo que avalia o DNA livre de células derivadas de doadores (dd-cfDNA).	Não Aplicável	Sem registro ANVISA e FDA.

Fonte: Elaborado pelo autor. Referências: Clinical trials, Cortellis, FDA e ANVISA.

O estudo unicêntrico, observacional, baseado em tecidos, transversal, exploratório, retrospectivo e prospectivo, *“Transcriptomics as an Aid in the Histological Diagnosis of Acute Rejection After Liver Transplantation”*, tem como objetivo identificar genes associados à rejeição aguda em pacientes transplantados de fígado. Um total de 40 indivíduos (sendo 20 retrospectivos e 20 prospectivos) foram analisados quanto às investigações histológicas e imuno-histoquímicas de rotina e recrutados na Itália. Dessa forma, o RNA foi analisado utilizando o ensaio de PCR em tempo real TaqMan® (Thermo Fisher Scientific) e a análise utilizou o Real-Time Light Cyclers® 480 (Roche) (46).

O PCR em tempo real *TaqMan* é uma técnica de amplificação e detecção quantitativa de ácidos nucleicos que utiliza sondas marcadas com fluoróforos para monitorar, em tempo real, o progresso da reação de PCR. O teste foi aprovado em 2023 para uso emergencial para detecção do ácido nucleico do SARS-CoV-2 pelo FDA (47). O instrumento LightCycler® 480 é projetado para realizar reações em cadeia da polimerase (PCR) de forma rápida e precisa, com detecção em tempo real e online. Essa combinação permite a quantificação absoluta ou relativa de um ácido nucleico-alvo, além da análise pós-PCR do ácido nucleico amplificado por meio da análise de curva de melting (48). O Estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado, *“TRU-IMMUNO: Optimizing Liver Immunosuppression”*, tem como finalidade de avaliar a viabilidade e a utilidade do teste de fígado TruGraf/TRAC (Eurofins Transplant Genomics), utilizado em conjunto com as medidas padrão de tratamento da disfunção hepática para orientar o tratamento da imunossupressão (49).

A tecnologia TruGraf trata-se de um exame de sangue não invasivo que oferece aos médicos a oportunidade mais rápida de descartar a rejeição aguda subclínica “silenciosa” (subAR), antes de sinais de dano renal, como aumento na creatinina sérica ou DNA livre de células derivadas de doadores, sem precisar realizar uma biópsia de tecido arriscada e invasiva (50).

O estudo *“Dd-cfDNA and Treg in Prediction of Kidney Transplant Acute Rejection”*, realiza testes com a tecnologia

Prospera (Natera Inc.) com a finalidade de avaliar se a integração da fração dd-cfDNA 2 semanas após o transplante com Tregs HLADR+TNFR2+ pré-transplante pode prever futuros episódios de rejeição aguda e função do enxerto em 1 ano (51). Ressalta-se que a população avaliada neste ensaio foi para transplante renal, entretanto há estudos em que o dd-cfDNA foi utilizado na avaliação da função do enxerto em outros transplantes de órgãos como: fígado, coração, pulmão e medula óssea (52).

A tecnologia Prospera™ é um exame de sangue não invasivo destinado à avaliação do DNA livre de células derivado do doador (dd-cfDNA), o qual fornece sinais precoces de rejeição do transplante e reduz a probabilidade de falha do aloenxerto renal. Em situações de acompanhamento, recomenda-se a realização do teste em intervalos regulares (1, 2, 3, 4, 6, 9 e 12 meses) após o transplante ou após o episódio mais recente de rejeição, com o objetivo de estabelecer um valor basal individual dos níveis de dd-cfDNA e detectar rejeições subclínicas. Posteriormente, o exame deve ser repetido trimestralmente durante toda a vida útil do enxerto (53).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa de C4d no tecido hepático, bem como a dosagem sérica de anti-HLA (DSA) em sangue periférico, são ferramentas fundamentais para o diagnóstico de RMA.

No presente estudo foi realizada a revisão sistemática das evidências científicas. No que pese a falta de estudos de acurácia que avaliaram as propriedades diagnósticas (sensibilidade, especificidade, VPP e VPN) da fração C4d do complemento em exames de imunohistoquímica em amostras de biópsia de fígado transplantado, bem como, os que avaliassem a detecção sérica de anticorpos anti-HLA “*de novo*”, em sangue periférico de pacientes com transplante hepático e suspeita de rejeição, os estudos observacionais, ainda que variando de baixa a média qualidade de evidência, responderam bem à dúvida quanto à validade destes exames, em termos de prevalência em casos suspeitos de rejeição aguda de enxerto mediada por anticorpos, auxiliando na investigação clínica e laboratorial de uma situação potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada adequada e oportunamente. Ademais, a realização desta abordagem no auxílio diagnóstico é recomendada pelos protocolos internacionais de imunossupressão em transplante hepático para os casos suspeitos de rejeição mediada por anticorpos, não restando dúvidas quanto à eficácia, portanto, não gerando dúvidas quanto à evidência científica(3,4,37).

A avaliação econômica sugere que a detecção de C4d por imunohistoquímica apresenta razão de custo-efetividade incremental favorável e dominante sobre a avaliação histopatológica convencional (fixada em coloração por hematoxilina-eosina). A análise do impacto orçamentário (bruto e incremental) da realização paralela de anti-HLA em sangue periférico com a histopatologia por imunohistoquímica para o marcador C4d, mostra que o gasto seria muito inferior do que qualquer uma das complicações associadas a um possível ou suspeito caso de rejeição de transplante hepático.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 45/2025 esteve aberta de 06/05/2025 a 15/05/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

14. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRESENTAÇÃO INICIAL

Durante as discussões, salientou-se que o uso das tecnologias diagnósticas para detecção da fração C4d do complemento por imunohistoquímica no tecido hepático, em paralelo à pesquisa de anti-HLA é consagrado na prática clínica e que a esparsidade de estudos na literatura dificilmente será suprida no futuro. Ressaltou-se que a baixa quantidade de pacientes que necessitarão das técnicas ocasionam baixo impacto orçamentário, com potenciais benefícios que superam os custos.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Aos 4 dias do mês de julho de 2025, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 142ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação favorável para a incorporação do teste Pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos séricos Anti-HLA (DSA) no auxílio diagnóstico de rejeição de enxerto. Para esta decisão foi considerado a qualidade das evidências, o uso consagrado na prática clínica, o baixo quantitativo populacional elegível e o custo, que refletiu em baixo impacto orçamentário.

16. CONSULTA PÚBLICA

Na Consulta Pública nº 70/2025, aberta pela Conitec entre 14/8/2025 e 2/9/2025, foram recebidas cinco contribuições e quatro delas foram consideradas válidas. Houve participação de três profissionais de saúde e de um interessado no tema, sendo dois homens e duas mulheres cisgênero, autodeclarados brancos, predominantemente com idade entre 40 e 59 anos e residentes na Região Sul do país.

Todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada e à recomendação inicial da Conitec. Como principais argumentos, os respondentes destacaram o aumento da acurácia diagnóstica de rejeição de transplante hepático associado ao favorecimento do tratamento oportuno e à racionalização do uso de imunossupressores, além da redução de custos e da viabilidade de implementação do procedimento em centros de transplante (Quadro 1).

Quadro 1 - Argumentos favoráveis à incorporação da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) para avaliação de rejeição de transplante hepático nas contribuições recebidas na CP nº 70/2025.

Argumentos		Trechos ilustrativos
Aumento da acurácia diagnóstica	Favorecimento do tratamento oportuno	“Acredito que a incorporação da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e da detecção de DSA ao SUS é fundamental porque aumenta a precisão diagnóstica nos casos de rejeição mediada por anticorpos, uma complicação rara, mas grave, no transplante hepático. Esses exames permitem decisões terapêuticas mais seguras, evitando tanto o uso excessivo de imunossupressores quanto o atraso em tratamentos adequados. Além disso, são testes de baixo impacto orçamentário e de execução viável em centros de transplante, com potencial de reduzir custos muito maiores relacionados a complicações ou até mesmo à perda do enxerto.” (Profissional de saúde)
	Racionalização do uso de imunossupressores	
Redução de custos		
Viabilidade de implementação		

Fonte: CP nº70/2025, Conitec.

A experiência com o procedimento avaliado foi referida por três profissionais de saúde. Como efeitos positivos, os participantes reforçaram aspectos favoráveis à incorporação da tecnologia em análise, tais como a

capacidade de segurança diagnóstica do teste – vinculada à possibilidade de diagnóstico diferencial da rejeição do enxerto hepático mediado por anticorpos, ao manejo clínico apropriado da condição de saúde e à redução de tratamentos inadequados –, a diminuição de custos e a facilidade de implementação do procedimento em centros de transplantes já existentes no SUS. Já a necessidade de uso do teste associado a outras tecnologias diagnósticas e a ocorrência de resultado falso negativo foram apontadas como dificuldades (Quadro 2).

Quadro 3 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 70/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias		Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Segurança diagnóstica	Diferenciação diagnóstica	“Na minha experiência clínica, a utilização da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica associada à detecção sérica de DSA trouxe resultados bastante positivos. Esses exames aumentaram a segurança diagnóstica em situações de suspeita de rejeição mediada por anticorpos, permitindo diferenciar melhor entre rejeição e outras causas de disfunção do enxerto. Isso resultou em maior precisão terapêutica, evitando tanto tratamentos desnecessários quanto atrasos no manejo adequado. Além disso, são procedimentos viáveis na prática, de fácil execução em centros de transplante já estruturados, com impacto financeiro baixo frente ao benefício clínico que proporcionam.” (Profissional de saúde)
		Manejo clínico oportuno	
		Redução do uso inadequado de terapias	
	Facilidade de implementação		
	Redução de custos		
Efeitos negativos e dificuldades	Necessidade de associação a outras tecnologias diagnósticas		“Em fígado, C4d isolado não basta e DSA isolado também não fecha diagnóstico. O padrão-ouro atual para rejeição mediada por anticorpos (AMR) no transplante hepático é integração.” (Profissional de saúde).
	Ocorrência de falso resultado negativo		“falso negativo.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 70/2025, Conitec.

Não foi referida experiência com outras tecnologias diagnósticas para detecção de rejeição de transplante hepático. Um respondente mencionou a experiência com terapia medicamentosa para tratamento dessa condição, citando a ciclosporina. Entretanto, não emitiu opinião sobre os efeitos positivos e negativos do medicamento.

Em síntese, na consulta pública, houve convergência entre as contribuições recebidas e a discussão do Comitê de Produtos e Procedimentos a respeito dos benefícios da tecnologia avaliada e do baixo impacto orçamentário do seu potencial incorporação ao sistema de saúde.

Não foram recebidas contribuições no tópico evidências científicas e estudos econômicos. Assim, não houve alteração no entendimento sobre o tema.

17. DISCUSSÃO FINAL

Dando prosseguimento à deliberação, a representante do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), consultou os membros do Comitê quanto à manutenção do posicionamento inicial favorável à incorporação da tecnologia. Os membros manifestaram-se unanimemente de acordo com a recomendação preliminar, não havendo registro de discordâncias.

A representante da Associação Médica Brasileira (AMB), destacou a relevância do tema para o aprimoramento dos protocolos de avaliação de rejeição em transplantes e ressaltou o avanço representado pela aplicação de métodos de patologia molecular no diagnóstico precoce de disfunções do enxerto. Em seguida, solicitou a manifestação do convidado especialista, patologista representante da Sociedade Brasileira de Patologia, sobre a relevância da incorporação no contexto dos transplantes hepáticos e o potencial impacto clínico dessa abordagem. O especialista destacou que a incorporação da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e da detecção de anticorpos Anti-HLA (DSA) representava um avanço significativo na avaliação da rejeição mediada por anticorpos, condição grave, embora pouco frequente, que quando ocorre está associada a desfechos clínicos adversos e à perda do enxerto. Explicou que, na ausência de diagnóstico confirmatório, os pacientes frequentemente são submetidos a intensificação empírica da imunossupressão, o que acarreta riscos adicionais e custos elevados. Ressaltou que a disponibilidade dos testes permitirá identificação mais precisa dos casos suspeitos, otimizando o tratamento e reduzindo falsas suspeitas de rejeição. Enfatizou, ainda, que a incorporação da tecnologia poderá induzir mudanças nos protocolos assistenciais, com a realização de biópsias hepáticas mais precoces e avaliação histológica detalhada, possibilitando a detecção subclínica de rejeição e o ajuste tempestivo da imunossupressão, resultando em melhor sobrevida do enxerto, redução de complicações e diminuição do tempo de internação.

18. RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 3 (três) dias do mês de outubro de 2025, reuniu-se o Comitê de Produtos e Procedimentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA para avaliação de rejeição de transplante hepático, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.056.

19. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
2. Desenvolvimento MDSSEÁDEDESE, editor. Avaliação De Tecnologias Em Saúde: Ferramentas Para a Gestão Do Sus. EDITORA MS; 2009.
3. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation. 2018 May;102(5):727–43.
4. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. American Journal of Transplantation. 2016 Oct;16(10):2816–35.
5. Hogen R, DiNorcia J, Dhanireddy K. Antibody-mediated rejection: what is the clinical relevance? Current Opinion in Organ Transplantation. 2017 Apr;22(2):97–104.
6. Jiang H, Guo H, Yang B, Zhao Y, Wei L, Chen Z, et al. Acute Antibody-Mediated Rejection in Liver Transplant Recipients with Autoimmune Liver Disease: A Clinical and Pathologic Study of 4 Cases. JPM. 2022 Dec 25;13(1):41.
7. Neil DAH, Bellamy CO, Smith M, Haga H, Zen Y, Sebahg M, et al. Global quality assessment of liver allograft C4d staining during acute antibody-mediated rejection in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. Human Pathology. 2018 Mar;73:144–55.
8. O'Leary JG, Kaneku H, Banuelos N, Jennings LW, Klintmalm GB, Terasaki PI. Impact of IgG3 Subclass and C1q-Fixing Donor-Specific HLA Alloantibodies on Rejection and Survival in Liver Transplantation. American Journal of Transplantation. 2015 Apr;15(4):1003–13.
9. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Lavayssière L, Esposito L, et al. *De novo* donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients. Transpl Int. 2015 Dec;28(12):1371–82.
10. Vionnet J, Sempoux C, Pascual M, Sánchez-Fueyo A, Colmenero J. Donor-specific antibodies in liver transplantation. Gastroenterología y Hepatología (English Edition). 2020 Jan;43(1):34–45.
11. Schmeding M, Dankof A, Krenn V, Krukemeyer MG, Koch M, Spinelli A, et al. C4d in Acute Rejection After Liver Transplantation—A Valuable Tool in Differential Diagnosis to Hepatitis C Recurrence. American Journal of Transplantation. 2006 Mar;6(3):523–30.
12. Troxell ML, Higgins JP, Kambham N. Evaluation of C4d Staining in Liver and Small Intestine Allografts. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2006 Oct 1;130(10):1489–96.
13. Lorho R, Turlin B, Aqodad N, Triki N, De Lajarte-Thirouard AS, Camus C, et al. C4d: A Marker for Hepatic Transplant Rejection. Transplantation Proceedings. 2006 Sep;38(7):2333–4.
14. Bu X, Zheng Z, Yu Y, Zeng L, Jiang Y. Significance of C4d Deposition in the Diagnosis of Rejection After Liver Transplantation. Transplantation Proceedings. 2006 Jun;38(5):1418–21.
15. Sakashita H, Haga H, Ashihara E, Wen MC, Tsuji H, Miyagawa-Hayashino A, et al. Significance of C4d staining in ABO-identical/compatible liver transplantation. Modern Pathology. 2007 Jun;20(6):676–84.
16. Fayek SA. The value of C4d deposit in post liver transplant liver biopsies. Transplant Immunology. 2012

17. Górnicka B. C4d in Acute Rejection After Liver Transplantation and its Usefulness in Differential Diagnosis Between Acute Liver Rejection and Hepatitis C Recurrence. *Ann Transplant*. 2014;19:373–81.
18. Abdou AG, Asaad NY, Ehsan N, Gomaa AI. The Diagnostic Impact of C4d, CD68, and NF-κB Expression in the Differentiation Between Recurrent Hepatitis C and Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016;24(9).
19. Beyzaei Z, Geramizadeh B, Bagheri Z, Karimzadeh S, Shojazadeh A. De Novo Donor Specific Antibody and Long-Term Outcome After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2020 Dec 23;11:613128.
20. Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, et al. Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl*. 2012;18(11):1333-1342. doi:10.1002/lt.23534
21. Grabhorn E, Binder TM, Obrecht D, et al. Long-term Clinical Relevance of De Novo Donor-Specific Antibodies After Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation*. 2015;99(9):1876-1881. doi:10.1097/TP.0000000000000638
22. Dao M, Habès D, Taupin JL, et al. Morphological characterization of chronic antibody-mediated rejection in ABO-identical or ABO-compatible pediatric liver graft recipients. *Liver Transpl*. 2018;24(7):897-907. doi:10.1002/lt.25187
23. de Magnée C, Brunée L, Tambucci R, et al. Is ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation Really a Good Alternative for Pediatric Recipients?. *Children (Basel)*. 2021;8(7):600. Published 2021 Jul 16. doi:10.3390/children8070600
24. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
25. Bezerra CT, Grande AJ, Galvão VK, Santos DHMD, Atallah ÁN, Silva V. Assessment of the strength of recommendation and quality of evidence: GRADE checklist. A descriptive study. *Sao Paulo Med J [Internet]*. 2022 Sep 12 [cited 2024 Feb 18]; Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802022005023212&tIng=en
26. Taner T. Liver transplantation: Rejection and tolerance. *Liver Transpl*. 2017 Oct;23(S1):S85–8.
27. V U L, Balakrishnan D, M P N, Sudhindran S. Antibody-mediated rejection in liver transplantation- An unresolved puzzle. *Journal of Liver Transplantation*. 2024 Feb;13:100200.
28. Ünlü S, Lachmann N, Jara M, Ritschl PV, Wiering L, Eurich D, et al. Treatment of Anti-HLA Donor-Specific Antibodies Results in Increased Infectious Complications and Impairs Survival after Liver Transplantation. *JCM*. 2020 Dec 9;9(12):3986.
29. Rodríguez-Perálvarez M, García-Caparrós C, Tsochatzis E, Germani G, Hogan B, Poyato-González A, et al. Lack of agreement for defining ‘clinical suspicion of rejection’ in liver transplantation: a model to select candidates for liver biopsy. *Transpl Int*. 2015 Apr;28(4):455–64.
30. Varnell CD, Rich KL, Modi AC, Hooper DK, Eckman MH. A Cost-effectiveness Analysis of Adherence Promotion Strategies to Improve Rejection Rates in Adolescent Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022 Sep;80(3):330–40.
31. James A, Mannon RB. The Cost of Transplant Immunosuppressant Therapy: Is This Sustainable? *Curr Transpl Rep*. 2015 Jun;2(2):113–21.

32. Lerut JP, Gondolesi GE. Immunosuppression in liver and intestinal transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2021 Oct;54–55:101767.
33. Nacif LS, Pinheiro RS, Pécora RADA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W, et al. LATE ACUTE REJECTION IN LIVER TRANSPLANT: A SYSTEMATIC REVIEW. *ABCD, arq bras cir dig*. 2015 Sep;28(3):212–5.
34. Brasil. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
35. Nascimento SMDL, Fabris MEM, Barros JM, Ribeiro LM, Frizanco AB, Santiago ALP, et al. Liver Transplantation in Brazil between 2010 and 2021: 30-day Survival. *BJT*. 2023 Dec 6;26(1):e3823.
36. Aktas H, Emiroglu R. A rising necessity: Liver retransplantation: A single center experience. *Ann Med Res*. 2021;28(5):1019.
37. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for Retransplantation of the Liver: An Experience- and Cost-Based Analysis. *Annals of Surgery*. 2002 Dec;236(6):713–21.
38. Salimi J, Jafarian A, Fakhar N, Ramandi A, Behzadi M, Moeni A, et al. Study of re-transplantation and prognosis in liver transplant center in Iran.
39. V u L, Balakrishnan D, M p N, Sudhindran S. Antibody-mediated rejection in liver transplantation- An unresolved puzzle. *Journal of Liver Transplantation*. 2024 Feb 1;13:100200.
40. Adjei M, Kim IK. Current Use of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Surgical Clinics of North America*. 2024 Feb;104(1):11–25.
41. Maddur H, Wilson N, Patil P, Asrani S. Rejection in Liver Transplantation Recipients. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2024 Jul;14(4):101363.
42. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov>>. Acesso em: 26 agosto 2025.
43. Cortellis | Clarivate [Internet]. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/advsearch/view.do>>. Acesso em: 26 agosto 2025.
44. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas Produtos para Saúde. [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/>. Acesso em: 27 agosto 2025.
45. FDA | 510(k) Premarket Notification. [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Acesso em: 27 agosto 2025.
46. Cortellis| Clarivate [Internet]. Transcriptomics as an Aid in the Histological Diagnosis of Acute Rejection After Liver Transplantation. Disponível em: <https://www.cortellis.com/redirect/intelligence/report/ci/trial/882213>. Acesso em: 23 de setembro de 2025.
47. FDA | CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/134922/download> . Acesso em: 08 de outubro de 2025
48. Roche. LightCycler® 480 Instrument II. Disponível em: <https://lifescience.roche.com/global/en/products/instruments/lightcycler-480-ins-445.html>. Acesso em: 09 de outubro de 2025.
49. Cortellis| Clarivate [Internet]. TRU-IMMUNO: Optimizing Liver Immunosuppression. Disponível em: <https://www.cortellis.com/redirect/intelligence/report/ci/trial/579529>. Acesso em: 23 de setembro de 2025.

50. Eurofins Transplant Genomics. TruGraf Liver, the first and only gene expression diagnostic that helps optimise immunosuppression treatment for liver transplant patients. Disponível em: <https://cdnmedia.eurofins.com/european-west/media/12163128/eurofins-biopharma-news-february-2023.pdf>. Acesso em: 09 de outubro de 2025.
51. Cortellis | Clarivate [Internet] Dd-cfDNA and Treg in Prediction of Kidney Transplant Acute Rejection. Disponível em: <https://www.cortellis.com/redirect/intelligence/report/ci/trial/541373> . Acesso em: 08 de outubro de 2025.
52. Altuğ, Yücel. Analytical Validation of a Single-nucleotide Polymorphism-based Donor-derived Cell-free DNA Assay for Detecting Rejection in Kidney Transplant Patients. Transplantation 103(12):p 2657-2665, December 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2019/12000/analytical_validation_of_a_single_nucleotide.31.aspx. Acesso em: 08 de outubro de 2025.
53. Natera. Indications for use. Disponível em: https://www.natera.com/wp-content/uploads/2020/12/PRO_OS_IndicationsForUse_20191011_Rev2_DWNLD.pdf. Acesso em: 09 de outubro de 2025.

