



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

**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 do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Andrija Oliveira Almeida

Adriana Prates Sacramento

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

Laura Mendes Ribeiro

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Patricia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

PESQUISA DE C4D POR IMUNO-HISTOQUÍMICA E ANTICORPOS ANTI-HLA (DSA)

para avaliação de rejeição de transplante hepático

Indicação aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

Não se aplica.

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

Deteção de C4d por imuno-histoquímica no tecido hepático associada à deteção 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.

Recomendação final da Conitec:

O Comitê de Produtos e Procedimentos recomendou a incorporação, ao SUS, da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) para a avaliação de rejeição de transplante hepático, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Decisão final:

PORTARIA SCTIE/MS Nº 90, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2025: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos anti-HLA para avaliação de rejeição de transplante hepático, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

O que é a rejeição de transplante de fígado mediada por anticorpos?

De modo geral, a rejeição é definida clinicamente pela piora rápida da função do órgão transplantado. A rejeição causada por anticorpos pode ser crônica ou aguda. A primeira envolve inflamação leve a moderada de vasos e tecidos hepáticos, presença positiva em biopsia de C4d – que é uma proteína produzida pelo sistema imunológico e um marcador de rejeição mediada por anticorpos –; bem como a circulação, nos últimos três meses, de anti-HLA DSA (Anticorpos Específico do Doador) – um tipo específico células de defesa produzido pelo receptor que ataca o órgão transplantado.

Conforme a Classificação Internacional de Banff para Patologias de Transplantes, a rejeição aguda mediada por anticorpos caracteriza-se por lesões que incluem o aumento de células de revestimento dos vasos sanguíneos do fígado, o acúmulo de glóbulos brancos nas paredes

internas desses canais e inchaço. Em casos graves, ocorre ruptura de microvasos e sangramento no fígado.

De acordo com o Consenso da Sociedade Internacional de Transplante de Fígado, a rejeição aguda causada por anticorpos é uma condição rara no pós-transplante de fígado, representando menos de 1% dos casos em geral e menos de 5% dos casos em receptores que desenvolveram anticorpos contra o órgão transplantado. No Brasil, não existem dados epidemiológicos sobre o número de casos de rejeição aguda mediada por anticorpos em transplante hepático. Embora a rejeição mediada por anticorpos seja considerada uma condição rara, cabe destacar que, nos últimos anos, ela tem sido reconhecida como causa de problemas no funcionamento do fígado transplantado.

O tratamento da rejeição de fígado é baseado na gravidade do quadro de saúde do paciente. Na primeira linha, pode ser administrado o aumento de doses de tacrolimo ou ciclosporina, a adição de outra classe de imunossupressor ou de doses elevadas de corticosteróides em ciclos. Pode haver a utilização de globulina antitimocítica, uma proteína que inibe a ativação do sistema de defesa, porém, com menor frequência. Na segunda linha de tratamento, são preconizados a plasmaférese (procedimento de separação das células do plasma, retirando os anticorpos envolvidos na rejeição), o uso de inibidores de proteossoma para reduzir a produção de substâncias que estimulam a resposta de rejeição ou de agentes anti-CD2 - cujo bloqueio reduz a atividade imunológica de rejeição - e o retransplante.

Como os pacientes adultos com rejeição de transplante de fígado mediada por anticorpos são diagnosticados no SUS?

Em linhas gerais, o diagnóstico da rejeição mediada por anticorpos ocorre por meio de biópsia do órgão transplantado, de avaliação das enzimas hepáticas e de exclusão causas comuns, tais como a formação de coágulos na artéria hepática, a infecção por citomegalovírus e a dosagem da concentração de imunossupressores no sangue.

Segundo os critérios da Classificação Internacional de Banff para Patologias de Transplantes, o diagnóstico da rejeição mediada por anticorpos aguda de transplante de fígado envolve os seguintes aspectos:

- a) a identificação de aumento do tamanho e das células que revestem os microvasos sanguíneos do sistema venoso que liga o trato gastrointestinal e o baço ao fígado, de inflamação de pequenos vasos com a presença de tipos específicos de glóbulos brancos do sangue, de multiplicação de células dos canais responsáveis pelo transporte da bile e redução do fluxo biliar;

-
- b) a detecção de anticorpos anti-HLA DSA positivo;
 - c) a presença de C4d nos microvasos sanguíneos do fígado transplantado;
 - d) a exclusão de outras causas que podem indicar lesão hepática parecida.

Desse modo, diante de suspeita clínica de rejeição aguda mediada por anticorpos, recomenda-se a pesquisa de C4d no tecido hepático e de anticorpos específicos anti-HLA (DSA), além de exclusão de outras causas.

Procedimento analisado: Pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos anti-HLA (DSA)

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS), em virtude da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos, solicitou à Conitec a avaliação da pesquisa no tecido hepático de C4d por imunohistoquímica e a pesquisa de anticorpos anti-HLA (DAS) para o auxílio diagnóstico de rejeição de enxerto mediada por anticorpos em pacientes adultos submetidos a transplante de fígado.

Os estudos demonstraram que, em comparação com a técnica convencional por hematoxilina-eosina (método de coloração do tecido para identificação, dentre outras, de inflamação e presença de células associadas à rejeição), a detecção de Cd4 por imunohistoquímica (técnica que utiliza anticorpos marcados para detectar proteínas envolvidas na rejeição) apresentou maior poder diagnóstico de casos de rejeição de enxerto mediada por anticorpos. Em relação à pesquisa de anti-HLA (DAS), nos resultados positivos, identificou-se maior probabilidade de a exposição estar associada à rejeição do fígado/perda do enxerto do que naqueles com resultados negativos. Ressalta-se que, considerando o desfecho rejeição do enxerto, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para a detecção de C4d por imunohistoquímica e moderada para a testagem de anti-HLA (DAS).

Na avaliação econômica, foram analisados os custos da pesquisa de C4d por imunohistoquímica (IH-C4d) em relação aos benefícios que ele pode oferecer em comparação 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. O custo adicional do benefício ganho apresentado foi de R\$ 156,45 por paciente diagnosticado. Complementarmente, devido à necessidade de se realizar a detecção sérica de anticorpos anti-HLA (DSA) simultaneamente à de IH-C4d e que a testagem de anti-HLA (DAS) não apresenta um comparador capaz de subsidiar uma análise econômica completa da tecnologia, o custo extra do benefício obtido foi estimado em R\$ 393,00 por paciente diagnosticado.

Para análise dos custos financeiros da incorporação da tecnologia no SUS, foram considerados três cenários com base no uso de pesquisa de IH-C4d em paralelo à de anti-HLA (DSA) em cinco anos. No cenário de referência, estimou-se que 329 pacientes fossem atendidos no SUS com suspeita de rejeição e o custo dos referidos exames fosse de R\$ 111,93 por paciente, resultando em um gasto de R\$186.543,66 em cinco anos.

Nos cenários alternativos, avaliou-se que os pacientes com suspeita de rejeição de transplante hepático serão submetidos à biópsia de fígado por punção com a finalidade de coletar amostras do tecido hepático para pesquisa de IH-C4d e à coleta de sangue para o exame de anti-HLA (DAS). Sendo assim, no cenário 1, com a possibilidade de percentual de uso protocolo proposto de 99%, a incorporação dos procedimentos pode implicar um gasto adicional de R\$ 688.086,76, em comparação ao cenário de referência, em cinco anos. Nos cenários 2 e 3, o custo adicional é de R\$ 485.821,95 e de R\$347.015,68, respectivamente. Tendo em vista a diferença de valores a serem pagos pelos procedimentos nos cenários projetados, o gasto orçamentário médio da incorporação nos três cenários variou entre R\$ 119.220,91 e R\$ 321.823,15 por ano.

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.

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação, ao SUS, da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e anticorpos Anti-HLA (DSA) para a avaliação de rejeição de transplante hepático.

Esse tema foi discutido durante a 142ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 2, 3 e 4 de julho de 2025. Na ocasião, o Comitê de Produtos e Procedimentos considerou a qualidade das evidências, o uso consagrado da tecnologia na prática clínica, o baixo quantitativo populacional elegível, o custo e o baixo impacto orçamentário.

Dessa forma, entende-se que as contribuições recebidas durante a consulta pública poderão ajudar a compreender melhor os seguintes aspectos: Dessa forma, entende-se que as contribuições recebidas durante a consulta pública poderão ajudar a compreender melhor os seguintes aspectos:

- Que sintomas de rejeição ao transplante de fígado motivaram a indicação da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e de anticorpos Anti-HLA (DSA)?
- Antes da pesquisa de C4d por imuno-histoquímica e de anticorpos Anti-HLA (DSA), foram realizados outros exames para auxiliar o diagnóstico da rejeição ao transplante de fígado? Se sim, quais?

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 70, durante 20 dias, no período de 14/8/2025 a 2/9/2025, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas quatro contribuições válidas e todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, com base em opiniões, tais como a acurácia diagnóstica associada à possibilidade de tratamento oportuno e à racionalização do uso de imunossuppressores, além do baixo custo e da facilidade de implementação do procedimento em centros de transplante. A estes aspectos foi acrescentada a capacidade de diferenciação diagnóstica, sendo 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. Na consulta pública, não foi referida experiência com outras tecnologias diagnósticas para avaliação de rejeição de transplante hepático. Ademais, não foram recebidas contribuições sobre evidências científicas e estudos econômicos. Desse modo, os resultados da consulta pública não alteraram o entendimento do Comitê e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

Recomendação final da Conitec

A 145ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada no dia 3 de outubro de 2025. Na ocasião, o Comitê de Produtos e Procedimentos recomendou 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.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), 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.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).