

REJEIÇÃO AGUDA TARDIA NO TRANSPLANTE DE FÍGADO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Late acute rejection in liver transplant: a systematic review

Lucas Souto **NACIF**, Rafael Soares **PINHEIRO**, Rafael Antônio de Arruda **PÉCORÁ**, Liliana **DUCATTI**,
Vinicius **ROCHA-SANTOS**, Wellington **ANDRAUS**, Luiz Carneiro **D'ALBUQUERQUE**

Trabalho realizado na Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo, Laboratório de Investigações Médicas (LIM 37), Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DESCRITORES: Transplante de fígado. Rejeição, Revisão sistemática.

Correspondência:

Lucas Souto Nacif
E-mail: lucasnacif@usp.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 27/09/2014
Aceito para publicação: 06/01/2015

HEADINGS - Liver transplantation. Rejection. Review.

RESUMO - Introdução: A rejeição aguda tardia apresenta resultados com pior sobrevida do paciente e do enxerto após o transplante de fígado. **Objetivo** - Analisar os resultados publicados na literatura nos últimos anos pelos principais centros de transplante sobre o tema rejeição aguda tardia para atualização analisando suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **Método:** Foi realizado uma revisão sistemática da literatura, utilizando o banco de dados PubMed/Medline com os descritores relacionados à rejeição aguda tardia nos artigos publicados até novembro de 2013. Foram analisados dados demográficos, imunossupressão, rejeição, infecção, bem como as taxas de sobrevida do enxerto e do paciente. **Resultados:** A rejeição aguda tardia no pós transplante de fígado mostra pior resultado na sobrevida do enxerto e do paciente. A grande maioria dos estudos foram coortes retrospectivas e descritivas. A incidência de rejeição aguda tardia variou de 7-40% a partir destes estudos. A rejeição aguda tardia é uma das causas de perda do enxerto. Rejeição aguda tardia tem sua definição variável definida em relação ao tempo. Sua evolução apresenta resultado diferente em relação à sobrevida do enxerto, podendo evoluir para rejeição crônica, apresentando pior prognóstico. A rejeição aguda tardia está presente no momento em que se tende a manter menor imunossupressão, alguns meses depois transplante. **Conclusão:** Os artigos atuais mostram a importância da rejeição aguda tardia. O benefício real está no diagnóstico precoce e no tratamento adequado durante o episódio e no seguimento tardio após transplante de fígado.

ABSTRACT - Introduction: Late acute rejection leads to worse patient and graft survival after liver transplantation. **Aim:** To analyze the reported results published in recent years by leading transplant centers in evaluating late acute rejection and update the clinical manifestations, diagnosis and treatment of liver transplantation. **Method:** Systematic literature review through Medline-PubMed database with headings related to late acute rejection in articles published until November 2013 was done. Were analyzed demographics, immunosuppression, rejection, infection and graft and patient survival rates. **Results:** Late acute rejection in liver transplantation showed poor results mainly regarding patient and graft survival. Almost all of these cohort studies were retrospective and descriptive. The incidence of late acute rejection varied from 7-40% in these studies. Late acute rejection was one cause for graft loss and resulted in different outcomes with worse patient and graft survival after liver transplant. Late acute rejection has been variably defined and may be a cause of chronic rejection with worse prognosis. Late acute rejection occurs during a period in which the goal is to maintain lower immunosuppression after liver transplantation. **Conclusion:** The current articles show the importance of late acute rejection. The real benefit is based on early diagnosis and adequate treatment at the onset until late follow up after liver transplantation.

INTRODUÇÃO

A rejeição celular aguda tem sido causa de perda do enxerto e indicação para o re-transplante. Os avanços na imunossupressão melhoraram o resultado do transplante de fígado⁷. No entanto, a rejeição aguda tardia parece resultar em resultado diferente com pior sobrevida do paciente e do enxerto após o transplante^{7,9}.

A rejeição aguda tardia foi variavelmente definida como aquela em que ocorre com mais de um, três ou seis meses após o transplante. Portanto, ela difere da rejeição celular aguda precoce, que ocorre em menos de três meses após o transplante^{7,9}. As alterações histológicas podem ser portal, central, ou ambos, mas o componente central é o mais frequente, e é mais associado com a baixa adesão e aos refratários ao tratamento⁷. A rejeição aguda tardia apresenta maior perda do enxerto, diminuição da sobrevida do paciente, a rejeição crônica e o pior prognóstico. A rejeição aguda tardia ocorre durante período em que a imunossupressão é mais baixa, meses após o transplante de fígado^{1,6,7,9}. É importante prestar mais atenção a esta relevante entidade clínica, que está associada com a perda do enxerto e a morte do paciente.

O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura sobre rejeição aguda tardia.

MÉTODOS

Revisão sistemática foi realizada por meio de busca eletrônica na base de dados Medline-PubMed em inglês. A pesquisa foi concluída em novembro de 2013.

As questões de pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão foram desenvolvidos utilizando o método PICO, que inclui dados sobre pacientes, intervenções, comparações ou controles, estruturas de resultados e critérios de inclusão/exclusão. As intervenções consideradas foram as realizadas após o transplante hepático com rejeição aguda tardia.

Os termos de cada grupo foram procurados em combinação utilizando o operador "OR". Os resultados para os termos de busca, que formaram a "P" (pacientes) do grupo foram combinadas com o resultado de pesquisas que formaram o grupo "I" (intervenção) usando o operador "AND" e, posteriormente, com a palavras-chave de exclusão usando o operador com o "NOT" (Figura 1).

	Termos pesquisados – base de dados PubMed
Pacientes OR / AND	(graft rejection OR rejection AND late acute rejection)
Intervenção OR/AND	AND (liver transplantation OR liver graft OR liver transplant) AND adult AND transplant recipient
Exclusão NOT	NA

FIGURA 1 - Termos pesquisados na base de dados PubMed usando a estrutura PICO em inglês

A busca Medline foi realizada através de PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) e foi adaptado usando os Mesh-termos em inglês (graft rejection OR rejection) AND (liver transplantation OR liver graft OR liver transplant) AND adult AND transplant recipient. Após esta pesquisa inicial foi realizada, outras seleções com termos mais específicos utilizando (rejection OR graft

rejection AND late acute rejection) AND (liver transplantation OR liver graft OR liver transplant).

Os estudos foram analisados por dois pesquisadores independentes (LSN e RAP), e uma reunião de consenso foi realizado para chegar à decisão final. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição

RESULTADOS

Esta revisão sistemática mostrou inicialmente 4.377 artigos, e depois de análise específica, 234 artigos foram selecionados (Figura 2). Destes, 20 foram selecionados de acordo com critérios de inclusão e nove foram selecionados para esta revisão.

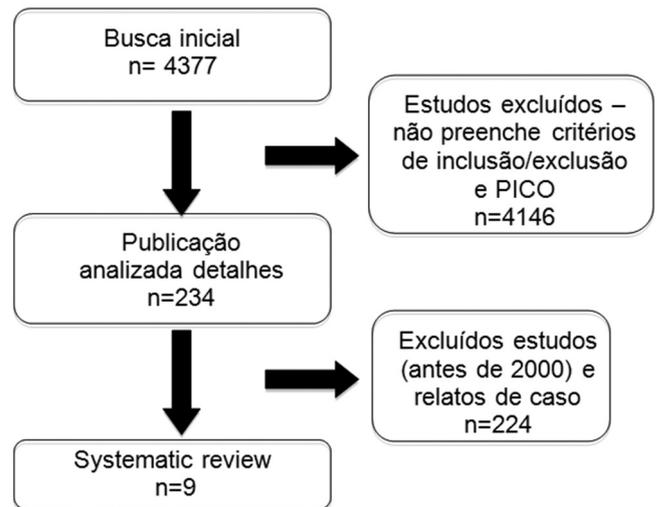


FIGURA 2 - Diagrama desta revisão sistemática mostrando os passos para a seleção dos artigos

TABELA 1 - A análise global dos estudos sobre rejeição aguda tardia

Estudos	Tipo /Tempo	RAT definição (histológica)	Incidência / achados	Resultados
Wang, G.Y. et al. 2013 ¹⁰	Retrospectivo; 40 biopsias realizadas em 37 pacientes	6 meses depois do TF	RCA (n=24) Contagem de eosinófilos relativa maior do que não-RCA	> contagem de eosinófilos no sangue foi um biomarcador para prever RAT após TF
Uemura, T. et al. 2008 ⁹	Retrospectivo; 1604 TF adultos; de 1985 a 2003.	> 6 meses após TF	19.0% (305 /1604)	Sobrevida do paciente (p=0.0083) e enxerto (p=0.0075) foram significativamente menor na RAT
Ramji, A. et al. 2002 ⁶	Retrospectivo; 524 TF realizados de 1989 a 2000.	6 meses depois do TF	23% (97/415); mediana de 402 dias pos TF (variando, 180 a 3137 dias)	> RC nos pacientes que desenvolveram RAT (p= 0.04) 79% moderada 5% ST resistente
Thuraiajah, P.H. et al. 2013 ⁷	Retrospectivo; 970 TF em adultos de 2000 a 2010.	3 meses depois do TF	11% (103/970), média de 565 dias (mediana, 311 dias; variando, 90-2922 dias)	Sobrevida do enxerto (10 anos) foi 74% na RAT vs 81% na sem RA (p=0.01)
Akamatsu, N. et al. 2006 ¹	24 LDLT adultos de Janeiro 1996 a Março 2005.	> 6 meses depois LDLT	7% (15 casos) Mediana 302 dias (variando:182-1490)	Sobrevida baseada na imunossupressão: tacrolimus (n=166) vs ciclosporina (n = 38) (p < 0.0001)
Florman, S. et al. 2004 ²	Total de 532 pacientes; mais de 1000 dias de seguimento	33 meses depois TF	8,1% (43) média 1545 ± 441 dias pos-TF. 38 de 43 (88.4%) pacientes com RAT teve episódio de RAP antes de 1000 dias post-TF vs. 295 de 488 pacientes (60.5%) não tiveram RAT (p < 0.01)	Sobrevida paciente por RAT (n=43) foi 81.4% vs 82.0% sem RAT (n=488) (p =ns).
Junge, G. et al. 2005 ³	1426 TF realizados de 1988 a Abril 2002.	>3 meses depois TF	RA em 5% dos patients. RAT em 79% demonstraram RAP prévia	RC em 3.7%. Sem diferença significativa na sobrevivência do paciente (com e sem RAT)
Neil, D.A.H. et al. 2001 ⁵	Prospectivo; avaliado o atraso no diagnóstico de Bx	> 1 mês pos TF	40.7% (11) RAT. Incidência em RAT é maior que 25%.	Sem diferença na severidade e RAI p>0.05 (RAP vs RAT); pior prognóstico RAT.
Wiesner, R.H. et al. 2006 ¹¹	9646 TF adultos de Junho de 1995 a Abril 2004	≥ 6 meses pos- TF	RAT independente do fator de risco para perda tardia enxerto (HR=1.99, p<0.001) e morte (HR=1.98, p=0.001)	MMF com TAC e ST diminuem o risco de RAT.

RAT=rejeição aguda tardia; RA=rejeição aguda; RAP=rejeição aguda precoce; TF=transplante de fígado; LDLT=transplante de fígado doador vivo; ST=esteróide; Bx=biópsia comprovada rejeição celular aguda pela classificação de Banff; RC=rejeição crônica; RAI=índice de atividade de rejeição; TAC=tacrolimus; MMF=mofetil

Nesta revisão, foi notada a importância de rejeição aguda tardia no pós-transplante de fígado, afetando principalmente a sobrevida do paciente e do enxerto. A Tabela 1 mostra a análise global dos nove estudos selecionados. A definição de rejeição aguda tardia é a de mais de seis meses na maioria dos estudos; no entanto, o diagnóstico de rejeição aguda precoce ocorre durante o primeiro mês, e que o de rejeição aguda tardia ocorre depois de três meses.

Quase todos esses estudos de coorte foram retrospectivos e descritivos. A incidência de rejeição aguda tardia foi de 7-40%. Apenas uma incidência relacionada foi maior que 25%. Outros resultados significativos, na maioria, foram a sobrevida do paciente e do enxerto significativamente menores. A evolução para a rejeição crônica foi maior em pacientes que desenvolveram rejeição aguda tardia (Tabela 1).

O regime de imunossupressão após o transplante de fígado e os agentes terapêuticos usados durante os episódios de rejeição aguda tardia estão apresentados na Tabela 2. A maioria dos trabalhos relata terapia com esteróides e tacrolimus com rigorosa monitorização da terapêutica após o transplante de fígado. Mais de seis meses após a operação, tacrolimus ou ciclosporina foram mantidas entre 5 a 10 µg/l e de 100 a 150 µg/l, respectivamente. Durante o episódio, um bolus intravenoso de 1 g de metilprednisolona foi usado diariamente durante dois dias seguidos por prednisolona oral. A Tabela 2 mostra que alguns casos com resistência de esteróides, rejeição aguda persistente ou insuficiência renal têm opções para melhorar os resultados.

A importância deste estudo envolve o diagnóstico precoce e o tratamento bem sucedido, ambas as quais são essenciais para a melhoria do prognóstico e da taxa de sobrevivência do enxerto e paciente^{5,7}. Na literatura, foi observado pequeno número de estudos específicos nesta área, com a maioria dos artigos sendo coorte retrospectivo e descritivo.

Rejeição aguda tardia ocorreu principalmente com taxa de incidência de 7-23%^{1,7,6}. Somente um estudo reportou incidência maior, de 41%⁵. A definição para o período de tempo para a rejeição aguda tardia é obscura. Não há consenso sobre o período de tempo, e a maioria dos estudos utilizados o período de três a seis meses^{6,9}. Um estudo usou mais de um ano², mas não diferença de sobrevivência entre rejeição aguda tardia e precoce. Outro utilizou como um mês do início do prazo para rejeição aguda tardia⁵. Estudo retrospectivo de longo prazo⁹ mostrou incidência de 19% e a sobrevida significativamente menor do paciente e do enxerto⁹. Outros trabalhos de longo prazo apresentaram resultados semelhantes, com taxa de incidência de 11% e menor sobrevida (10 anos de acompanhamento) com rejeição aguda tardia do que sem rejeição aguda⁷.

Wang et al.¹⁰ realizaram 40 biópsias e demonstraram aumento na contagem de eosinófilos no sangue como biomarcador para prever rejeição aguda tardia após transplante de fígado¹⁰. Neil et al.⁵ apresentaram dados sobre o diagnóstico precoce que avaliou o atraso no diagnóstico baseado na biópsia e não relataram nenhuma diferença entre a rejeição celular aguda precoce e tardia no índice de rejeição aguda (RAI) e em gravidade⁵.

TABELA 2 - Regime de imunossupressão e terapêutica durante os episódios de rejeição aguda tardia

Estudos	Regime de imunossupressão	Terapêutica no episódio de RAT
Ramji, A. et al. 2002 ⁶	32 pacientes (33%) estavam diminuído ST nas 8 semanas anteriores, 15 pacientes (16%) não estavam com ST, 48 (50%) teve a dose de prednisona 5 mg por dia ou menos. 17 pacientes (18%) tinham níveis sub terapêuticos de CSA ou TAC pelo menos uma vez durante as últimas oito semanas: quatro no TAC (≤ 5 ng / mL) e 13 no grupo CsA (nível ≤ 100 ng / mL)	73% de episódios RAT foram tratados com pulso intravenoso de ST. Os episódios de rejeição restantes foram tratados com um aumento da prednisona oral ou mudança de agente inibidor da calcineurina (CsA a TAC). 6% de episódios RAT foram ST resistentes e necessária OKT3. RAT tratados com manutenção de ciclosporina, em comparação com o tacrolimus, 28% vs 14%, respectivamente ($p = 0,006$).
Junge, G. et al. 2005 ³	N/A	Terapia com bolus de corticóide foi prescrita em 39 pacientes (81%). De todos os doentes com grau de rejeições 0,5, 28% ($n = 7$) recebeu uma modificação da sua imunossupressão. RA superior ao grau 1, foi tratada com ST terapia em bolus (11%) ou uma modificação da sua imunossupressão (30%). Bolus intravenoso de ST \pm reciclagem de ST intravenosa; Durante cinco dias (50 mg, 40 mg, 30 mg, 20 mg, e em seguida, depois mudada para 20 mg por dia por via oral) OKT3 em alguns casos.
Florman, S. et al. 2004 ²	Níveis alvo CsA (ng/dL) foram rotineiramente mantidas pós-TF entre 300 e 400 do primeiro mês, 250 e 350 do segundo e terceiro mês, 200 e 300 entre 3 e 12 meses, e 100 e 200 depois de 1 ano. Níveis alvo TAC (ng/dL) foram rotineiramente mantidas pós-TF entre 15 e 20 no primeiro mês, 10 e 15 entre a segunda e terceira semanas, aproximadamente 10 entre 3 e 12 meses, e entre 5 e 10 depois de 1 ano.	
Uemura, T. et al. 2008 ⁹	TAC ou CsA com ST. A disfunção renal ou outra toxicidade a calcineurina receberam azatioprina a 1-2 mg/kg/d (1984-1994) ou MMF em 0,5-2 g/d (1995-2004). ST diminuição foi utilizado em todos os pacientes. Terapia de indução com OKT3 usada somente em doentes com insuficiência renal pré-existente no momento do TF. Níveis alvo CsA (ng/mL) foram rotineiramente mantidas pós-TF entre 250 e 350 no primeiro mês e afinilada para baixo a 100 e 200 depois de 1 ano.	Bolus intravenoso de 1g de metilprednisolona diariamente durante dois dias seguidos por reciclagens de prednisolona. Se a evidência clínica e histológica de rejeição aguda persistente permaneceu, OKT3 ou timoglobulina foi administrada por via intravenosa por um total de sete a 14 dias, seguida por uma biópsia do fígado.
Thurairajah, P.H. et al. 2013 ⁷	24 pacientes (24%) estavam em monoterapia com um inibidor da calcineurina (21 no TAC e 3 em CsA), 56 pacientes (57%) estavam em dois imunossupressores, com a combinação mais comum que consiste em um antimetabólito e uma CNI (19 azatioprina e TAC, 16 TAC e MMF), 9 pacientes em prednisolona e TAC e 18 pacientes (18%) em um regime triplo-terapia da CNI, antimetabolitos, e corticosteróides.	Pulsos com doses elevadas de corticosteróides prednisolona 200 mg/dia, durante três dias.
Akamatsu, N. et al. 2006 ¹	ST e TAC estritamente controlados com monitorização terapêutica. Mais de 6 meses depois do LDLT, TAC e CsA foram mantidas a 5 a 10 µg/L e de 100 a 150 µg/L, respectivamente.	Altas doses de metilprednisolona (20 mg/kg por dia), seguido por reciclagem. Os pacientes com rejeição celular esteróide-resistente foram tratados com MMF e OKT3

CsA=ciclosporina; OKT3=anticorpo monoclonal anti-célula-T; MMF=micofenolato mofetil; RAT=rejeição aguda tardia; RA=rejeição aguda; RAP=rejeição aguda precoce; TF=transplante de fígado; LDLT=transplante de fígado doador vivo; ST=esteróide; Bx=biópsia; RC=rejeição crônica; TAC=tacrolimus; N/A=não aplicável

Em relação à utilização de regime imunossupressor, a terapia pode afetar a sobrevivência. A avaliação tacrolimus e ciclosporina apresentaram diferença significativa e melhores resultados no grupo tacrolimus^{1,6}. Outro dado importante é que o micofenolato de mofetil com tacrolimus e esteróide diminuíram o risco de rejeição aguda tardia em pacientes com vírus da hepatite C, vírus da hepatite B e sem doença viral^{8,11}.

A terapia imunossupressora foi esteróide e tacrolimus estritamente controlados com monitorização terapêutica. Mais de seis meses após o transplante de fígado, tacrolimus e ciclosporina foram mantidas a 5 a 10 µg/l e de 100 a 150 µg/l, respectivamente¹.

O episódio de rejeição aguda tardia deve ser tratado com um bolus de corticosteróides, que foi prescrito para 81%³ e 73%⁶ dos pacientes. Além de bolus intravenosos de esteróides, os pacientes podem ser tratados com reciclagem de esteróide², e esteróides via oral⁹ e pulso de alta dose de prednisolona a 200 mg/dia por três dias⁷. Alta dose de metilprednisolona (20 mg/kg por dia) seguido por reciclagem é uma outra opção¹.

Modificações da imunossupressão (ciclosporina para tacrolimus) podem ser usadas para diferentes tipos de rejeição. Rejeição aguda superior ao grau 1, foi tratada com a terapia esteróide em bolus (11%) ou modificação da imunossupressão (30%)³. Em 6% dos episódios, rejeição aguda resistente ao esteróide foram encontradas e necessitou de tratamento com anticorpo monoclonal anti-células T (OKT3)^{2,6}. Os pacientes com rejeição celular resistente a esteróides foram tratados com micofenolato de mofetil e anticorpo monoclonal anti-célula T¹. Se a evidência clínica e histológica de rejeição aguda persistente permaneceu, OKT3 ou timoglobulina foi administrada por via intravenosa por 7 a 14 dias⁹.

Nacif et al.⁴ analisaram as amostras de sangue ao longo do tempo 30 dias após o transplante de fígado e mostraram correlação significativa entre o nível sanguíneo de tacrolimus e a deterioração da taxa de filtração glomerular e da creatinina sérica. Pacientes com infecções tinham nível sérico mais alto de tacrolimus. A dose e a presença de rejeição foram significativamente diferentes. Os níveis de tacrolimus no sangue superior a 10 ng/ml foram associados com comprometimento da função renal. Doses maiores que 0,15 mg/kg/dia foram associadas com a prevenção de rejeição celular aguda, mas os pacientes estavam predispostos a doenças infecciosas⁴.

A presença de disfunção renal ou outras formas de toxicidade à calcineurina foi administrado azatioprina a 1-2 mg/kg/d ou micofenolato de mofetil em 0,5-2 g/d, e diminuição de esteróides foi usada em todos os pacientes. A terapia de indução com OKT3 foi feita somente em doentes com insuficiência renal pré-existente no momento do transplante de fígado. Níveis-alvo de ciclosporina (ng/ml) foram mantidos rotineiramente pós-transplante entre 250 e 350 durante o primeiro mês e afunilada para baixo para 100 e 200 depois de um ano⁹.

CONCLUSÃO

Os artigos atuais mostram a importância da rejeição aguda tardia. Além disso, os dados suportam o benefício de diagnóstico precoce e o tratamento apropriado da terapia no episódio e na manutenção durante o período tardio após o transplante de fígado.

REFERÊNCIAS

1. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Keneko J, Matsui Y, Hasegawa K, et al. Late-onset acute rejection after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006;12(41):6674-7.
2. Florman S, Schiano T, Kim L, Maman D, Levay A, Gondolesi G, et al. The incidence and significance of late acute cellular rejection (>1000 days) after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(2):152-5.
3. Junge G, Tullius SG, Klitzing V, Schewior L, Pratschke J, Radke C, et al. The influence of late acute rejection episodes on long-term graft outcome after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1716-7.
4. Nacif LS, David AI, Pinheiro RS, Diniz MA, Andraus W, Cruz Junior RJ, D'Albuquerque LA. An analysis of tacrolimus-related complications in the first 30 days after liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Nov;69(11):745-9. doi: 10.6061/clinics/2014(11)07.
5. Neil DA, Hubscher SG. Delay in diagnosis: a factor in the poor outcome of late acute rejection of liver allografts. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1525-6.
6. Ramji A, Yoshida EM, Bain VG, Kneteman NM, Scudamore CH, Ma MM, et al. Late acute rejection after liver transplantation: the Western Canada experience. *Liver Transpl*. 2002;8(10):945-51.
7. Thurairajah PH, Carbone M, Bridgestock H, Thomas P, Hebbar S, Gunson BK, et al. Late acute liver allograft rejection; a study of its natural history and graft survival in the current era. *Transplantation*. 2013;95(7):955-9.
8. Toso C, Kneteman N. Does mycophenolate mofetil reduce the risk of late acute rejection after liver transplantation? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(12):664-5.
9. Uemura T, Ikegami T, Sanchez EQ, Jennings LW, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Late acute rejection after liver transplantation impacts patient survival. *Clin Transplant*. 2008;22(3):316-23.
10. Wang GY, Li H, Liu W, Zhang J, Zhu HB, Wang GS, et al. Elevated blood eosinophil count is a valuable biomarker for predicting late acute cellular rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(3):1198-200.
11. Wiesner RH, Steffen BJ, David KM, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil use is associated with decreased risk of late acute rejection in adult liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1609-16.