



MECANISMOS IMUNOLÓGICOS DA REJEIÇÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO E O IMPACTO DOS IMUNOSSUPRESSORES

ISADORA PEDROCHE FERRARI; RAFAELA AGUIRRE SENA; ISABELE SILVEIRA ROSSETTO; BEATRIZ FERREIRA RICATO; MARIANA ALVES ANES DE ARAÚJO;

RESUMO

Introdução; O transplante hepático é um procedimento essencial para pacientes com insuficiência hepática terminal, porém a rejeição imunológica ainda representa um dos maiores desafios para o sucesso a longo prazo. A rejeição ocorre quando o sistema imunológico do receptor reconhece o enxerto como estranho e ativa respostas celulares e humorais que podem comprometer a função hepática. **Objetivo;** investigar os mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição do transplante hepático e avaliar o impacto dos imunossupressores na prevenção e controle desse processo, utilizado para otimizar os resultados clínicos. **Metodologia;** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, baseada em artigos científicos publicados entre 2015 e 2025, consultados em bases como SciELO, PubMed e CAPES. Foram incluídos estudos que abordam a fisiopatologia da rejeição hepática e estratégias de imunossupressão. **Resultados;** A análise realizada permite-nos inferir que a rejeição do enxerto pode ocorrer por duas vias principais; a direta; ou indireta; a rejeição pode ser aguda, ou crônica. Também verificou-se que o tratamento baseia-se no uso de imunossupressores, que podem reduzir a resposta imunológica, mas podem causar efeitos adversos. **Conclusão;** O estudo permite concluir-se que a imunossupressão adequada é essencial para evitar a rejeição hepática, mas; seu uso deve ser balanceado para minimizar complicações como infecções e toxicidade. A rejeição crônica ainda representa um grande desafio, e novas estratégias terapêuticas são necessárias para melhorar a sobrevida do enxerto e a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

Palavras-chave: Imunologia; Fígado; Enxerto.

1 INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é uma das maiores conquistas da medicina moderna, oferecendo uma solução vital para pacientes com falência terminal de órgãos. No entanto, a rejeição imunológica ainda representa um dos maiores desafios para o sucesso a longo prazo desses procedimentos. Para prevenir episódios de rejeição celular, perda do enxerto e até o óbito, a adesão rigorosa à imunossupressão é fundamental (Oliveira, 2017).

No contexto do transplante hepático, a rejeição ocorre quando o sistema imunológico do receptor reconhece o fígado transplantado como estranho e inicia uma resposta negativa à presença do órgão transplantado. Esse processo pode ser mediado de forma direta, quando as células dendríticas do enxerto apresentam as moléculas de MHC do doador às células T do receptor, ou indireta, quando as células dendríticas do receptor processam os aloantígenos do enxerto. A rejeição pode ocorrer de forma aguda ou crônica, sendo controlada por imunossupressores. Contudo, embora esses medicamentos sejam essenciais, seu uso aumenta o risco de complicações, como infecções. Assim, equilibrar a imunossupressão torna-se

crucial para otimizar os resultados a longo prazo do transplante hepático.

É fundamental também enfatizar o uso de medicamentos imunossupressores, pois são essenciais para inibir ou reduzir a resposta do sistema imunológico aos antígenos do enxerto. A aplicação desses medicamentos deve ser cuidadosamente planejada e monitorada, com o objetivo de prevenir ou reverter a rejeição do órgão transplantado.

O objetivo geral deste estudo é investigar os mecanismos imunológicos subjacentes à rejeição no transplante de fígado e avaliar as estratégias de controle imunossupressor, quando utilizado com o intuito de otimizar a eficácia do tratamento, minimizar efeitos adversos, melhorar a sobrevida do enxerto e do receptor.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo teórico qualitativo, com busca de dados em fontes secundárias conduzido por meio de uma revisão sistemática da literatura.

Para o levantamento de dados e a busca de base teórica conceitual foram usados como descritores as palavras: “Imunologia”; “Fígado”; “Enxerto”, inseridas em bases de dados científicos como: SciELO, PubMed, CAPES e Ministério da Saúde. Foram encontrados 13 trabalhos dos quais foram selecionados 6, sobre os quais realizou-se a pesquisa e a consolidação dos dados.

Para a seleção dos trabalhos usou-se como critérios de inclusão ter relação com o tema proposto, ter caráter científico, ter sido publicado entre 2015-2025 em revista ou periódico científico. Os critérios de exclusão foram: ter sido publicado como notícia, não ter caráter científico e possuir teor doutrinário.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

A análise dos seis artigos selecionados, publicados entre 2015 e 2025, proporcionou uma compreensão aprofundada dos mecanismos imunológicos subjacentes à rejeição do enxerto hepático e dos desafios terapêuticos relacionados ao uso de imunossupressores. Segundo Abul K. Abbas et al. (2017), a rejeição do transplante pode ser mediada por dois principais mecanismos de alorreconhecimento: direto e indireto. Na via direta, as células dendríticas do enxerto migram para os linfonodos do receptor e apresentam as moléculas do MHC do doador às células T naíve do receptor, que, ao serem ativadas, causam danos ao enxerto. Já na via indireta, as células dendríticas do receptor processam os aloantígenos do enxerto e os apresentam nas moléculas de MHC do receptor, resultando na ativação de células T CD4⁺ e desencadeando inflamação e produção de anticorpos que contribuem para a rejeição (Abul K. Abbas et al., 2017). Ambos os mecanismos de alorreconhecimento foram observados em todos os artigos analisados e são amplamente reconhecidos na literatura como os principais responsáveis pela rejeição no transplante hepático.

A rejeição hepática pode ser classificada como aguda ou crônica. A rejeição aguda ocorre com mais frequência nas primeiras semanas após o transplante, caracterizando-se pela infiltração de células inflamatórias no espaço portal, predominância de linfócitos ativados, neutrófilos e eosinófilos, além de danos aos ductos biliares e inflamação das veias portais. Já a rejeição crônica, conforme Pécora (2016), é uma complicação mais grave, geralmente resultante de uma rejeição aguda não controlada adequadamente. Ela é caracterizada pela destruição progressiva dos ductos biliares (ductopenia), endarterite obliterativa e isquemia dos hepatócitos, o que pode levar à falência do enxerto (Pécora, 2016).

O controle da rejeição no transplante hepático depende principalmente do uso de imunossupressores, conforme observamos nos estudos revisados, incluindo o de Oliveira (2017). O objetivo da terapia imunossupressora é reduzir a resposta imune do receptor, inibindo a ativação de células T e, consequentemente, a rejeição do enxerto. Os principais imunossupressores utilizados no transplante hepático incluem corticosteróides, inibidores da

calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), inibidores da síntese de purinas (azatioprina e micofenolato mofetil) e inibidores da mTOR (como everolimo e sirolimo). Cada uma dessas classes de fármacos age em pontos específicos da resposta imunológica, sendo comum a combinação de diferentes medicamentos para maximizar sua eficácia e reduzir os efeitos adversos (Oliveira, 2017).

Entretanto, o uso de imunossupressores não está isento de complicações. Apesar de serem eficazes no controle da rejeição, esses medicamentos podem causar efeitos adversos significativos, como infecções, toxicidade renal e aumento do risco de câncer. A literatura enfatiza a importância da personalização da terapia imunossupressora, ajustando as doses e combinando fármacos com diferentes mecanismos de ação, a fim de minimizar esses riscos (Oliveira, 2017). De acordo com Abul K. Abbas et al. (2017), o tratamento imunossupressor deve ser ajustado ao longo do tempo. Nos primeiros três meses após o transplante, quando o risco de rejeição é maior, é necessário administrar doses mais altas de imunossupressores. Após esse período, os pacientes entram na fase de manutenção, com doses reduzidas.

Embora os imunossupressores disponíveis atualmente sejam as melhores opções para controlar a rejeição, a rejeição crônica continua sendo um grande desafio terapêutico. Os tratamentos convencionais não têm mostrado uma eficácia ideal para prevenir ou reverter a rejeição crônica, que é especialmente difícil de tratar após a ductopenia. As estratégias para o manejo da rejeição crônica incluem o aumento das doses de imunossupressores, como os inibidores da calcineurina e o micofenolato, mas em casos mais graves, o retransplante pode ser a única alternativa viável (Pécora, 2016). A busca por novas abordagens terapêuticas, como anticorpos monoclonais e terapias celulares, é uma prioridade na pesquisa, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e reduzir os efeitos adversos dos tratamentos atuais.

O uso de corticosteróides é fundamental no controle de rejeições agudas, mas seu uso prolongado pode ocasionar complicações metabólicas, como diabetes e osteoporose (Oliveira, 2017). Os inibidores da calcineurina, como ciclosporina e tacrolimo, são eficazes na prevenção da rejeição, mas apresentam um risco significativo de toxicidade renal, o que constitui uma das maiores preocupações clínicas (Abul K. Abbas et al., 2017). Já os fármacos azatioprina e micofenolato mofetil são frequentemente usados em combinação, sendo o micofenolato preferido devido ao seu perfil de efeitos colaterais mais favorável, embora ainda assim possam provocar infecções e leucopenia (Brasil, 2017).

Os inibidores da mTOR, como everolimo e sirolimo, têm a vantagem de reduzir a toxicidade renal, mas estão associados a alterações lipídicas e ao aumento do risco de desenvolvimento de linfoma (Brasil, 2017). A combinação de diferentes imunossupressores, embora necessária para otimizar o controle da rejeição, também aumenta a probabilidade de efeitos adversos, reforçando a importância de um regime terapêutico personalizado, baseado nas necessidades clínicas de cada paciente.

Em síntese, embora os tratamentos imunossupressores representem a melhor opção disponível para o controle da rejeição no transplante hepático, a rejeição crônica permanece um desafio significativo. A busca por novas terapias, como anticorpos monoclonais e terapias celulares, continua sendo essencial para melhorar os resultados a longo prazo e reduzir os efeitos adversos associados ao uso prolongado de imunossupressores. Esses avanços têm o potencial de transformar a gestão do transplante hepático, oferecendo novas alternativas terapêuticas que possam proporcionar maior eficácia e segurança aos pacientes (Pécora, 2016).

4 CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que a imunossupressão adequada é essencial para evitar a rejeição hepática, devendo ser equilibrada para minimizar complicações, como infecções e

toxicidade medicamentosa. A rejeição crônica ainda representa um grande desafio clínico, exigindo novas estratégias terapêuticas para melhorar a sobrevida do enxerto e a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

Pesquisas futuras devem explorar alternativas terapêuticas inovadoras, como novas classes de imunossuppressores e terapias celulares, além de aprimorar os protocolos existentes para reduzir os efeitos adversos do tratamento e aumentar a tolerância imunológica ao enxerto.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <www.saude.gov.br/sas>.

DE ARAÚJO GOMES, Maria Jacilene et al. Principais complicações pós-transplante hepático: uma revisão integrativa de literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 2, p. e29512240349-e29512240349, 2023.

DE SÁ, Raphael Colares; **DE SOUSA SOARES**, Camilo Reuber. Terapia imunossupressora no transplante de fígado: contribuição para a enfermagem. *Revista de Atenção à Saúde*, v. 14, n. 50, p. 111-125, 2016.

KUMAR, Vinay; **ABBAS**, Abul K.; **ASTER**, Jon C. **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023. E-book. pág.1295. ISBN 9788595159174.

MACIEL, Nicole Bianchin; **SCHWAMBACH**, Karin Hepp; **BLATT**, Carine Raquel. Transplante hepático: variação dos níveis sanguíneos de tacrolimo e desfechos de sobrevida, rejeição e óbito. *Arq. gastroenterol*, p. 370-376, 2021.

OLIVEIRA, Janete Teresinha Pires de. Avaliação da adesão ao tacrolimo em crianças submetidas ao transplante hepático ortotópico. 2017.

PECORA, Rafael Antonio Arruda. Associações dos anticorpos anti-HLA pré-formados e da compatibilidade HLA à rejeição celular aguda precoce no transplante hepático. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.