



Tipo do Documento:	PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL	PRT.UGCD.335 - PÁGINA 1 de 7	
Título do Documento:	IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	Emissão: 20/05/2025	Próxima revisão: 20/05/2027
		VERSÃO: 02	

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES	2
RECOMENDAÇÕES	2
Corticosteroides	3
Tacrolimus	3
Ciclosporina	3
Micofenolato	4
Azatioprina	4
Everolimus	5
Sirolimus	5
Brasiliximabe	6
CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO	6
MONITORAMENTO	6
CONFLITOS DE INTERESSE	6
REFERÊNCIAS	6
SIGLAS	7
HISTÓRICO DE REVISÃO	7

Tipo do Documento:	PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL	PRT.UGCD.335 - PÁGINA 2 de 7	
Título do Documento:	IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	Emissão: 20/05/2025	Próxima revisão: 20/05/2027
		VERSÃO: 02	

INTRODUÇÃO

O transplante hepático representa o tratamento primordial para pacientes que sofrem de doença hepática crônica em estágio terminal, particularmente na presença de cirrose avançada, onde a terapia medicamentosa convencional revela-se ineficaz. Além disso, é indicado em outras condições mesmo na ausência de cirrose, como carcinoma hepatocelular e hepatite fulminante, conforme estabelecido pela legislação vigente.

Desde a realização do primeiro transplante hepático na década de 1960, alguns aspectos relacionados ao transplante tiveram grandes avanços, o que permitiu que a técnica deixasse ser experimental para tornar-se uma opção terapêutica, com grande elevação da sobrevida pós transplante hepático. Os principais avanços foram observados nos seguintes campos: técnica cirúrgica, soluções de preservação, cuidados anestésicos e pós-operatórios e na imunossupressão. Esses avanços têm contribuído para a redução dos episódios de rejeição e para um maior índice de sobrevida tanto para o paciente quanto para o enxerto hepático. Contudo, é imperativo considerar os riscos associados à imunossupressão, como a susceptibilidade a infecções oportunistas e a possibilidade de ocorrência de toxicidades metabólicas, neurológicas e renais.

OBJETIVOS

Padronizar os medicamentos imunossupressores e suas indicações em pacientes submetidos ao transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HC-UFMG/Ebserh).

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes transplantados de fígado ou de fígado-rim no HC-UFMG/Ebserh.

ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

A avaliação do paciente transplantado de fígado e a definição da terapia imunossupressora compete à equipe médica do Transplante Hepático.

RECOMENDAÇÕES

A terapia imunossupressora padrão é dupla nos primeiros três meses, baseando-se em corticoide e inibidor de calcineurina (ICN), habitualmente o tacrolimus. Após esse período, o objetivo é manter a imunossupressão em monoterapia com ICN (também, habitualmente, o tacrolimus). Em situações específicas, podem ser necessárias terapias duplas de corticoide e ICN ou terapia tripla, com as duas drogas anteriores acrescidas de micofenolato (mofetil ou de sódio) ou azatioprina ou inibidores de mTOR (everolimus ou sirolimus).

Tipo do Documento:	PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL	PRT.UGCD.335 - PÁGINA 3 de 7	
Título do Documento:	IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	Emissão: 20/05/2025	Próxima revisão: 20/05/2027
		VERSÃO: 02	

A seguir, serão apresentadas as principais drogas utilizadas no esquema de imunossupressão pós-transplante hepático, suas doses e indicações.

Corticosteroides

- **Indicação:** corticoide deve ser usado em todos os pacientes transplantados de fígado ou de fígado-rim, nos três primeiros meses após o transplante. Além disso, pequenas doses de manutenção (entre 5 e 10mg) podem ser necessários em pacientes transplantados por hepatite autoimune.
- **Indução:** durante a fase anepática, o paciente deverá receber metilprednisolona na dose de 500mg, endovenoso.
- **Manutenção:** a prednisona é iniciada no primeiro dia pós-operatório (DPO), na dose de 0,3mg/kg/dia, mantendo até o 15º dia. Entre o 16º e o 30º dia, a dose preconizada de prednisona é de 0,2mg/kg/dia. A partir do 30º dia procede-se o desmame quinzenal de 5mg de prednisona, até completa retirada da droga.

Caso a via oral não possa ser utilizada, doses equivalentes de hidrocortisona devem ser utilizadas.

Tacrolimus

- **Indicação:** é a terapia imunossupressora padrão para os pacientes transplantados de fígado ou de fígado-rim. A dose é ajustada de acordo com nível sérico, que deve ser aferido após dois dias no ajuste da dose e, pelo menos, semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente entre o segundo e terceiro meses pós-transplante e posteriormente mensalmente até o sexto mês. Após esse período, a dosagem sérica deverá ser realizada a cada três a seis meses ou sempre que necessário, de acordo com julgamento clínico. A dose sempre é dividida em duas tomadas diárias (a cada 12 horas) e a dosagem sérica feita 1 hora antes da tomada matinal.
- **Dose:** 0,1 mg/kg/dia, iniciada no 1º DPO e ajustada conforme o nível sérico (vide tabela abaixo).

Período pós-transplante	Nível sérico alvo
Até a 6ª semana	7 a 10ng/ml
6ª semana ao 6º mês	6 a 8 ng/ml
Após o 6º mês	4 a 6 ng/ml

Ciclosporina

- **Indicação:** a ciclosporina deve ser usada em substituição ao tacrolimus, quando há intolerância ou contraindicação ao mesmo. A dose é ajustada de acordo com nível sérico, que deve ser aferido após dois dias no ajuste da dose e pelo menos semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente entre o segundo e terceiro meses pós-transplante e posteriormente mensalmente até o sexto mês. Após esse período, a dosagem sérica deverá ser realizada a cada três a seis meses ou sempre que necessário, de acordo com julgamento clínico. A medicação pode ser administrada por via

Tipo do Documento:	PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL	PRT.UGCD.335 - PÁGINA 4 de 7	
Título do Documento:	IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	Emissão: 20/05/2025	Próxima revisão: 20/05/2027
		VERSÃO: 02	

endovenosa ou via oral, sendo essa sempre dividida em duas tomadas diárias (a cada 12 horas) e a dosagem sérica feita 1 hora antes da tomada matinal.

- **Dose:** via oral 8mg/kg/dia, dividida em duas doses. Endovenoso: 5mg/kg/dia, em duas doses diárias. O ajuste da dose é feito de acordo com o nível sérico da medicação, conforme tabela abaixo:

Período pós-transplante	Nível sérico alvo
0 a 15 dias	200 a 250 ng/ml
16º ao 6º mês	150 a 200 ng/ml
Após o 6º mês	80 120 ng/ml

Micofenolato

- **Indicação:** o micofenolato deve ser usado em associação ao ICN para prevenir a disfunção renal ou evitar a piora da mesma quando já há queda do ritmo de filtração glomerular. Quando utilizado, o nível sérico do ICN deverá ser mantido no menor valor do intervalo alvo para o referido momento pós-transplante em que o paciente se encontra. Além disso, pode ser usado após um episódio de rejeição celular aguda, com objetivo de otimizar a imunossupressão. Nesses casos, a dose do ICN deve ser mantida no maior nível alvo para o período em que o paciente se encontra, lembrando-se de ponderar a função renal. O micofenolato mofetil pode induzir o surgimento de diarreia. Quando isso ocorrer, poderá ser tentada a mudança para o micofenolato de sódio, que é mais bem tolerado, com menos eventos adversos.
- **Dose:** micofenolato mofetil – dose inicial de 500mg de 12/12h, via oral, podendo ser ajustado até a dose de 1000mg de 12/12 horas, via oral.
micofenolato de sódio – dose inicial de 360 mg de 12/12h, via oral, podendo ser ajustado até a dose de 720mg de 12/12 horas, via oral.

Azatioprina

- **Indicação:** a azatioprina está indicada em pacientes com suspeita ou confirmação de recidiva da hepatite autoimune no enxerto hepático.
- **Dose:** deverá ser iniciada na dose de 50mg/dia, podendo chegar a 2mg/kg/dia. A medicação pode ser usada em tomada única ou dividida em duas doses diárias. Atentar para alteração de enzimas hepáticas (hepatotoxicidade), pancreáticas (toxicidade pancreática) e citopenias. Assim, a dosagem de enzimas hepáticas, pancreáticas e hemograma devem ser feitas após 15 dias do início da medicação e a cada 3 a 6 meses, ou sempre que houver suspeita de toxicidade induzida pela droga. Em caso de toxicidade hepática, pode ser reduzida a dose da azatioprina em 50% e associar o alopurinol na dose de 100mg, via oral, uma vez ao dia, atentando para mielotoxicidade. Em caso de leucopenia, a redução em 50% da dose da azatioprina deve ser realizada e avaliada com repetição do

Tipo do Documento:	PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL	PRT.UGCD.335 - PÁGINA 5 de 7	
Título do Documento:	IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	Emissão: 20/05/2025	Próxima revisão: 20/05/2027
		VERSÃO: 02	

hemograma em 30 dias se houve recuperação medular. Se não ocorrer, considerar suspensão da droga.

Everolimus

- **Indicação:** é recomendado para ser administrado em combinação com ICN com a finalidade de prevenir a disfunção renal ou de retardar a progressão desta em casos em que já ocorreu uma diminuição na taxa de filtração glomerular após o transplante hepático. Quando prescrito, o nível sérico do ICN deve ser mantido no limite inferior do intervalo alvo estabelecido para o estágio específico pós-transplante em que o paciente se encontra. Além disso, o everolimus pode ser empregado após um episódio de rejeição celular aguda com o intuito de otimizar a imunossupressão. Nesses cenários, a dose do ICN deve ser mantida no maior nível alvo adequado para o período pós-transplante em questão.
- Devido às suas propriedades antineoplásicas, o everolimus é considerado uma opção terapêutica viável para pacientes submetidos a transplante hepático por carcinoma hepatocelular. No entanto, é crucial observar que este medicamento deve ser iniciado somente após decorridas 4 semanas do transplante, devido ao potencial risco teórico de interferir na cicatrização e na incidência de trombose na artéria hepática.
- **Dose:** 1mg, via oral, 12/12 horas, podendo ser aumentada com objetivo de atingir o nível sérico desejado (3-8 ng/ml). Avaliar possibilidade de redução da dose do ICN.

Sirolimus

- **Indicação:** não costuma ser a escolha no transplante hepático, sendo opção quando o everolimus não puder ser utilizado (reações adversas, intolerância). Deve ser usado em associação ao ICN para prevenir a disfunção renal ou evitar a piora da mesma quando já há queda do ritmo de filtração glomerular. Quando utilizado, o nível sérico do ICN deverá ser mantido no menor valor do intervalo alvo para o referido momento pós-transplante em que o paciente se encontra. Também pode ser usado após um episódio de rejeição celular aguda, com objetivo de otimizar a imunossupressão. Nesses casos, a dose do ICN deve ser mantida no maior nível alvo para o período em que o paciente se encontra.
- Minimização da dose do ICN: uso oral, na dose de 2 mg uma vez ao dia em combinação com um ICN, com ou sem corticosteroides. Avaliar possibilidade de redução da dose de ICN em até 50% quando o sirolimus for iniciado. Ajuste a dose de sirolimus para manter as concentrações séricas entre 4 e 10 ng/ml.
- Uso sem ICN: uso oral, 2 a 4 mg uma vez ao dia, em combinação com micofenolato de sódio ou mofetil, com ou sem corticosteroides. Iniciar o sirolimus dentro de 24 horas após a última dose do ICN. Ajustar a dose para manter as concentrações séricas de sirolimus entre 5 e 10 ng/ml

Tipo do Documento:	PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL	PRT.UGCD.335 - PÁGINA 6 de 7	
Título do Documento:	IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	Emissão: 20/05/2025	Próxima revisão: 20/05/2027
		VERSÃO: 02	

Brasiliximabe

- **Indicação:** utilizado em pacientes com disfunção renal atual ou prévia, de acordo com julgamento clínico, especialmente naqueles pacientes com clearance de creatinina inferior a 30ml/min.
- **Indução:** 20 mg, endovenoso, na fase anepática, seguida de 20 mg, também endovenoso, no 4º DPO. Em caso de utilização do basiliximabe, o ICN deve ser iniciado somente após o 5º DPO.

CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO

Óbito pós-transplante.

MONITORAMENTO

Os pacientes devem ser avaliados quanto à imunossupressão em todas as consultas pós transplante por meio de avaliação clínica, exame físico e análise de exames laboratoriais que incluam perfil hepático e nível dos imunossupressores. A adesão ao tratamento imunossupressor e a avaliação do nível sérico da droga devem ser cuidadosamente checados em todo retorno.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. 2016.

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_ImunossupressaoTransplanteHepatico_CP_2016_v2.pdf

Rubín Suárez A, Bilbao Aguirre I, Fernández-Castroagudin J, Pons Minano, JA, Salcedo Plaza M, Varo Pérez E, et al. Recomendaciones de uso de everolimus en el trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol. 2017; 40:629-40.

Vierling, J. M., & Brandman, D. (2024). Liver transplantation in adults: Initial and maintenance immunosuppression. In R. S. Brown Jr. (Ed.), UpToDate.

Kadry Z, Stine JG, Dohi T, Jain A, Robyak KL, Kwon O, Hamilton CJ, Janicki P, Riley TR 3rd, Butt F, Krok K, Schreiber IR, Bezinover D, Ghahramani N, Campos S, Hollenbeak CS. Renal Protective Effect of Everolimus in Liver Transplantation: A Prospective Randomized Open-Label Trial. Transplant Direct. 2021 Jun 8;7(7):e709

Tipo do Documento:	PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL	PRT.UGCD.335 - PÁGINA 7 de 7	
Título do Documento:	IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	Emissão: 20/05/2025	Próxima revisão: 20/05/2027
		VERSÃO: 02	

SIGLAS

ICN Inibidores de calcineurina

DPO Dia pós-operatório

HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
02	15/05/2025	Revisão das principais medicações utilizadas na imunossupressão no pós-transplante hepático.

Elaboração/Revisão	Francisco Guilherme Cancela e Penna; Anderson Antônio de Faria - médicos gastroenterologistas do transplante hepático Laura Loth Marton Azzi - residente de gastroenterologia
Avaliação	Séphora Fonseca Franco - médica - Clínica Médica
Responsável Técnico	Francisco Guilherme Cancela e Penna - médico gastroenterologista
Aprovação	Vandack Alencar Nobre Júnior - gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico