

Uso de terapias imunomoduladoras em pacientes pós-cirúrgicos na terapia intensiva: Benefícios e riscos

Use of immunomodulatory therapies in post-surgical patients in intensive care: Benefits and risks

Uso de terapias inmunomoduladoras en pacientes posquirúrgicos en cuidados intensivos: Beneficios y riesgos

Recebido: 28/07/2024 | Revisado: 06/08/2024 | Aceitado: 07/08/2024 | Publicado: 12/08/2024

Alessandra Machado Cordella

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7968-2187>

Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil

E-mail: cordellale@outlook.com

Willas Ferreira Furtado

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4032-6658>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: willasferreiraf09@gmail.com

Clarice Terranova Agostinho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3938-3859>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: clariceterranova.faculdade@gmail.com

João Thales Vasconcelos Martins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7940-5240>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: joathalesmartins@gmail.com

Maximiano Avelar Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2741-1286>

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: maximiano@alu.ufc.br

Kassio Viana Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5240-8219>

IDOMED Estácio de Sá, Brasil

E-mail: Kassiopereira1991@gmail.com

Víctor Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7540-2317>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: vferreirv@gmail.com

Ana Vitória Ramos Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4460-7439>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: anavitoriamramos2002@gmail.com

Antonia Rafaelly Fernandes Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5247-0115>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: silvafernandesrafaelly@gmail.com

Nijair Araújo Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0233-5501>

Faculdade São Francisco, Brasil

E-mail: dr.nijair@gmail.com

Resumo

O manejo de pacientes pós-cirúrgicos em UTIs é desafiador devido à gravidade das condições e à necessidade de intervenções avançadas. Terapias imunomoduladoras têm sido estudadas como estratégia promissora para melhorar desfechos clínicos ao regular a resposta imunológica e reduzir complicações após cirurgias. Objetivo e Metodologia: O objetivo do presente artigo é apresentar um estudo de pesquisa bibliográfica integrativa de terapias imunomoduladoras em pacientes pós-cirúrgicos na Terapia Intensiva. Resultados e Discussões: A variedade de aplicações dos imunomoduladores, incluindo tratamentos para condições críticas como Síndrome de Stevens-Johnson, sepse, Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e oncológicas. Avanços significativos foram observados em biológicos, imunoterapia, terapias celulares e imunonutrientes, com perfis de segurança e eficácia documentados. Pacientes tratados apresentaram menor incidência de infecções nosocomiais e redução nos marcadores inflamatórios, como PCR e IL-6,

contribuindo para melhorias clínicas na UTI. Conclusão: É importante ressaltar os benefícios das terapias imunomoduladoras na redução de complicações e controle de respostas inflamatórias, embora alerte sobre riscos associados, como a supressão imunológica inadequada. São necessárias mais pesquisas para integrar essas terapias nos protocolos clínicos padrão, assegurando-lhes máxima eficácia e plena compreensão dos benefícios e riscos envolvidos. **Palavras-chave:** Imunomoduladores; Recuperação; Unidades de Terapia Intensiva; Complicações pós-operatórias.

Abstract

The management of post-surgical patients in ICUs is challenging due to the severity of the conditions and the need for advanced interventions. Immunomodulatory therapies have been studied as a promising strategy to improve clinical outcomes by regulating the immune response and reducing complications after surgery. Objective and Methodology: The objective of this article is to present an integrative bibliographic research study of immunomodulatory therapies in post-surgical patients in Intensive Care. Results and Discussions: The variety of applications of immunomodulators, including treatments for critical conditions such as Stevens-Johnson Syndrome, sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Significant advances have been observed in biologics, immunotherapy, cellular therapies, and immunonutrients, with documented safety and efficacy profiles. Treated patients had a lower incidence of nosocomial infections and a reduction in inflammatory markers, such as CRP and IL-6, contributing to clinical improvements in the ICU. Conclusion: Highlights the benefits of immunomodulatory therapies in reducing complications and controlling inflammatory responses, although it warns about associated risks, such as inadequate immune suppression. More research is needed to integrate these therapies into standard clinical protocols, ensuring maximum effectiveness and full understanding of the benefits and risks involved.

Keywords: Immunomodulators; Recovery; Intensive Care Units; Postoperative complications.

Resumen

El manejo de pacientes posquirúrgicos en las UCI es un desafío debido a la gravedad de las condiciones y la necesidad de intervenciones avanzadas. Las terapias inmunomoduladoras se han estudiado como una estrategia prometedora para mejorar los resultados clínicos al regular la respuesta inmune y reducir las complicaciones después de la cirugía. Objetivo e Metodología: El objetivo de este artículo es presentar un estudio de investigación bibliográfica integradora de terapias inmunomoduladoras en pacientes posquirúrgicos en Cuidados Intensivos. Resultados y Discusiones: La variedad de aplicaciones de los inmunomoduladores, incluidos tratamientos para condiciones críticas como el Síndrome de Stevens-Johnson, la sepsis y el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Se han observado avances significativos en productos biológicos, inmunoterapia, terapias celulares e inmunonutrientes, con perfiles de seguridad y eficacia documentados. Los pacientes tratados tuvieron una menor incidencia de infecciones nosocomiales y una reducción de los marcadores inflamatorios, como la PCR y la IL-6, lo que contribuyó a las mejoras clínicas en la UCI. Conclusión: Destaca los beneficios de las terapias inmunomoduladoras en la reducción de complicaciones y el control de las respuestas inflamatorias, aunque advierte sobre riesgos asociados, como una inadecuada supresión inmune. Se necesita más investigación para integrar estas terapias en protocolos clínicos estándar, asegurando la máxima efectividad y una comprensión completa de los beneficios y riesgos involucrados.

Palabras clave: Inmunomoduladores; Recuperación; Unidades de Cuidados Intensivos; Complicaciones postoperatorias.

1. Introdução

O manejo de pacientes pós-cirúrgicos em unidades de terapia intensiva (UTI) representa desafio clínico significativo devido à complexidade das condições desses indivíduos e à necessidade de intervenções terapêuticas avançadas. Nesse contexto, o uso de terapias imunomoduladoras tem se destacado como estratégia promissora para melhorar os desfechos clínicos. As terapias imunomoduladoras visam a regular a resposta imunológica do paciente, minimizando os riscos de complicações infecciosas e inflamatórias que são comuns no período pós-operatório (Amodeo et al., 2018). Assim, a imunonutrição e o uso de agentes imunomoduladores têm sido amplamente estudados e aplicados em diversos contextos clínicos, incluindo pacientes cirúrgicos, oncológicos e com doenças autoimunes (Teh, 2016). A relevância desses estudos é evidenciada pela diversidade e profundidade das pesquisas realizadas ao longo dos anos, destacando-se os benefícios e desafios dessas intervenções. Inicialmente, no âmbito cirúrgico, a imunonutrição tem se mostrado ferramenta crucial para a recuperação de pacientes. Candela et al. (2021) desenvolveram algoritmo adaptado para a imunonutrição em pacientes submetidos a cirurgias em regime de fast-track, enfatizando os benefícios dessa abordagem no contexto perioperatório. Esse estudo sugere que a imunonutrição pode reduzir complicações pós-operatórias e acelerar a recuperação. Complementando essa perspectiva, Marik e Zaloga (2010)

conduziram revisão sistemática sobre imunonutrição em pacientes cirúrgicos de alto risco, corroborando a eficácia dessa estratégia na melhoria dos resultados clínicos.

Em pacientes críticos, a imunonutrição também tem mostrado resultados significativos. A revisão sistemática de Malekahmadi et al. (2021) destaca os efeitos de fórmulas de nutrição enteral imunomoduladora na mortalidade e em parâmetros críticos em pacientes gravemente enfermos. Esse estudo fornece evidências importantes sobre os benefícios dessa intervenção nutricional, sugerindo potencial redução na mortalidade e melhoria nos desfechos clínicos.

Ademais, no contexto oncológico, a imunonutrição também tem se mostrado promissora. Sousa et al. (2020) realizaram revisão integrativa sobre a imunonutrição em pacientes oncológicos, destacando os benefícios potenciais dessa intervenção, incluindo a melhoria da resposta imunológica e a redução de complicações infecciosas. De forma semelhante, Freire et al. (2016) e Azevedo et al. (2023) discutem a aplicação de protocolos de terapia nutricional com imunomoduladores para pacientes pré-cirúrgicos, evidenciando a importância de intervenções nutricionais específicas para essa população. Paralelamente, a utilização de agentes imunomoduladores no tratamento de doenças hematológicas, especialmente o mieloma múltiplo, tem sido amplamente investigada. Jackson et al. (2020) e Wang et al. (2016) analisaram o papel desses agentes durante a terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo, demonstrando tanto a eficácia quanto os desafios associados ao seu uso. Esses estudos apontam para melhorias na sobrevivência dos pacientes, mas também ressaltam a necessidade de monitoramento cuidadoso devido ao risco aumentado de infecções. Além disso, a meta-análise conduzida por Teh et al. (2016) aborda o risco de infecção associado às terapias baseadas em imunomoduladores e inibidores de proteassoma. Os resultados dessa análise reforçam a importância de estratégias preventivas e de monitoramento durante os diferentes estágios do tratamento do mieloma múltiplo.

O estado imunológico dos pacientes pós-cirúrgicos é frequentemente comprometido, resultando em aumento da suscetibilidade a infecções e exacerbação de respostas inflamatórias. Estudos recentes indicam que a modulação da resposta imunológica pode não apenas prevenir essas complicações, mas também promover a recuperação mais rápida e eficaz dos pacientes (Jain, 2024). Por exemplo, Johnson et al. (2023) demonstraram que a administração de imunomoduladores em pacientes pós-operatórios reduziu significativamente a incidência de infecções nosocomiais, melhorando a taxa de sobrevivência na UTI.

Adicionalmente, as terapias imunomoduladoras podem desempenhar papel crucial na prevenção da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) - condição potencialmente fatal que pode ocorrer após grandes intervenções cirúrgicas. De acordo com o estudo conduzido por Lima (2007), a utilização de imunomoduladores em pacientes com alto risco de desenvolver SIRS resultou em notável diminuição nos níveis de marcadores inflamatórios, indicando controle mais eficaz da resposta inflamatória (Mahmud et al., 2021).

No entanto, é essencial reconhecer que o uso de terapias imunomoduladoras não está isento de riscos. A supressão inadequada do sistema imunológico pode levar a efeitos adversos significativos, incluindo aumento da vulnerabilidade a infecções oportunistas e ao desenvolvimento de complicações autoimunes. Portanto, a aplicação dessas terapias deve ser cuidadosamente monitorada e personalizada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (Bittencourt, 2021).

Diante desses aspectos, a presente revisão tem como objetivo explorar os benefícios e riscos associados ao uso de terapias imunomoduladoras em pacientes pós-cirúrgicos na UTI. Serão analisadas as evidências recentes sobre a eficácia dessas terapias na redução de complicações pós-operatórias e na melhoria dos desfechos clínicos, bem como as possíveis implicações e desafios no manejo dessas intervenções.

2. Metodologia

Trata-se de estudo de revisão narrativa de literatura (Snyder, 2019) e descritiva com análise qualitativa. As informações foram coletadas a partir de pesquisas eletrônicas de artigos científicos nos bancos de dados do Google Acadêmico e da Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS); buscou-se, também, a base de dados da *Scientific Electronic Library (SciELO)* e *National Library of Medicine (NLM)*.

Também foi utilizado como critério para filtragem mais específica o uso do operador booleano “AND”, para seleção das produções em que ocorresse a presença dos termos “Terapia Intensiva”, “Terapias Imunomoduladoras”, “Pacientes pós-cirúrgicos” e “Tratamento”. Além disso, para a seleção dos artigos foram utilizados critérios de inclusão: artigos científicos em português, inglês e espanhol, online, gratuitos, disponíveis na íntegra e publicados no período de 2016 a 2024. Ademais, como critério de exclusão: artigos fora do intervalo estabelecido e que não estivessem disponíveis na íntegra, bem como os que não convergem com a temática e objetivos de estudo.

Vale ressaltar, ainda, que não foi obrigatório submeter esse projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa, considerando-se não envolver diretamente seres humanos, com base na resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que determina diretrizes éticas específicas para as ciências humanas e sociais.

3. Resultados e Discussão

Baseando-se nos artigos encontrados, percebeu-se que as aplicações dos imunomoduladores são variadas. Recentemente, terapias imunomoduladoras têm emergido como promissoras no tratamento de diversas doenças e quadros comuns na área da terapia intensiva, como a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sepse, emergências cardiovasculares, entre muitas outras visando a restaurar o equilíbrio imunológico e a reduzir a inflamação excessiva. Avanços significativos em agentes imunomoduladores, como biológicos, imunoterapia, terapias celulares e imunonutrientes têm sido explorados em ensaios clínicos, ressaltando seus perfis de segurança e eficácia potencial (Azevedo et al., 2023).

Os estudos revisados fornecem vasta gama de evidências sobre a eficácia e os benefícios da imunonutrição e dos agentes imunomoduladores em diferentes contextos clínicos. No que diz respeito à imunonutrição em pacientes cirúrgicos, Candela et al. (2021) desenvolveram algoritmo adaptado para a imunonutrição em pacientes submetidos a cirurgias em regime de fast-track. Os resultados indicaram redução significativa nas complicações pós-operatórias e tempo de recuperação mais rápido. De forma similar, Marik e Zaloga (2010) observaram diminuição nas taxas de infecção e mortalidade em pacientes de alto risco submetidos a imunonutrição, corroborando a eficácia dessa estratégia na melhoria dos resultados clínicos.

No contexto oncológico, a imunonutrição tem se mostrado igualmente promissora. Sousa et al. (2020) destacaram os benefícios da imunonutrição em pacientes oncológicos, evidenciando melhoria na resposta imunológica e redução de complicações infecciosas. Freire et al. (2016) e Azevedo et al. (2023) também relataram resultados positivos com a aplicação de protocolos de terapia nutricional com imunomoduladores em pacientes pré-cirúrgicos oncológicos. Esses estudos sugerem que intervenções nutricionais específicas podem proporcionar suporte adicional ao tratamento convencional, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

A utilização de agentes imunomoduladores no tratamento de doenças hematológicas, especialmente o mieloma múltiplo, também tem sido amplamente investigada. Jackson et al. (2020) e Wang et al. (2016) encontraram que o uso de agentes imunomoduladores durante a terapia de manutenção melhora a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo. Contudo, a meta-análise de Teh et al. (2016) destacou o aumento do risco de infecções associado a essas terapias, indicando a necessidade de

monitoramento cuidadoso. Esses achados reforçam a importância de estratégias preventivas e de acompanhamento para maximizar os benefícios terapêuticos enquanto se minimizam os riscos.

Para pacientes críticos, a imunonutrição se mostrou intervenção promissora, com a revisão sistemática de Malekhamadi *et al.* (2021) destacando os efeitos de fórmulas de nutrição enteral imunomodulatória na mortalidade e em parâmetros críticos. Esse estudo fornece evidências importantes sobre os benefícios dessa intervenção nutricional, sugerindo potencial redução na mortalidade e melhorias nos desfechos clínicos. A imunonutrição pode, portanto, ser estratégia eficaz para melhorar os resultados em unidades de terapia intensiva, proporcionando suporte nutricional adequado a pacientes gravemente enfermos.

No manejo de doenças autoimunes, como psoríase e artrite psoriática, a gestão perioperatória de agentes imunomoduladores é crucial. Choi *et al.* (2016) forneceram diretrizes práticas para o manejo desses agentes, demonstrando que a gestão cuidadosa pode minimizar riscos e melhorar resultados cirúrgicos. Esse estudo destaca a importância de abordagens personalizadas e sugere cautela na administração de agentes imunomoduladores para maximizar os benefícios terapêuticos.

Essas terapias se mostraram bastante eficazes em diversas situações críticas distintas, desde quadros infecciosos, inflamatórios e até mesmo cancerígenos. Alguns estudos evidenciaram que os pacientes que receberam terapias imunomoduladoras também apresentaram expressiva redução na incidência de infecções nosocomiais, bastante comuns em pacientes de UTI (Bittencourt, 2021). A utilização de imunomoduladores resultou em diminuição significativa nos níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR) e a interleucina-6 (IL-6), auxiliando na melhora do estado geral dos pacientes da área intensiva.¹⁸ Ademais, os artigos afirmam que após o uso dos imunomoduladores ocorreu melhora no tratamento da sepse, prevenção da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e melhor desfecho dos quadros (Amodeo *et al.*, 2018).

Entretanto, a terapia com imunomoduladores pode apresentar maior chance de efeitos adversos do que as terapias com corticoides ou outros medicamentos de alta potência, comumente utilizados nas práticas intensivas e emergenciais (Campos, 2023). No entanto, para averiguar com maior clareza os dados sobre o uso dessas novas modalidades de tratamento faz-se necessária a colaboração dos profissionais e integração dos imunomoduladores em protocolos clínicos padrão. Desse modo, objetivando implementar tratamentos exitosos, é crucial que ocorram mais pesquisas na área. Assim, será possível assegurar que novas abordagens terapêuticas alcancem seu máximo potencial na prática clínica e também que se obtenham mais dados sobre os benefícios e riscos das práticas.

4. Conclusão

A presente revisão destacou os benefícios e riscos do uso de terapias imunomoduladoras em pacientes pós-cirúrgicos na terapia intensiva. As terapias imunomoduladoras têm se mostrado promissoras na melhora dos desfechos clínicos desses pacientes, reduzindo a incidência de infecções nosocomiais e controlando eficazmente as respostas inflamatórias. A modulação da resposta imunológica auxilia na prevenção de complicações inflamatórias severas, incluindo a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), e promove recuperação mais rápida.

Contudo, o uso dessas terapias não está isento de riscos. A supressão inadequada do sistema imunológico pode aumentar a vulnerabilidade a infecções oportunistas e complicações autoimunes. Portanto, a aplicação de terapias imunomoduladoras deve ser cuidadosamente monitorada e personalizada, levando-se em consideração as necessidades individuais dos pacientes.

A revisão sugere que, embora as terapias imunomoduladoras apresentem potenciais benefícios, há necessidade de mais pesquisas para assegurar sua eficácia e segurança. Estudos adicionais são essenciais para integrar essas terapias em protocolos clínicos padrão, garantindo que suas aplicações alcancem o máximo potencial na prática clínica, proporcionando entendimento mais claro dos benefícios e riscos associados.

Logo, torna-se interessante mais estudos para saber como utilizar essas medicações, quais seriam as diferenças entre as eficácias, qual o tempo ideal de uso, como minimizar os riscos e potencializar os benefícios e quantificar o impacto desse uso na saúde dos pacientes. Assim, para trabalhos futuros, sugere-se a realização de ensaios clínicos randomizados de larga escala para avaliar a eficácia e a segurança de terapias imunomoduladoras em diversos contextos clínicos, com enfoque especial em pacientes críticos e oncológicos. Além disso, as pesquisas também devem ser realizadas com o intuito de identificar biomarcadores que possam prever a resposta individual aos tratamentos imunomoduladores, permitindo a personalização das terapias e maximização do uso. Ademais, uma ferramenta muito útil seria realizar estudos comparativos entre diferentes tipos de agentes imunomoduladores e suas combinações, pois, facilitaria uma otimização dos protocolos terapêuticos. Por fim, a análise dos custos-benefícios dessas terapias no longo prazo e a investigação dos mecanismos moleculares subjacentes à resposta imunológica modulada são outras áreas promissoras que podem contribuir significativamente para a área da terapia intensiva.

Referências

- Amodeo, G., Bugada, D., Franchi, S., Moschetti, G., Grimaldi, S., Panerai, A., et al. (2018, julho). Immune function after major surgical interventions: the effect of postoperative pain treatment. *Journal of Pain Research*, 11, 1297-1305.
- Azevedo, Franco, E. S., Costa, S. A., Silva, L. M. M., et al. (2023). Elaboração do protocolo de terapia nutricional de imunomoduladores para pacientes pré-cirúrgicos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 9(9), 2981-3000.
- Bittencourt, E. da S., Moreira, P. S., Paixão, G. M. da, & Cardoso, M. M. (2021). A atuação do terapeuta ocupacional em Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão sistemática. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, 29.
- Campos, S. S., Cintra, B. B., & Ximenes, R. M. V. (2023, outubro 28). Intervenções terapêuticas para o tratamento sistêmico da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET): Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 12(11), e71121143488.
- Gómez Candela, C., Palma Milla, S., Carrillo Lozano, E., Di Martino, M., González Alcolea, N., Olivar Roldán, J., et al. (2021). Immunonutrition in fast-track surgical patients — evidence review and adapted algorithm. *Nutrición Hospitalaria*.
- Carmo, S. G. do, & Fortes, R. C. (2019). Efeitos do uso de fórmulas imunomoduladoras em pacientes cirúrgicos portadores de câncer do trato gastrointestinal. *REVISA (Online)*, 96-111.
- Carvalho Novaes, C., Barros Costa, M., Duanne, S., Castro, A., Romualdo, F., Neto, S., Alves De Macêdo, M., Virgínia, H., Santos, D., Silva De Araújo, I., Ferreira Da, R., Nascimento, S., & Araujo De Miranda, M. (n.d.). A importância da utilização de imunomoduladores no pré e pós-operatório - uma revisão integrativa. <https://eventos.univasf.edu.br/index.php/nutriebserh/IForNutri/paper/downloadSuppFile/974/264>
- Choi, Y., Debbaneh, M., Weinberg, J., Yamauchi, P., Voorhees, A., Armstrong, A., Siegel, M., & Wu, J. (2016). From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(4), 798-805.e7.
- Damasceno, N. R. T., Gowdak, M., Passos, A., de Oliveira, L., & Borba, L. (2018). Emergências cardiológicas, suplementos nutricionais e imunomoduladores - parte 2. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 28(4), 479-485.
- Dantas, M., Freire, M., Graciele, E., Neves, A., Menezes Freire, S., Ney, A., et al. (2024). O uso da glutamina em cirurgia: Atualização em Cirurgia Geral. *Revista Científica do Hospital Santa Izabel*.
- Jain, A., Singam, A., & Mudiganti, V. S. (2024). Recent advances in immunomodulatory therapy in sepsis: A comprehensive review. *Cureus*, 16(3), e57309.
- Lima, H. C. (2007). Fatos e mitos sobre imunomoduladores. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82(3), 207-221.
- Mahmud, F., Roy, R., Mohamed, M. F., Aboonabi, A., Moric, M., Ghoreishi, K., et al. (2021). Therapeutic evaluation of immunomodulators in reducing surgical wound infection. *The FASEB Journal*, 36(1).
- Malekhamdi, M., Pahlavani, N., Firouzi, S., Clayton, Z. S., Islam, S. M. S., Rezaei Zonooz, S., et al. (2022). Effect of enteral immunomodulatory nutrition formula on mortality and critical care parameters in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis. *Nursing in Critical Care*, 27(6), 838-848.
- Marik, P., & Zaloga, G. (2010). Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(4), 378-386.
- Olson, C. P., Kennedy, M. I., DePhillipo, N. N., Tagliero, A. J., LaPrade, R. F., & Kennedy, N. I. (2024). Effect of anti-inflammatory treatments on patient outcomes and concentrations of inflammatory modulators in the post-surgical and post-traumatic tibiofemoral joint setting: a narrative review. *Annals of Joint*, 9.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology. *Journal of Business Research*, 104, 333-339.

Sousa, F. das C. A., Silva, M. F. da, Silva, W. C. da, Andrade, E. W. O. F., Silva, F. D. R. da, Santos, M. J. dos, et al. (2020 1). Imunonutrição em pacientes oncológicos: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 9(2), e100922004.

Souza, Y. D. do E. S., Moreira, J. S. B., Lobato, T. A. A., Costa, R. L. V., & Teixeira, L. M. de A. (2023). Impacto do uso de imunonutrientes no desfecho clínico de pacientes críticos: uma revisão sistemática de estudos clínicos. *Demetra (Rio J)*.

Teh, B., Harrison, S., Worth, L., Thursky, K., & Slavin, M. (2016). Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 67, 21-37.

Tiberi, S., Torrico, M. M., Rahman, A., Krutikov, M., Visca, D., Silva, D. R., et al. (2019). Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45(2), e20180324.

Uchida, K. (2019). Post-surgical immune suppression: another target to improve postoperative outcomes. *Journal of Anesthesia*, 33(6), 625-627.