



## **CIRURGIA EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS: DESAFIOS E ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR INFECÇÕES E COMPLICAÇÕES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS**

Sávio Baldotto Covre<sup>1</sup>, Matheus Soave Mota<sup>2</sup>, Thalita Amaral Freires Supeleto<sup>3</sup>, Maryana Quirino Sperandio<sup>4</sup>, Mirelle Nascimento Santos<sup>5</sup>, Lucas Silva Durão<sup>6</sup>, Rakeli Strasmann Stange<sup>7</sup>, Rafael Sanches Dadalto<sup>8</sup>, Ana Paula Freitas Zocatelli de Moura<sup>9</sup>, Victor Soares de Andrade<sup>10</sup>, Ana Paula Godoy Corrêa<sup>11</sup>, Hugo Romais Lorencini<sup>12</sup>, Laura Belei Reali<sup>13</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2207-2217>  
Artigo recebido em 24 de Agosto e publicado em 14 de Outubro

### REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

#### **RESUMO**

O artigo revisa os principais desafios e estratégias envolvidos na cirurgia de pacientes transplantados imunossuprimidos, com foco na prevenção de infecções e complicações pós-operatórias. Foi conduzida uma revisão sistemática com base em estudos publicados nas bases de dados PubMed e LILACS nos últimos 10 anos, selecionando aqueles que abordam complicações cirúrgicas e manejo de imunossupressão em pacientes transplantados. Inicialmente, 160 estudos foram identificados, e após um processo de triagem rigoroso, 6 estudos foram incluídos na análise final. Os resultados mostram que os protocolos de imunossupressão, como o uso de inibidores de calcineurina, corticosteroides e inibidores de mTOR, são fundamentais para evitar a rejeição do enxerto, mas estão associados a complicações significativas, como nefrotoxicidade, síndromes metabólicas e aumento do risco de câncer de novo. Além disso, a falência do enxerto eleva o risco de infecções, sendo a sepse uma das principais causas de mortalidade. Estratégias emergentes, como o uso de células T reguladoras e perfusões ex-vivo, foram discutidas como alternativas promissoras para reduzir a imunossupressão e induzir a tolerância imunológica. Em pacientes transplantados com câncer, o uso de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) aumenta o risco de rejeição do enxerto, complicando ainda mais o manejo clínico. Conclui-se que o manejo de pacientes imunossuprimidos em cirurgias exige estratégias individualizadas que equilibrem a imunossupressão e a prevenção de complicações a longo prazo. O estudo sugere a necessidade de pesquisas adicionais para melhorar os desfechos cirúrgicos nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Imunossupressão, Complicações Cirúrgicas, Pacientes Transplantados.

## **SURGERY IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS: CHALLENGES AND STRATEGIES TO REDUCE INFECTIONS AND COMPLICATIONS IN TRANSPLANT PATIENTS**

### **ABSTRACT**

This article reviews the main challenges and strategies involved in surgery for immunosuppressed transplant patients, focusing on the prevention of infections and postoperative complications. A systematic review was conducted based on studies published in PubMed and LILACS databases over the last 10 years, selecting those that addressed surgical complications and immunosuppression management in transplant patients. Initially, 160 studies were identified, and after a rigorous screening process, 6 studies were included in the final analysis. The results show that immunosuppression protocols, such as calcineurin inhibitors, corticosteroids, and mTOR inhibitors, are essential to prevent graft rejection but are associated with significant complications, including nephrotoxicity, metabolic syndromes, and an increased risk of de novo cancers. Furthermore, graft failure raises the risk of infections, with sepsis being one of the leading causes of mortality. Emerging strategies, such as the use of regulatory T cells and ex-vivo perfusions, were discussed as promising alternatives to reduce immunosuppression and induce immune tolerance. In transplant patients with cancer, the use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) increases the risk of graft rejection, further complicating clinical management. The conclusion is that managing immunosuppressed patients in surgical settings requires individualized strategies that balance immunosuppression with long-term complication prevention. The study highlights the need for further research to improve surgical outcomes in these patients.

**Keywords:** Immunosuppression, Surgical Complications, Transplant Patients.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A imunossupressão, embora essencial para prevenir a infecção do enxerto, acarreta uma série de complicações, incluindo maior suscetibilidade a infecções, desenvolvimento de neoplasias de novo e problemas metabólicos e cardiovasculares. Essas complicações são agravadas no contexto cirúrgico, onde o equilíbrio entre manter a imunossupressão adequada e evitar complicações pós-operatórias, como infecção e falha do enxerto, se torna um desafio crítico. Assim, é fundamental explorar estratégias que minimizem esses riscos e promovam uma recuperação bem-sucedida dos pacientes, garantindo uma abordagem cirúrgica segura e eficaz (ADAMS; SANCHEZ-FUEYO; SAMUEL, 2015).

O uso contínuo de medicamentos imunossupressores, essenciais para prevenir a rejeição do enxerto, suprime o sistema imunológico, tornando esses pacientes mais vulneráveis a infecções graves e dificuldades na cicatrização. Além disso, complicações como inflamação crônica, resistência à eritropoetina e maior incidência de malignidades representam obstáculos importantes no manejo clínico. Diante desse cenário, é fundamental desenvolver estratégias que reduzam essas complicações, equilibrando a imunossupressão e adotando medidas preventivas eficazes para garantir melhores resultados cirúrgicos e aumentar a sobrevida dos pacientes transplantados (UCAR; DEMIR; SEVER, 2018).

O uso de imunossupressores, essencial para evitar a rejeição do órgão transplantado, torna esses pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento de cânceres e a complicações cirúrgicas, como infecções e falência do enxerto. Além disso, o tratamento com inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), que tem se mostrado promissor no tratamento de diversos tipos de câncer, apresenta riscos elevados de rejeição de enxertos nesses pacientes, conforme demonstrado em estudos recentes. Esses dados ressaltam a complexidade de manejar pacientes imunossuprimidos, exigindo uma abordagem cuidadosa que equilibre o controle da rejeição do enxerto e a eficácia do tratamento oncológico, visando minimizar as complicações cirúrgicas e otimizar a sobrevida (GARGAS; DURRBACH; ZAIDAN, 2020).



A importância desse estudo é baseada na alta vulnerabilidade desses pacientes às complicações pós-operatórias, especialmente infecções graves e dificuldades na cicatrização. Pacientes transplantados dependem de medicamentos imunossupressores para prevenir a rejeição do enxerto, o que, por outro lado, compromete suas defesas imunológicas, aumentando os riscos de infecções e neoplasias. As taxas de complicações pós-cirúrgicas nesses indivíduos são significativamente mais altas, e há uma necessidade urgente de estratégias eficazes para manejar esses riscos, minimizando a imunossupressão sem comprometer a viabilidade do enxerto. Diante da crescente demanda por transplantes e da ampliação do acesso a cirurgias em pacientes imunossuprimidos, compreender os principais desafios e implementar abordagens que reduzam essas complicações é essencial para garantir melhor qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. Portanto, este estudo visa contribuir para o desenvolvimento de práticas cirúrgicas mais seguras e eficazes nesse contexto de risco elevado.

## **METODOLOGIA**

Esta revisão sistemática foi conduzida com base em uma ampla busca nas bases de dados PubMed e LILACS, cobrindo estudos publicados nos últimos 10 anos, com o objetivo de identificar os avanços e as estratégias mais eficazes para reduzir infecções e complicações em cirurgias realizadas em pacientes transplantados imunossuprimidos. A adoção de abordagens cirúrgicas especializadas, como o ajuste da imunossupressão no período perioperatório e o uso de técnicas de vigilância rigorosa de infecções, tem mostrado resultados promissores, com a redução de complicações pós-operatórias e melhor recuperação dos pacientes em comparação aos métodos convencionais. No entanto, o estudo também identificou lacunas na literatura, particularmente em relação à variabilidade dos resultados clínicos e à falta de diretrizes padronizadas para o manejo imunossupressor durante a cirurgia. Recomenda-se que futuros estudos se concentrem em comparar mais detalhadamente as diferentes estratégias de imunossupressão, vigilância infecciosa e técnicas cirúrgicas em uma variedade de cenários clínicos e populacionais, visando explorar tanto os benefícios clínicos quanto os desafios associados a essas intervenções. A investigação contínua dessas abordagens poderá contribuir para melhorar os desfechos cirúrgicos e promover a adoção de práticas mais

seguras e eficazes no cuidado de pacientes imunossuprimidos submetidos a cirurgias.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O processo de seleção dos estudos para esta revisão sobre "Desafios e Estratégias para Reduzir Infecções e Complicações em Cirurgias de Pacientes Transplantados Imunossuprimidos" foi conduzido de maneira rigorosa e sistemática. Inicialmente, foram identificados cerca de 140 estudos relacionados ao tema. A seleção foi realizada em duas etapas: na primeira, foi conduzida uma triagem cuidadosa dos títulos e resumos, excluindo-se estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, como aqueles que não abordavam diretamente pacientes transplantados imunossuprimidos ou que não apresentavam dados clínicos robustos sobre infecções e complicações cirúrgicas. Em seguida, 20 estudos que passaram pela triagem inicial foram avaliados por meio de leitura completa. Destes, apenas 5 estudos foram selecionados para a análise final, por estarem mais alinhados com os objetivos da revisão, que se concentrava na avaliação das estratégias de prevenção de infecções, redução de complicações pós-operatórias e manejo eficaz da imunossupressão em pacientes transplantados.

Essa metodologia garantiu a inclusão de estudos altamente relevantes, permitindo uma análise detalhada sobre a eficácia das estratégias adotadas para melhorar os desfechos cirúrgicos em pacientes imunossuprimidos, contribuindo para o avanço das práticas cirúrgicas nesse contexto.

No estudo intitulado *From imunossupressão à tolerância* (Adams, Sanchez-Fueyo, Samuel, 2015), os autores revisaram as estratégias de imunossupressão utilizadas em transplantes de fígado, destacando a evolução dos protocolos, as complicações associadas e os desafios no manejo da infecção. O estudo evidencia que, embora o uso de inibidores de calcineurina, corticosteróides e inibidores de mTOR continue sendo o alívio da imunossupressão, essas terapias têm consequências significativas, como nefrotoxicidade, desenvolvimento de síndromes metabólicas e aumento do risco de câncer de novo. A coleta aguda, que ocorre em 10 a 40% dos casos, ainda representa um desafio importante, enquanto a coleta crônica, embora menos prevalente, pode levar à perda do exercício em cerca de 5% dos pacientes. Um dos pontos centrais discutidos no artigo é a busca pela indução da tolerância imunológica,

uma meta que ainda é extremamente alcançada. Apenas cerca de 20% dos pacientes conseguem descontinuar a imunossupressão com sucesso, geralmente em casos altamente selecionados. Estratégias emergentes para promover essa tolerância incluem o uso de infusões de células T reguladoras e a adoção de perfusões ex-vivo de órgãos transplantados, que têm como objetivo reduzir a imunogenicidade e, conseqüentemente, a necessidade de imunossupressão. Outro aspecto relevante discutido pelos autores são as complicações a longo prazo decorrentes da imunossupressão contínua. Pacientes imunossuprimidos estão expostos a um risco elevado de complicações metabólicas, como diabetes e hipertensão, além de maior incidência de doenças cardiovasculares e renais. Há também um risco acentuado de neoplasias de novo, especialmente cânceres de pele e do trato gastrointestinal, o que ressalta a necessidade de protocolos que minimizem esses efeitos adversos enquanto garantem a proteção do enxerto. Esse estudo reforça a importância de estratégias individualizadas de imunossupressão em pacientes transplantados e destaca que, embora avanços consideráveis tenham sido feitos, o manejo imunossupressor ainda apresenta desafios importantes, especialmente no que diz respeito à redução das complicações a longo prazo e ao desenvolvimento de novas terapias capazes de substituir os protocolos atuais.

No artigo "Transplant Patients with Failing Renal Allografts", publicado no *Experimental and Clinical Transplantation*, os resultados apresentam diversas implicações para a gestão de pacientes transplantados imunossuprimidos, particularmente em relação aos desafios de infecções e complicações. Um dos principais achados é que, após a falência de um enxerto renal, o risco de infecções torna-se uma das principais causas de mortalidade. A taxa de mortalidade associada à sepse aumenta significativamente após a falência do enxerto, atingindo 16,8%, em comparação com 14% durante o período de espera para um transplante e 12,7% durante a fase de funcionamento do enxerto. Esse dado destaca a vulnerabilidade dos pacientes imunossuprimidos a infecções graves, especialmente durante o retorno à diálise, um período que exige vigilância rigorosa e estratégias efetivas para prevenção de infecções hospitalares e relacionadas à diálise. Outro ponto relevante é o estado inflamatório crônico que pode ocorrer em pacientes com enxertos falhados, o que agrava complicações como desnutrição, resistência à eritropoetina e problemas



cardiovasculares. Este estado inflamatório pode ser exacerbado pela presença contínua do enxerto falhado no corpo do paciente, sugerindo que a nefrectomia (remoção do enxerto) pode ser uma estratégia eficaz para reduzir a inflamação e melhorar os parâmetros clínicos. De fato, o artigo relata que pacientes que passaram por nefrectomia apresentaram uma melhora significativa nos marcadores inflamatórios e no estado nutricional, além de uma redução na resistência à eritropoetina. Portanto, a nefrectomia pode ser uma intervenção benéfica em pacientes que apresentam sintomas de inflamação associados ao enxerto falhado, embora não deva ser realizada rotineiramente, sendo indicada apenas em casos específicos. A questão do manejo da imunossupressão após a falência do enxerto também é abordada de maneira detalhada. A continuidade da imunossupressão pode aumentar o risco de infecções e malignidades, enquanto a descontinuação abrupta pode resultar em inflamação aguda e perda da função residual do enxerto. O artigo sugere que a abordagem ideal envolve a retirada gradual dos medicamentos imunossupressores, começando pelos antiproliferativos, seguidos pelos inibidores de calcineurina, e, por fim, os esteroides. Essa estratégia visa minimizar os riscos associados tanto à continuação quanto à interrupção abrupta da imunossupressão, embora não haja um consenso claro na literatura sobre o momento ideal para interromper esses medicamentos. Além disso, a nefrectomia do enxerto falhado é apontada como uma estratégia que pode melhorar a sobrevida dos pacientes. O artigo apresenta dados que indicam que a nefrectomia está associada a uma redução de 32% na mortalidade em pacientes com falência de enxerto, além de aumentar significativamente a probabilidade de um retransplante. Contudo, os riscos associados a essa cirurgia, como complicações pós-operatórias e maior carga inflamatória no curto prazo, precisam ser cuidadosamente considerados. A decisão pela nefrectomia deve ser tomada de forma individualizada, levando em conta os sintomas inflamatórios e as condições clínicas do paciente.

O artigo "Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review", publicado no *American Journal of Transplantation*, aborda os desafios e riscos envolvidos no uso de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) em pacientes transplantados com câncer. Os resultados mostram que a rejeição do enxerto ocorreu em 39,8% dos pacientes, sendo que 71% dos casos de rejeição evoluíram para falência do órgão. A rejeição apareceu, em média,





5,6 semanas após o início do tratamento, sendo mais comum em receptores de fígado comparados a receptores de rim. Embora a resposta ao tratamento antitumoral tenha sido positiva em 27,7% dos casos, a taxa de mortalidade global foi alta, com 57,8% dos pacientes falecendo, principalmente devido à progressão do câncer, com uma sobrevida mediana de 36 semanas. Além disso, o uso de imunossupressores além de corticosteroides foi associado a um menor risco de rejeição do enxerto, mas também pode reduzir a eficácia antitumoral dos ICIs. Esses dados ressaltam a complexidade de equilibrar a imunossupressão necessária para evitar a rejeição do enxerto com a eficácia do tratamento oncológico nesses pacientes, tornando o manejo clínico desafiador e demandando estratégias individualizadas.

Com base no estudo "Perspectivas epidemiológicas sobre populações imunossuprimidas e a imunovigilância e imunocontenção do câncer", os resultados demonstram que pacientes imunossuprimidos, como os transplantados, têm um risco aumentado de desenvolver diversos tipos de câncer, principalmente aqueles relacionados a vírus, como o sarcoma de Kaposi e linfomas associados ao vírus Epstein-Barr. Além disso, a imunossupressão prolongada nesses pacientes compromete a capacidade do sistema imunológico de controlar o desenvolvimento e a progressão de tumores, resultando em uma mortalidade específica por câncer mais elevada do que em populações não imunossuprimidas. A disfunção imunológica afeta tanto a vigilância imunológica, responsável pela eliminação de células pré-malignas, quanto a imunocontenção, que visa impedir a progressão de cânceres já estabelecidos. Esses dados sugerem que o manejo de pacientes imunossuprimidos requer uma atenção especial ao equilíbrio entre a supressão imune necessária para evitar a rejeição de enxertos e a preservação da capacidade do organismo de combater tumores, especialmente em situações cirúrgicas e terapêuticas de alto risco.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nos resultados apresentados pelos diversos estudos revisados, é evidente que o manejo de pacientes transplantados imunossuprimidos envolve desafios significativos, especialmente no que se refere à prevenção de infecções, ao controle de complicações e ao equilíbrio da imunossupressão. Embora os protocolos de imunossupressão, como o uso de inibidores de calcineurina, corticosteroides e





inibidores de mTOR, sejam essenciais para a proteção do enxerto, eles trazem riscos consideráveis, como nefrotoxicidade, desenvolvimento de síndromes metabólicas e aumento do risco de câncer de novo.

Adicionalmente, a rejeição do enxerto continua sendo uma complicação crítica, ocorrendo em uma parcela significativa dos pacientes. Estratégias emergentes, como o uso de células T reguladoras e perfusões ex-vivo, têm demonstrado potencial para reduzir a imunogenicidade dos órgãos transplantados e promover a tolerância imunológica, mas ainda há muito a ser feito para que essas abordagens se tornem amplamente aplicáveis. No caso de falência do enxerto, o risco de infecções graves aumenta significativamente, o que reforça a necessidade de vigilância rigorosa e intervenções personalizadas, como a nefrectomia em casos específicos. Além disso, o uso de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) em pacientes transplantados com câncer apresenta um dilema clínico, pois a rejeição do enxerto e a progressão tumoral são riscos concorrentes que dificultam o manejo terapêutico.

Por fim, a incidência elevada de cânceres relacionados a vírus em pacientes imunossuprimidos, como o sarcoma de Kaposi e os linfomas associados ao Epstein-Barr, sublinha a importância de estratégias que preservem a função imunológica do paciente sem comprometer a segurança do enxerto. Em suma, apesar dos avanços recentes, o manejo de pacientes transplantados imunossuprimidos continua a apresentar desafios substanciais, exigindo a adoção de protocolos individualizados que equilibrem a imunossupressão e a prevenção de complicações a longo prazo.



## REFERÊNCIAS

Adams, David H et al. "From immunosuppression to tolerance." *Journal of hepatology* vol. 62,1 Suppl (2015): S170-85. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.042.

d'Izarny-Gargas, Thibaut et al. "Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review." *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* vol. 20,9 (2020): 2457-2465. doi:10.1111/ajt.15811

Engels, Eric A. "Epidemiologic perspectives on immunosuppressed populations and the immunosurveillance and immunocontainment of cancer." *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* vol. 19,12 (2019): 3223-3232. doi:10.1111/ajt.15495.

Juneja, Tanya et al. "Utilization of Treg Cells in Solid Organ Transplantation." *Frontiers in immunology* vol. 13 746889. 4 Feb. 2022, doi:10.3389/fimmu.2022.746889.

Ucar, Ali Riza et al. "Transplant Patients With Failing Renal Allografts." *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* vol. 16 Suppl 1,Suppl 1 (2018): 4-8. doi:10.6002/ect.TOND-TDTD2017.L26.