

Efeitos da suplementação probiótica em pacientes adultos criticamente enfermos: revisão sistemática

Effects of probiotic supplementation in critically sick adult patients: systematic review

DOI: 10.37111/braspenj.2023.38.1.12

Danielle Nogueira Melo¹
Anna Carolina Coimbra de Souza Coelho²

RESUMO

Introdução: Objetivos: Identificar os efeitos da suplementação de probióticos em pacientes criticamente enfermos, analisando desfechos como menor ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), mortalidade, tempo de internação, infecções, constipação intestinal e diarreia. **Método:** A revisão sistemática foi realizada a partir da elaboração de protocolo registrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com busca nas principais bases de dados. Foram incluídos estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados controlados que compreendem o período de 2016 a 2021. **Resultados:** Ao total, 72 estudos foram selecionados e, após exclusão de duplicatas e critérios de elegibilidade, 8 artigos compuseram esta revisão. Entre os estudos, 4 avaliaram como desfecho primário a ocorrência de PAV, porém com limitações e com resultados pouco relevantes para prática. Os desfechos como sobrevida em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), mortalidade (em dias), incidência de outras infecções, diarreia associada à *Clostridium difficile* e a antibioticoterapia foram analisados, e apenas uma pesquisa realizou análise de microbiota intestinal e ocorrência de constipação. Quanto à suplementação, as cepas probióticas utilizadas foram distintas, além de doses e vias de administração diferentes. De todos os artigos avaliados, nenhum foi capaz de garantir os benefícios da suplementação nessa população, com resultados limitados, mas promissores, na redução de ocorrência de PAV, diarreia, constipação e redução de bactérias gram-negativas multirresistentes. **Conclusão:** Os resultados encontrados demonstram que permanecem inconclusivos os efeitos da suplementação probiótica em pacientes criticamente enfermos; e, até o momento, não existem achados suficientes que respaldem a definição de um protocolo de probioticoterapia na terapia intensiva.

ABSTRACT

Introduction: Objectives: To identify the effects of probiotic supplementation in critically ill patients, analyzing outcomes such as lower occurrence of ventilator-associated pneumonia (VAP), mortality, length of stay, infections, constipation and diarrhea. **Methods:** The systematic review was performed based on the elaboration of a protocol registered in the *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) with a search in the main databases. Prospective studies and randomized controlled clinical trials covering the period from 2016 to 2021 were included. **Results:** In total, 72 studies were selected and, after exclusion of duplicates and eligibility criteria, 8 articles composed this review. Among the studies, 4 evaluated the occurrence of VAP as the primary outcome, but with limitations and results that are not relevant to practice. Outcomes such as survival in the Intensive Care Unit (ICU), mortality (in days), incidence of other infections, diarrhea associated with *Clostridium difficile* and antibiotic therapy were analyzed, and only one study performed an analysis of intestinal microbiota and occurrence of constipation. As for supplementation, the probiotic strains used were different, in addition to different doses and routes of administration. Of all the articles evaluated, none was able to guarantee the benefits of supplementation in this population, with limited but promising results in reducing the occurrence of VAP, diarrhea, constipation and reduction of multidrug-resistant gram-negative bacteria. **Conclusion:** The results found demonstrate that the effects of probiotic supplementation in critically ill patients remain inconclusive; and to date, there are not enough findings to support the definition of a probiotic therapy protocol in intensive care.

Unitermos:

Probióticos. Terapia nutricional. Terapia Intensiva. Estado terminal. Microbiota intestinal.

Keywords:

Probiotics. Nutrition therapy. Critical care. Critically ill. Gut microbiota.

Endereço para correspondência:

Danielle Nogueira Melo
Rua Benedito Queiroz, 407 – Alphaville 2 – Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil – CEP 28024040
E-mail: daniellenmelo@gmail.com

Submissão

27 de novembro de 2022

Aceito para publicação

23 de março de 2023

1. Nutricionista Clínica do Hospital Geral Unimed Campos. Mestre em Nutrição Clínica e pós-graduada em terapia nutricional pela Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ. Docente do Programa de Pós-Graduação de Terapia Nutricional do paciente adulto do Instituto de Nutrição Josué de Castro - UFRJ, Rio de Janeiro Brasil.
2. Nutricionista docente da graduação do Instituto de Nutrição/ Departamento de Nutrição Aplicada da Universidade Estadual do Rio de Janeiro-UERJ. Mestre em Bioquímica Nutricional pela Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ. Especialista em Gastroenterologia. Rio de Janeiro, Brasil.

INTRODUÇÃO

O paciente criticamente enfermo possui maior suscetibilidade a infecções nosocomiais, principalmente pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e sepse. Isso causa alta taxa de mortalidade nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), e aumenta a chance de diarreia associada à *Clostridium difficile*^{1,2}. Acredita-se que, no doente crítico, aconteça uma diminuição de microrganismos comensais e aumento excessivo de bactérias potencialmente patogênicas, alterando o microbioma intestinal^{3,4}.

O microbioma intestinal desempenha funções essenciais, como a modulação do sistema imunológico, a síntese de substratos no metabolismo energético e a melhora dos mecanismos neuroendócrinos. Porém, quando adoecido, o microbioma é possivelmente alterado, levando ao desenvolvimento de um patobioma, com maior abundância e diversidade de bactérias patogênicas e comprometimento da microbiota comensal^{5,6}.

O patobioma na doença crítica pode se desenvolver devido ao ambiente patológico geral, sendo este capaz de modificar o microbioma (principalmente o intestinal) poucas horas após a admissão em UTI. Isso é exacerbado por algumas intervenções, como o uso de antibióticos, inibidores de bomba de prótons e opioides. Esta condição ocasiona uma resposta inflamatória desregulada e alterações nas mucosas, levando a um maior risco de falência múltipla dos órgãos e alta mortalidade^{7,8}.

Diante da necessidade de prevenir o desequilíbrio do microbioma e reduzir o risco de infecções, PAV, sepse e alterações intestinais em pacientes criticamente enfermos, terapias alternativas são necessárias, sendo a probiótico-terapia uma possibilidade. Os mecanismos pelos quais a suplementação com probióticos em pacientes de UTI pode ser benéfica são diversos. Os probióticos promovem a modificação da microbiota intestinal pela indução de peptídeos antimicrobianos, liberação de fatores antimicrobianos, supressão da proliferação de células imunes, estimulação de muco e imunoglobulinas IgA, inibição de citocinas proinflamatórias. Eles também têm efeitos de proteção da barreira intestinal, prevenindo o aumento de permeabilidade intestinal e, conseqüentemente, o *leaky gut* (síndrome do intestino permeável)^{6,8}.

Mas sabe-se que a eficácia dos probióticos depende da sua capacidade de sobreviver à passagem pelo estômago e duodeno. Eles devem chegar ao lúmen intestinal em quantidades suficientes para colonização. Isso permite que renovem os enterócitos com aumento da simbiose e diversidade das bactérias comensais. Dessa forma, o efeito dos probióticos é uma resposta individual que depende da dosagem, da cepa utilizada e do tempo de uso⁹.

Portanto, é essencial investigar os efeitos benéficos da suplementação de probióticos em pacientes criticamente enfermos. É necessário analisar como os probióticos podem

resultar em menor incidência de PAV, mortalidade, tempo de internação, ocorrência de infecções e complicações do trato gastrointestinal (TGI).

MÉTODO

A revisão sistemática foi realizada a partir da elaboração de protocolo registrado na PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews; Anexo A) sob o número CRD42022285477, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>. Os artigos incluídos foram avaliados criticamente usando os 27 itens da lista de verificação e o diagrama de fluxo de 3 fases para revisões sistemáticas e meta-análises PRISMA¹⁰.

A estratégia PICO (Participantes, Intervenções, Comparações, Resultados) foi usada para pesquisar artigos e responder à pergunta de pesquisa: “A suplementação probiótica influencia a microbiota intestinal do paciente criticamente enfermo e pode impactar em prevenção de eventos adversos da terapia intensiva?”. De acordo com a estratégia PICO, o P inclui: influência da suplementação probiótica na melhora de efeitos adversos de pacientes adultos criticamente enfermos internados em unidade de terapia intensiva; o I inclui: alteração na microbiota intestinal do paciente criticamente enfermo e benefícios da suplementação probiótica em eventos adversos da terapia intensiva; o C inclui: paciente criticamente enfermo sem suplementação probiótica e o O inclui: mortalidade em dias, tempo de internação em terapia intensiva, tempo em ventilação mecânica, PAV, diarreia, constipação intestinal e maior risco de infecções.

As consultas foram realizadas, no período de dezembro de 2021, nas bases de dados: MEDLINE (PubMed), EMBASE, SCOPUS, Science Direct, Elsevier, Web of Science e Cochrane Library, específica para estudos em humanos. As palavras-chaves usadas em cada pesquisa de banco de dados seguiram o vocabulário controlado de descritores de assuntos (a partir da MeSH/Medline e DeCS/BVS). Foi realizada busca manual nas referências dos artigos encontrados. Para a estratégia de busca, foram usados os operadores booleanos “OR” e “AND”. Os termos utilizados na busca se referiam à probióticos, microbiota, pacientes adultos criticamente enfermos e terapia intensiva. Os termos para pesquisa foram traduzidos de acordo com as variáveis do estudo utilizando termos como: “critically ill adult patient”, “probiotics”, “gut Microbiota”.

Os protocolos de busca foram elaborados e representados da seguinte maneira: no PubMed (“Probiotics in critically ill adult patient”[title/abstract] or “gut microbiota” or intestinal microbiota) AND (intensive care); no SCOPUS [TITLE-ABS-KEY (probiotics OU “probiotic” OU “probiótico”)] AND [TITLE-ABS-KEY (probióticos OU microbiota intestinal AND criticamente enfermos OU “terapia intensiva”)]; e no BVS (probióticos ou probiotic OR gut microbiota) e (terapia intensiva ou criticamente enfermos).

Anexo A – Protocolo PROSPERO



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

2. Participants: nationality, age, gender and other relevant sociodemographic factors, geographic location , underlying pathologies , reason for admission to the intensive care unit;
3. Assessment of the composition of the intestinal microbiota
5. Result: association of probiotic supplementation with improvement in adverse effects
6. Main results.

Risk of bias (quality) assessment

Study quality will be assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool criteria.

Strategy for data synthesis

Included articles will be critically evaluated by 2 researchers at different times using the 27 checklist items and the four-phase flow diagram for systematic reviews and PRISMA-P 2015 meta-analyses (Liberati et al., 2009)

Analysis of subgroups or subsets

Characteristics of the gut microbiota profile of critically ill adult patients.

Contact details for further information

Danielle Nogueira Melo
daniellenmelo@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Rio de Janeiro/Institute of Nutrition Josue de Castro (INJC)
<https://ufrj.br/>

Review team members and their organisational affiliations

Miss Danielle Nogueira Melo. Federal University of Rio de Janeiro/Institute of Nutrition Josue de Castro (INJC)
Miss Anna Carolina Coimbra De Souza Coelho. Federal University of Rio de Janeiro/Institute of Nutrition Josue de Castro (INJC)

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

24 October 2021

Anticipated completion date

24 January 2022

Funding sources/sponsors

Continuação Anexo A – Protocolo PROSPERO

The pathobioma in critical illness can develop due to the general pathological environment, which is capable of modifying the microbiome, especially the intestinal one, in just a few hours after admission to the ICU, exacerbated by interventions such as the use of antibiotics, proton pump inhibitors and opioids .

Given the need to prevent microbiome imbalance, reducing the risk of infections, sepsis and intestinal changes in critically ill patients, alternative therapies are needed, with the use of probiotics being a studied possibility. The mechanisms by which supplementation with probiotics in ICU patients can be beneficial are diverse, and the modification of intestinal microbial flora by induction of antimicrobial peptides, in addition to protective effects on the intestinal barrier, preventing increased intestinal permeability and consequently leaky gut.

Therefore, it is essential to investigate the beneficial effects of probiotic supplementation in skeptically ill patients, analyzing outcomes such as lower incidence of VAP, reduced mortality and length of stay, lower occurrence of infections and complications of the gastrointestinal tract (intestinal constipation and diarrhea), which is the purpose of this review.

Participants/population

Critically ill adult patients admitted to an intensive care unit.

Intervention(s), exposure(s)

Probiotic supplementation in critically ill adult patients.

Intestinal microbiota assessment in critically ill adult patients.

Comparator(s)/control

Critically ill adult patients without probiotic supplementation.

Main outcome(s)

Lower mortality in days

Shorter time on mechanical ventilation

occurrence of diarrhea

Occurrence of intestinal constipation

Occurrence of ventilator-associated pneumonia

Occurrence of infections during admission to the Intensive Care Unit

Additional outcome(s)

Changes in the microbiota of patients supplemented with probiotics, when this information is available under study.

Data extraction (selection and coding)

Data extraction (selection and encoding)

1. Study design and sample size;

Continuação Anexo A – Protocolo PROSPERO



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

2. Participants: nationality, age, gender and other relevant sociodemographic factors, geographic location , underlying pathologies , reason for admission to the intensive care unit;
3. Assessment of the composition of the intestinal microbiota
5. Result: association of probiotic supplementation with improvement in adverse effects
6. Main results.

Risk of bias (quality) assessment

Study quality will be assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool criteria.

Strategy for data synthesis

Included articles will be critically evaluated by 2 researchers at different times using the 27 checklist items and the four-phase flow diagram for systematic reviews and PRISMA-P 2015 meta-analyses (Liberati et al., 2009)

Analysis of subgroups or subsets

Characteristics of the gut microbiota profile of critically ill adult patients.

Contact details for further information

Danielle Nogueira Melo
daniellenmelo@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Rio de Janeiro/Institute of Nutrition Josue de Castro (INJC)
<https://ufrj.br/>

Review team members and their organisational affiliations

Miss Danielle Nogueira Melo. Federal University of Rio de Janeiro/Institute of Nutrition Josue de Castro (INJC)
Miss Anna Carolina Coimbra De Souza Coelho. Federal University of Rio de Janeiro/Institute of Nutrition Josue de Castro (INJC)

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

24 October 2021

Anticipated completion date

24 January 2022

Funding sources/sponsors

Continuação Anexo A – Protocolo PROSPERO

NIHR | National Institute
for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

There is no funding for this research.

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review [1 change]

Review Completed not published

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Adult; Dietary Supplements; Humans; Probiotics

Date of registration in PROSPERO

15 January 2022

Date of first submission

16 December 2021

Stage of review at time of this submission [1 change]

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Revision note

Continuação Anexo A – Protocolo PROSPERO

NIHR | National Institute
for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

In total, 72 studies were selected and after exclusion of duplicates and eligibility criteria, 8 articles composed this review. Among the studies, 4 evaluated the occurrence of VAP as the primary outcome, but with limitations and results that are not relevant to practice. Outcomes such as survival in the Intensive Care Unit (ICU), mortality (in days), incidence of other infections, diarrhea associated with *Clostridium difficile* and antibiotic therapy were analyzed, and only one study performed an analysis of intestinal microbiota and occurrence of constipation. As for supplementation, the probiotic strains used were different, in addition to different doses and routes of administration. Of all the articles evaluated, none was able to guarantee the benefits of supplementation in this population, with limited but promising results in reducing the occurrence of VAP, diarrhea, constipation and reduction of multidrug-resistant gram-negative bacteria. In total, 72 studies were selected and after exclusion of duplicates and eligibility criteria, 8 articles composed this review. Among the studies, 4 evaluated the occurrence of VAP as the primary outcome, but with limitations and results that are not relevant to practice. Outcomes such as survival in the Intensive Care Unit (ICU), mortality (in days), incidence of other infections, diarrhea associated with *Clostridium difficile* and antibiotic therapy were analyzed, and only one study performed an analysis of intestinal microbiota and occurrence of constipation. As for supplementation, the probiotic strains used were different, in addition to different doses and routes of administration. Of all the articles evaluated, none was able to guarantee the benefits of supplementation in this population, with limited but promising results in reducing the occurrence of VAP, diarrhea, constipation and reduction of multidrug-resistant gram-negative bacteria.

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

15 January 2022

15 January 2022

27 November 2022

Foram incluídos estudos dentro do período de 2016 a 2021. Os estudos deveriam ser caso-controle, transversais, prospectivos ou randomizados controlados, com apenas dados de base utilizados. Os estudos considerados elegíveis foram aqueles que avaliaram em pacientes da terapia intensiva e o uso de probióticos, resultando na melhora dos desfechos: PAV, diarreia, constipação, mortalidade, tempo de internação em UTI e outras infecções. Foram excluídos os estudos com crianças, simbióticos e situações que não apresentavam dados da suplementação.

A natureza desta pesquisa foi exploratória. Na extração e tabulação dos dados, foram usadas fichas elaboradas pelos autores contendo informações dos estudos (Anexo B), como suas características, população, intervenção/controle e desfechos principais.

A qualidade dos estudos foi avaliada usando os critérios da Ferramenta Cochrane Risk of Bias¹¹, e o gerenciamento das referências bibliográficas feito por meio do *software* online EndNoteWeb.

RESULTADOS

A estratégia de busca sistemática nas bases de dados resultou em 1012 artigos. Por meio da pesquisa de citação a partir das referências foram identificados outros 3. Após remoção de artigos inelegíveis e duplicados, 72 títulos e resumos de artigos foram avaliados. Excluíram-se 40 artigos pela população do estudo não ser paciente crítico e 6 por ausência de registro completo. Após avaliação mais detalhada por meio de ficha clínica, 14 artigos foram excluídos por serem estudos de período inferior ao considerável elegível, 4 artigos por serem meta-análises, 1 artigo por trabalhar com crianças e 1 artigo por utilizar suplementação apenas de simbióticos. Ao final, 8 artigos foram incluídos na revisão sistemática, conforme fluxograma de seleção de estudos da PRISMA¹⁰ (Figura 1).

Todos os estudos encontrados eram ensaios clínicos randomizados. A avaliação da qualidade metodológica pelo risco de viés demonstrou que o resultado, de modo geral, foi

Continuação Anexo B – Ficha clínica revisão sistemática

FICHA CLÍNICA REVISÃO SISTEMÁTICA

AUTOR(S):	ANO:	PAÍS:
NOME DO REVISOR:		
DUPLA CHECAGEM: <input type="checkbox"/>		
Dados gerais do Estudo		
Título:		
N amostral:		
População avaliada:		
Idade Média:		
Sexo: F() M()		
Desenho do estudo:		
Dados da intervenção		
Probiótico/cepa:		
Via de administração: Enteral () Oral ()		
Controle:		
Tempo de Suplementação:		
Intercorrências durante o estudo:		
Critérios de inclusão		
() Teste de referência apropriado		
() Descrição adequada da amostra		
() Cegamento		
() Incorporação de viés		
() Somente estudo prospectivo		
() Outros aspectos metodológicos:		
Desfechos avaliados:		
() Pneumonia associada a ventilação:		
() Constipação intestinal:		
() Diarreia		
() sepse		
() infecções		
() Mortalidade		
() Tempo de Internação		
() Outros:		

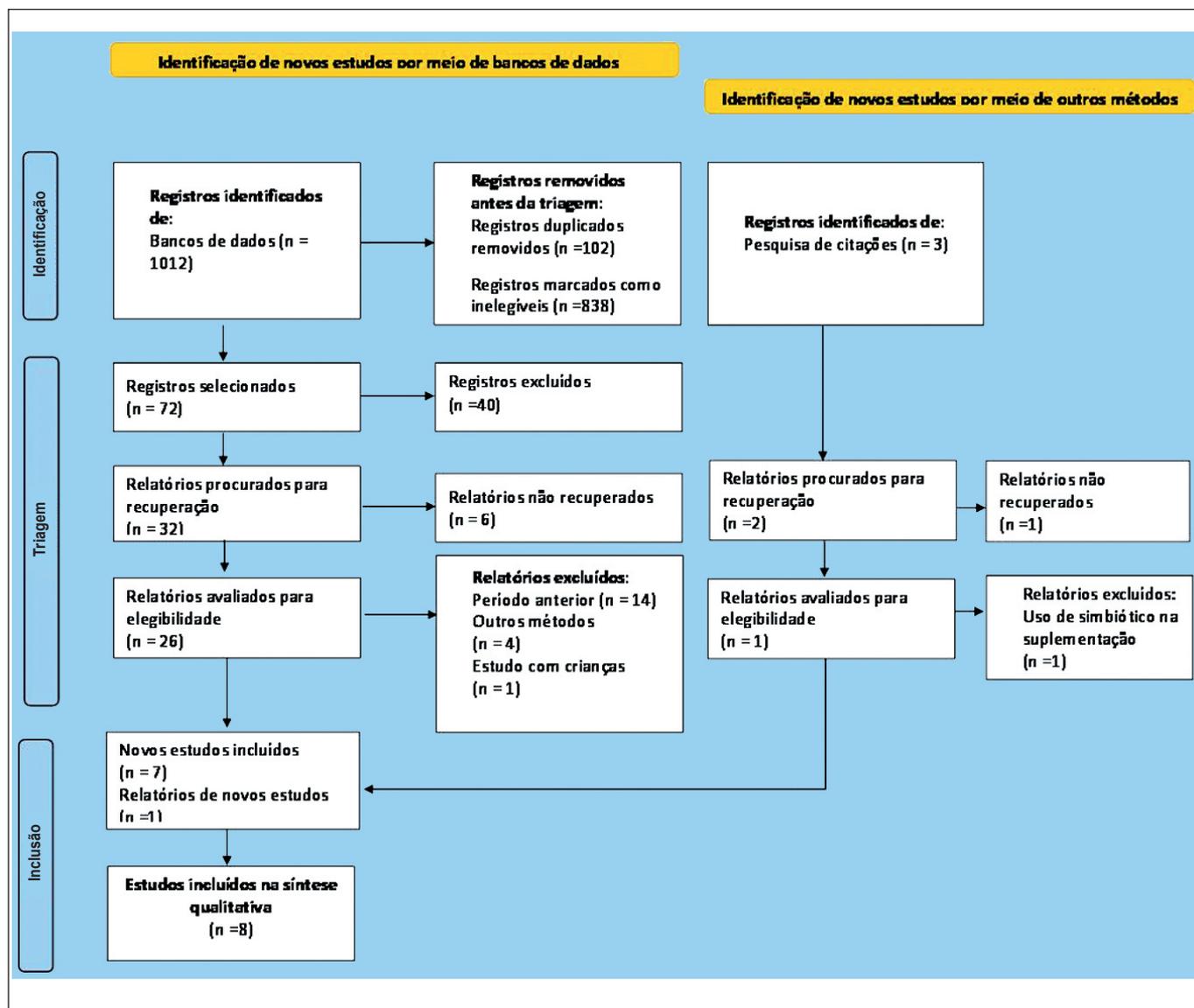


Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos

um baixo risco de viés, entre 50 a 75% para todos os itens avaliados (Figuras 2 e 3). Porém, 2 artigos não informaram detalhes sobre a randomização e alocação dos grupos, e 1 artigo não apresenta cegamento ou informações sobre como a alocação entre os grupos placebo e intervenção foi realizada. Este foi um ponto limitante da pesquisa e preocupante na análise de qualidade.

O número de estudos publicados após a última meta-análise sobre o tema ainda é pequeno¹². Um deles é multicêntrico, com n amostral superior aos outros avaliados até o momento. Os países dos estudos diferiram, sendo o Canadá com maior número. Apenas dois artigos analisados descreveram a dieta/fórmula enteral usada durante a pesquisa^{9,13}. A Tabela 1 descreve as características gerais de cada estudo.

A maioria dos trabalhos apresentados avaliou como desfecho PAV, com número amostral reduzido. Dois dos

estudos incluídos foram feitos no formato piloto^{8,13}, e apenas um grande estudo, o de Johnstone et al.¹⁴, se destaca. Na suplementação, as espécies probióticas foram distintas, além de estirpes, doses e vias de administração diferente. Outros desfechos prevalentes nas pesquisas foram: sobrevivência em UTI, mortalidade em dias, incidência de outras infecções, diarreia associada à *Clostridium difficile* e a antibiótico. Apenas um estudo realizou análise de microbiota intestinal dos pacientes em UTI antes e após uso de probiótico; e um estudo realizou a análise de colonização de microrganismos patogênicos no estômago e orofaringe.

Outro ponto considerado crítico na avaliação dos resultados é a heterogeneidade entre a faixa etária da população estudada. Embora inicialmente descrito como adultos, alguns artigos apresentavam a média de idade correspondente à população idosa. Além disso, o perfil entre os pacientes era bastante distinto.

Estudo	Domínios de risco de viés					
	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Zeng et al., 2016	+	+	-	+	+	+
Cook et al., 2016	+	+	+	+	+	+
Mahmoodpoor et al., 2018	+	+	+	+	+	+
Alberda et al., 2018	?	-	X	+	+	-
Klarin et al., 2018	+	+	-	+	+	+
Wang et al., 2020	?	-	-	+	+	X
Litton et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Johnstone et al 2021	+	+	+	+	+	+

Domínios:
D1: Viés vindo do processo de aleatorização.
D2: Viés por causa de divergências da intervenção planejada.
D3: Viés por causa de dados de observações faltantes.
D4: Viés na mensuração da observação.
D5: Viés na seleção do resultado reportado.

Julgamento
X Alto
- Alguns problemas
+ Baixo
? Sem informação

Figura 2 - Resumo do risco de viés por estudo.

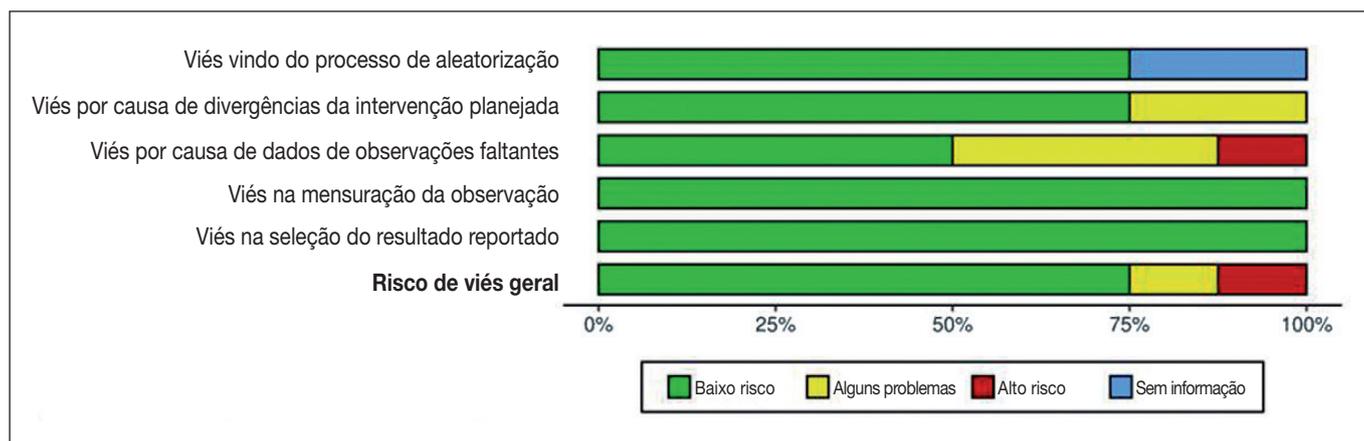


Figura 3 - Resumo percentual do risco de viés de todos os estudos incluídos.

Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

Entre os 8 estudos selecionados, 5 estudos avaliaram os desfechos primários ou secundários relacionados à incidência de PAV^{9,13,15,16,18}. Apenas Mahmoodpoor et al.⁹ encontraram diferença significativa entre o grupo probiótico e controle ($p < 0,05$). Porém, ressalta-se que Zeng et al.¹⁵ identificaram uma ocorrência menor de PAV no grupo com intervenção (40,7% contra 53% do grupo controle). Os demais não encontraram diferença entre os grupos.

Diarreia e Constipação Intestinal

Apenas o artigo de Alberda et al.¹³ avaliou a ocorrência de diarreia associada a antibiótico (DAA) e a *Clostridium difficile* e foi o único estudo a utilizar o probiótico na forma de

bebida láctea como suplementação. No estudo, garantiram a administração do probiótico dentro das 48h de início de antibioticoterapia. Os resultados encontrados não demonstraram significância estatística, mas o grupo probiótico apresentou ocorrência de DAA inferior (12,5% contra 31,3% do grupo controle). Também encontraram um menor tempo com diarreia (31,3% contra 50,1% do grupo controle).

Nesse mesmo artigo, observa-se a descrição de laxante entre a população avaliada, porém a ocorrência de obstipação intestinal entre os grupos não é descrita. O único artigo que avaliou a ocorrência de constipação foi o de Wang et al.¹⁷. Os autores encontraram uma diferença significativa ($p < 0,05$), demonstrando um efeito positivo da suplementação com probiótico.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.

Nº	Estudo/ Ano	País	População/ n	Delineamento	Média da Idade (anos)	Indicação de Suplementação no estudo	Cepa de Probiótico /Dose	Via de administração	Tempo de suplementação	Grupo Controle	Dieta/ Fórmula
1	Cook et al ⁸ ; 2016	Canadá/ USA	Pacientes de UTI com idade ≥18 anos em VM ≥72 horas n= 150	Ensaio clínico prospectivo, randomizado duplo cego controlado. Estudo Piloto – PROSPECT	60 (Média total)	Segurança e viabilidade de probióticos para estudo de prevenção de PAV e outras infecções nosocomiais	Culturelle® (1 × 10 ¹⁰ UFC de <i>L. rhamnosus</i> GG 1 cápsula 2 vezes/dia	CNG ou duodenal Administrada suspensa em água	Até alta ou óbito	Celulose Micro-cristalina (Cápsula idêntica ao grupo probiótico)	ND
2	Mahmood-poor et al ⁹ ; 2019	Irã	Pacientes Adultos criticamente enfermos em VM > 48 h n=100	Ensaio clínico prospectivo, randomizado duplo cego controlado	GP=59,1 GC=57,5	Eficácia e segurança da administração de um composto probiótico na diminuição da incidência de PAV	Lactocare®; Zist-Takhmir, Teerã, Irã (1010 UFC - composto por: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>acidophilus</i> , <i>rhamnosus</i> , <i>bulgaricus</i>); <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>longum</i> , e <i>Streptococcus thermophilus</i>) 1 cápsula de 12 em 12h	CNG Administrados separadamente da dieta por gavagem	14 dias	Amido de Milho Estéril (Cápsulas idênticas ao grupo probiótico)	Fórmula Enteral Padrão 1.0kcal/ml
3	Alberda et al ¹³ ; 2018	Canadá	Pacientes adultos de UTI n=32	Ensaio Clínico randomizado controlado Estudo Piloto	GP=59,9 GC=57,5	Segurança e a viabilidade de bebida contendo probióticos em pacientes de UTI; associando a ocorrência de Diarreia associada a antibiótico e infecção por <i>Clostridium difficile</i>	Danactive® (Danone, Boucherville, QC, Canadá) – 93 ml bebida probiótica de iogurte contendo 10 bilhões de UFC de <i>Lactobacillus casei</i> sp. <i>Paracasei</i> CNCM I-1518 (formalmente DN-114 001) 2 vezes/dia	CNG ou duodenal e via oral	48 horas após o início de antibiótico e após término por mais 7 dias Média de 10 dias	Sem placebo Apenas dieta conforme protocolo Ade-quação Nutricional	Fórmula Enteral conforme protocolo da UTI Ade-quação Nutricional monitorada por nutricionista
4	Johnstone et al ¹⁵ ; 2021	Canadá/ EUA/ Arábia Saudita	Pacientes de UTI com idade ≥18 anos em VM ≥72 horas n=2650	Ensaio clínico prospectivo, randomizado duplo cego. Estudo PROSPECT	GP=60,1 GC=59,6	Redução da PAV e outros desfechos clínicos	1 × 10 ¹⁰ UFC de <i>L. rhamnosus</i> GG (i-Health Inc®)	ND	60 dias completos, concluídos mesmo após alta	Celulose Micro-cristalina (Cápsulas idênticas ao grupo probiótico)	ND

Continuação Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.

Nº	Estudo/ Ano	País	População/ n	Delineamento	Média da Idade (anos)	Indicação de Suple- mentação no estudo	Cepa de Probiótico /Dose	Via de adminis- tração	Tempo de suple- mentação	Grupo Controle	Dieta/ Fórmula
5	Zeng et al ¹⁵ ; 2016	China	Pacientes Adultos criticamente enfermos em VM > 48 h n = 250	Ensaio clínico multicêntrico prospectivo, randomizado e controlado	GP=50,2 GC=54,6	Redução da incidência de PAV, reduzindo a colonização de microrganismos potencialmente patogênicos no estômago e na orofaringe	Cápsula Medilac-S China® (<i>Bacillus subtilis</i> e <i>Enterococcus faecalis</i> ativos na concentração de 4,5 × 10 ⁹ UFC /0,25g e 0,5 × 10 ⁹ UFC /0,25g, respectivamente) Três vezes/dia + Estratégias preventivas para PAV	CNG Cápsulas abertas e o conteúdo diluído em 50-80 ml de água estéril, administrada em bolus via CNG	14 dias no máximo	Sem placebo + Estratégias preventivas para PAV*	ND
6	Klarin et al ¹⁶ ; 2018	Suécia	Pacientes Adultos criticamente enfermos em VM > 24 h n=137	Ensaio Clínico randomizado controlado	GP=66 GC=65,5	Redução de microrganismos patogênicos em orofaringe comparando eficácia de probiótico e clorexidina na higiene bucal	Limpeza de cavidade oral com dois cotonetes e gaze (um para cada lado) umedecidos em 10 ml de solução contendo um total de 1010 UFC de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299 (Lp299 DSM 6595)	Limpeza de cavidade oral	21 dias	Limpeza de cavidade oral com swab umedecido com solução de 1 mg/ml de Clorexidina	ND
7	Wang et al ¹⁷ ; 2021	China	Pacientes admitidos em UTI com idade > 18 anos n=61	Ensaio Clínico randomizado controlado cego	GP=81 GC=81	Melhora da barreira intestinal, atenuando inflamação; Efeito de imunomodulação para melhora de resultados clínicos	MIYA-BM® (Miyari-sanPharmaceutical Co., Ltd., Tóquio, Japão) Composição: 106UFC <i>Clostridium butyricum</i> 1 comprimido 3 vezes/dia	CNG ou orogástrica ou duodenal (Comprimido dissolvido em 50-100 mL de água estéril e administrado por sonda) Via oral	15 dias	Comprimido placebo	ND
8	Litton et al ¹⁸ ; 2021	Austrália	Pacientes adultos com > de 48h de admissão em UTI n=218	Ensaio Clínico randomizado duplo cego controlado	GP=62,1 GC=62,6	Redução de infecções nosocomiais e sobrevida	2 × 1010 UFC de <i>L. plantarum</i> 299 (Lp299 DSM 6595) por cápsula 1 vez/dia	ND	60 dias completos, concluídos mesmo após alta	Cápsula placebo	ND

PAV=Pneumonia associada à ventilação mecânica; VM= Ventilação mecânica; GC= Grupo controle; GP= Grupo probiótico; UFC= Unidade Formadora de Colônia; UTI= Unidade de terapia intensiva; CNG= Cateter nasogástrico; ND= não descrito.

Mortalidade e Tempo de Internação em UTI

Ao todo, 7 artigos avaliaram como efeito secundário a mortalidade e o tempo de internação em UTI, mas nenhum apresentou diferença entre os grupos. Mahmoodpor et al.⁹ descreveram um menor tempo de internação no grupo probiótico.

Infecções Nosocomiais

Entre os 4 artigos^{14-15,18} que avaliaram como desfecho primário a redução da ocorrência de infecções hospitalares, nenhum encontrou diferença entre os grupos.

Outros Desfechos Avaliados

Os outros desfechos avaliados pelos estudos foram tempo de duração da ventilação mecânica (VM); incidência de colonização de microrganismos em orofaringe, traqueia e estômago; segurança e viabilidade da suplementação probiótica em pacientes de UTI em VM e avaliação de microbiota intestinal.

O trabalho de Cook et al.⁸ foi o piloto do estudo PROSPECT, e avaliou a segurança da suplementação de probióticos em paciente de UTI, além de teste de viabilidade e comprovação de presença de quantidade desejada de probiótico nas cápsulas. Os resultados demonstraram a segurança e viabilidade de suplementação com *L. rhamnosus* GG, sendo satisfatório para prosseguimento do estudo maior, concluído por Johnstone et al.¹⁴.

Todos os outros 7 artigos relataram a segurança da suplementação com probióticos em pacientes de UTI. Porém, Cook et al.⁸ e Johnstone et al.¹⁴ descreveram eventos adversos relacionados à intervenção. Foi descrito no estudo principal que, na avaliação microbiológica, 15 pacientes do grupo probiótico apresentaram o crescimento de lactobacillus, sendo 12 destes a cepa usada na suplementação (*L. rhamnosus* GG). Apesar dos achados, nenhuma ocorrência grave foi descrita. Os autores não conseguiram confirmar se houve uma contaminação da amostra, ou se houve translocação bacteriana em pacientes suscetíveis.

Dois artigos^{9,16} avaliaram a ocorrência de microrganismos potencialmente patogênicos em secreções de orofaringe, traqueia e estômago. Ambos os estudos não encontram diferença significativa, mas Mahmoodpor et al.⁹ observaram uma menor colonização de bactérias multirresistentes em secreção coletada de orofaringe e estômago no grupo probiótico.

O estudo de Wang et al.¹⁷ foi o único estudo a realizar a análise de microbiota intestinal antes e após suplementação de probiótico em paciente de UTI em VM. As amostras fecais foram coletadas e avaliadas por PCR em tempo real, no D1 e D15 após intervenção. Apesar de não ter sido encontrada diferença significativa em tempo de permanência hospitalar, mortalidade ou dias em UTI, a ocorrência de constipação no grupo probiótico foi menor. Quando a microbiota foi avaliada no 15º dia, foi identificado uma menor quantidade

de bactérias patogênicas no grupo intervenção. Os grupos de bactérias com maior diminuição foram *Escherichia coli* e *Enterococcus*.

Outro aspecto interessante encontrado nesse estudo foi a diminuição significativa de lipopolissacarídeos (LPS) no grupo probiótico, quando comparado ao controle. Os autores especulam que a suplementação possa impedir a invasão de LPS em pacientes críticos. Porém, não foram identificadas diferenças na microbiota de maneira geral, assim como melhora em barreira intestinal¹⁷.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática buscou atualizar os resultados do efeito da suplementação com probiótico em pacientes criticamente enfermos, inserindo novos artigos e avaliando outros desfechos clínicos não citados em revisões anteriores. Porém, os estudos não apresentam homogeneidade entre a população, além de terem alta diversidade de cepas probióticas, doses e modo de administração entre as análises. Embora uma tendência na redução de ocorrência de PAV e efeitos em alterações de trato gastrointestinal tenha sido evidenciada, ela não sustenta fortemente o uso rotineiro de probióticos na terapia intensiva.

Após extensa estratégia de busca, apenas 8 artigos foram incluídos, o que denota que, nos últimos anos, publicações investigando esse tema não foram muito comuns. Observou-se que, no Brasil, não existe ensaio clínico randomizado que avalie a suplementação de probiótico em pacientes de UTI. Além disso, alguns estudos encontrados apresentavam metodologia preocupante, com ausência de cegamento adequado e descrição de placebo controlado. E devido à diversidade de cepas probióticas usadas nos estudos, a análise estatística comparativa entre eles ficou prejudicada, inviabilizando uma recomendação sólida de determinado probiótico para cada condição clínica e/ou momento ideal. Vale ressaltar que comparada às últimas revisões sistemáticas com esse objetivo, poucos estudos foram conduzidos após esse período.

Nas metanálises e revisões sistemáticas anteriores^{12,19-22}, os achados corroboram com o encontrado nessa revisão. A suplementação probiótica parece ter benefícios, com efeitos na redução de ocorrência de PAV e infecções nosocomiais, como diarreia associada à *Clostridium difficile*. Ainda não existe uma recomendação forte para uso rotineiro dos probióticos visando à redução de mortalidade ou à melhora em outros desfechos clínicos.

Tanto a Diretriz Brasileira de Terapia Nutricional no Paciente Grave (DITEN)²³ quanto a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN)²⁴ e *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN)²⁵ sinalizam uma recomendação fraca para suplementação de probióticos em pacientes criticamente enfermos. São necessários mais estudos, principalmente avaliando os riscos de translocação bacteriana em populações de alto risco, como imunodeprimidos.

Alguns dos estudos avaliaram a ocorrência de DAA ou de *Clostridium difficile*, porém poucos são aqueles que analisaram a ocorrência de constipação intestinal, sendo esse um sintoma recorrente em UTI, como ressalta a metanálise de Hay et al.²⁶. Entre os artigos analisados, o de Wang et al.¹⁷ foi o único a avaliar os efeitos sobre o quadro de constipação intestinal e, após 15 dias de suplementação, encontrou relevância estatística, com melhora nos pacientes do grupo probiótico ($p < 0.05$). Isso demonstra a possibilidade de benefício em um desfecho pouco avaliado até o momento.

Durante o curso da doença crítica, estudos descrevem o desenvolvimento de um patobioma, com alterações significativas em microbiota, principalmente intestinal, poucas horas após admissão em UTI. Estas são exacerbadas pelas intervenções necessárias ao cuidado do paciente, como uso de antibioticoterapia, procinéticos, inibidores de bomba de prótons^{3,4,6}. Os mecanismos do efeito de probiótico ainda não estão completamente elucidados, mas se acredita na melhora de microbiota intestinal, melhora da aderência às células epiteliais, atenuação da resposta inflamatória e melhora da resposta imunológica, assim como redução de permeabilidade intestinal e menor risco de translocação bacteriana, evitando endotoxemia⁶.

O patobioma da doença crítica repercute em maiores riscos de infecção, com aumento de colonização de microrganismos patogênicos e ruptura de barreira intestinal em pacientes de UTI⁵. Um resultado que evidencia uma possibilidade de benefício de probiótico nessa população foi descrito por Mahmoodpoor et al.⁹, onde os autores encontraram uma menor colonização de bactérias multirresistentes em secreção coletada de orofaringe e estômago no grupo probiótico. Além disso, no estudo de Klarin et al.¹⁶ observou-se o efeito na higiene oral com solução contendo *Lactobacillus plantarum* 299.

O estudo de Wang et al.¹⁷ é o único desta revisão que analisou a microbiota intestinal dos pacientes, antes e após suplementação probiótica, demonstrando uma redução na quantidade de *Escherichia coli* e *Enterococcus* spp., bactérias patogênicas causadoras de infecções nosocomiais, além de diminuição sérica de LPS, componente das membranas de bactérias gram-negativas. Essa é considerada uma endotoxina, correlacionada com a endotoxemia, devido sua capacidade de ligar-se ao *toll-like receptor* (TLR-4) presente na membrana plasmática de diferentes tipos celulares, desencadeando uma resposta inflamatória alterada^{4,5,27}.

No estudo de Ravi et al.²⁸, ao avaliarem a microbiota de 24 pacientes em UTI, encontraram alterações importantes. Havia ausência de diversidade bacteriana e um domínio de bactérias patogênicas, sendo *Enterococcus faecium* mais abundante. Ao avaliar o efeito de antibioticoterapia, o meropenem foi associado à perda da diversidade da microbiota intestinal nessa população. Semelhante ao encontrado por Agudelo-Ochoa et al.⁶, que identificaram uma maior abundância de espécies patogênicas, como *Enterococcus* spp., ainda mais relevante em pacientes sépticos. Esses achados

corroboram a possibilidade de efeito interessante, como descrito em Wang et al.¹⁷, que justifique uma finalidade de uso de suplementação probiótica, mas ainda um campo aberto para necessidade de novas pesquisas.

No entanto, outros fatores interferem na microbiota. A genética e o ambiente, essencialmente a dieta, são grandes influenciadores. Quando ocorre a suspensão da intervenção, os efeitos não são sustentados e a microbiota retoma sua assinatura original^{17,27}. Todavia, mesmo com essa ressalva sobre a importância do ambiente, os autores dos artigos selecionados não consideraram a dieta como provável viés dos resultados encontrados durante o estudo. As duas únicas pesquisas que relataram a fórmula/dieta administrada e o aporte nutricional alcançado foram de Mahmoodpoor et al.⁹ e Alberda et al.¹³. Este último foi mais detalhado, analisando a homogeneidade entre os grupos e descrevendo especificamente o acompanhamento nutricional ao longo do projeto.

Alberda et al.¹³ realizaram um estudo piloto com número amostral reduzido, que se destacou pela preocupação com o suporte nutricional e pela forma de apresentação da suplementação probiótica, usando bebida láctea enriquecida com *Lactobacillus casei* sp. *paracasei* CNCM I-1518, tanto em pacientes via oral como em cateter nasoenteral. Os resultados encontrados não foram significativos, porém vale citar que o número de pacientes com DAA foi percentualmente menor no grupo probiótico (12,5% contra 31% no grupo controle), e, paralelamente, o número de dias com diarreia também foi menor na população com suplementação.

Logo, o suporte nutricional é essencial em pacientes críticos. De forma geral, as diretrizes são grandes norteadoras da prática clínica²³⁻²⁵. Mesmo existindo grande publicidade e ampla possibilidade de uso de probiótico em diferentes cenários e condições clínicas, as recomendações quanto a sua suplementação na terapia nutricional ainda não são claras. Faltam evidências que sustentem a implantação de protocolos para uso dos probióticos rotineiramente em UTI. Até o momento, não é possível determinar qual probiótico, dose, cepa específica e forma de entrega podem ser recomendadas para população criticamente enferma.

CONCLUSÃO

Os resultados dessa revisão demonstram que permanecem inconclusivos os efeitos da suplementação probiótica em pacientes criticamente enfermos, pois ainda é impossível determinar uma dose, via e tempo de administração e cepa específica para uso rotineiro na terapia intensiva. Mais estudos são necessários, e eles devem ser bem delineados, com qualidade metodológica e correta análise estatística, permitindo assegurar a eficácia da suplementação probiótica em desfechos clínicos de pacientes graves, visando à padronização de suplementação na terapia nutricional.

Os achados permitem inferir que os probióticos avaliados até o presente momento apresentam segurança de uso em pacientes de UTI. Porém, há a necessidade de investigação

da possibilidade de translocação bacteriana entre imuno-deprimidos ou com suscetibilidade imunológica. A suplementação pode ser interessante em outros desfechos não avaliados amplamente pelos estudos, como a ocorrência de constipação intestinal e as mudanças em patobioma da doença crítica.

REFERÊNCIAS

- Banupriya B, Biswal N, Srinivasaraghavan R, Narayanan P, Mandal J. Probiotic prophylaxis to prevent ventilator associated pneumonia (VAP) in children on mechanical ventilation: an open-label randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):677-85.
- Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(8):1058-64.
- Fromentin M, Ricard JD, Roux D. Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):292-306.
- Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):347-53.
- Oami T, Chihade DB, Coopersmith CM. The microbiome and nutrition in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(2):145-9.
- Agudelo-Ochoa GM, Valdés-Duque BE, Giraldo-Giraldo NA, Jaillier-Ramírez AM, Giraldo-Villa A, Acevedo-Castaño I, et al. Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for sepsis. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1707610.
- Shimizu K, Hirose T, Ogura H. Efficacy of probiotics in the prevention of diarrhea in ventilated critically ill ICU patients: meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care.* 2021;9(1):62.
- Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC, Lauzier F, Thabane L, Mehta S, et al. Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: a pilot trial. *Trials.* 2016;17:377.
- Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, Abri R, Shadvar K, Sanaie S. Effect of a probiotic preparation on ventilator-associated pneumonia in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a prospective double-blind randomized controlled trial. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(1):156-62.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
- Fleming E, Dwan K, Moore TH, Page MJ, Higgins JP. Risk of bias 2 in Cochrane reviews: a phased approach for the introduction of new methodology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:ED000148.
- Batra P, Soni KD, Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care.* 2020;8:81.
- Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Feasibility of a *Lactobacillus casei* drink in the intensive care unit for prevention of antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile*. *Nutrients.* 2018;10(5):539.
- Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Marshall J, Duan E, Dionne J, et al. Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(11):1024-33.
- Zeng J, Wang CT, Zhang FS, Qi F, Wang SF, Ma S, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(6):1018-28.
- Klarin B, Adolffson A, Torstensson A, Larsson A. Can probiotics be an alternative to chlorhexidine for oral care in the mechanically ventilated patient? A multicentre, prospective, randomised controlled open trial. *Crit Care.* 2018;22(1):272.
- Wang J, Ke H, Liu KX, Qu JM. Effects of exogenous probiotics on the gut microbiota and clinical outcomes in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1180-90.
- Litton E, Anstey M, Broadhurst D, Chapman A, Currie A, Ferrier J, et al. Early and sustained *Lactobacillus plantarum* probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). *Intensive Care Med.* 2021;47(3):307-15.
- Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care.* 2020;65(5):673-85.
- Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016;19:262.
- Wang J, Liu KX, Ariani F, Tao LL, Zhang J, Qu JM. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(12):e83934.
- Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, Johnstone J, Cook D, Heyland DK. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3290-302.
- Castro MG, Ribeiro PC, Souza IAO, Cunha HFR, Silva MHN, Rocha EEM, et al. Diretriz brasileira de terapia nutricional no paciente grave. *BRASPEN J.* 2018;33(Supl 1):2-36.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
- Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46(1):12-41.
- Hay T, Bellomo R, Rechnitzer T, See E, Abdelhamid YA, Deane AM. Constipation, diarrhea, and prophylactic laxative bowel regimens in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019;52:242-50.
- Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361: k2179.
- Ravi A, Halstead FD, Bamford A, Casey A, Thomson NM, Schaik W, et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients. *Microb Genom.* 2019;5(9):e000293.

Local de realização do estudo: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.