

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VITOR HUGO VENTURELLI

**DISBIOSE PULMONAR E SUA RELAÇÃO COM AS PNEUMONIAS ASSOCIADAS
A VENTILAÇÃO MECÂNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

CRICIÚMA

2023

VITOR HUGO VENTURELLI

**DISBIOSE PULMONAR E SUA RELAÇÃO COM AS PNEUMONIAS ASSOCIADAS
A VENTILAÇÃO MECÂNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Ritter

Coorientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol

CRICIÚMA

DEZEMBRO, 2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

V468d Venturelli, Vitor Hugo.

Disbiose pulmonar e sua relação com as pneumonias associadas a ventilação mecânica : revisão sistemática da literatura / Vitor Hugo Venturelli. - 2023.

63 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2023.

Orientação: Cristiane Ritter.

Coorientação: Felipe Dal Pizzol.

1. Pneumonia associada à ventilação mecânica. 2. Disbiose. 3. Microbioma. 4. Unidades de terapia intensiva. I. Título.

CDD 23. ed. 616.241

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 444

Com início às 09 (nove) horas do dia 28 (vinte e oito) de fevereiro de 2024 (dois mil e vinte e quatro), realizou-se, na Sala 101/Bloco R1, o seminário formal de apresentação dos resultados da dissertação de Mestrado de **VITOR HUGO VENTURELLI**, sob a orientação da **Profa. Dra. Cristiane Ritter**, intitulada “**DISBIOSE PULMONAR E SUA RELAÇÃO COM AS PNEUMONIAS ASSOCIADAS A VENTILAÇÃO MECÂNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**”. A dissertação foi examinada por uma banca constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Fabricia Cardoso Petronilho (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovado, Profa. Dra. Gislaíne Zilli Réus (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovado, e Prof. Dr. Rafael Moraes (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS) – Conceito final: Aprovado. Com o resultado final: **APROVADO**, o aluno finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Os trabalhos foram concluídos às 11h (onze) horas, dos quais eu, Henrique Manenti Felisberto, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com o Prof. Dr. Emilio Luiz Streck, Coordenador do Programa. Criciúma, 28 (vinte e oito) de fevereiro de 2024 (dois mil e vinte e quatro).

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

Henrique Manenti Felisberto
Secretário

FOLHA INFORMATIVA

Dissertação elaborada seguindo o estilo ABNT com adaptações descritas na resolução n. 7/2015 do Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Este trabalho é apresentado no formato tradicional e foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiopatologia Experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Hospital Arquidiocesano
Cônsul Carlos Renaux – HACCR

AGRADECIMENTOS

Minha sincera gratidão ao **Centro Universitário de Brusque - UNIFEBE** não apenas pela bolsa de estudos, mas também pela oportunidade de realizar o mestrado, um marco fundamental em minha jornada acadêmica. Agradeço aos orientadores que me guiaram com dedicação e conhecimento. Um agradecimento especial ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da UNESC**, cujo papel na evolução da ciência é imensurável. Este programa não apenas fornece suporte acadêmico essencial, mas também impulsiona a pesquisa inovadora e contribui significativamente para o avanço do conhecimento na área da saúde. É um privilégio fazer parte de uma instituição que está na vanguarda da ciência, promovendo descobertas que transformam vidas e fortalecem as comunidades. Agradeço também ao **Hospital Arquidiocesano Cônsul Carlos Renaux** pela chance de aplicar a teoria na prática em um ambiente tão comprometido com a saúde e o bem-estar dos pacientes. Este trabalho reflete o comprometimento e a dedicação de todos vocês, que diariamente se esforçam para alcançar a excelência na educação e promover o bem-estar através da saúde.

RESUMO

O estudo do microbioma humano do sistema respiratório, desvendou uma diversidade de colonização microbiana nos seres humanos, sejam saudáveis ou não. Aparentemente, ao contrário do que se acreditava em anos passados, existe uma colonização não patogênica dos pulmões por microrganismos, como bactérias, fungos e vírus, desmistificando, assim o entendimento de que o pulmão é um órgão isento de microrganismos. Esse microbioma pulmonar fisiológico apresenta uma densidade baixa de colônias, porém uma elevada diversidade; por outro lado, alguns estados patológicos podem levar a perda dessa diversidade, aumentando a concentração de alguns gêneros bacterianos em detrimento de outros. No contexto das Unidades de Terapia Intensiva a ocorrência de disbiose pode ser favorecida em decorrência do uso de ventilação mecânica e consequente desenvolvimento da Pneumonia Associada a ventilação mecânica, somados ao estado crítico dos pacientes. Diante deste contexto, esta pesquisa teve como objetivo analisar a associação entre a disbiose pulmonar e a Pneumonia Associada à Ventilação em pacientes acompanhados em Unidades de Terapia Intensiva. Esta pesquisa tratou-se de uma Revisão Sistemática, sem metanálise. Para condução desta revisão, adotou-se as diretrizes do checklist PRISMA. A organização metodológica se deu por meio de 7 etapas, a saber, (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) avaliação da qualidade das evidências; e (7) redação e publicação dos resultados. A qualidade das evidências metodológicas foi avaliada considerando o sistema GRADE. Foram eleitos seis artigos para a análise. Dentre esses artigos, a maioria (n=3/50%) foram publicados no ano de 2022 e os demais foram distribuídos igualmente nos anos de 2017, 2020 e 2023, correspondendo a 16,7% cada um deles. Quanto ao tipo de estudo, a maioria (n=5/ 83,3%) foram estudos de Coorte e apenas um Ensaio Clínico Randomizado. Os microrganismos com maior patogenicidade apresentados nos resultados dos artigos analisados foram *Staphylococcus*, *Pseudomonadaceae* e *Enterobacteriaceae*. Já os microrganismos considerados protetores foram *Prevotella 7*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Escherichia-Shigella* e *Haemophilus*. Esta revisão apontou que a disbiose do microbioma respiratório é mais comum e intensa em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) do que naqueles sem pneumonia. Variações no microbioma foram observadas, com algumas bactérias ligadas a piores desfechos e outras a efeitos protetores. Fatores relacionados a infecções foram predominantes na análise da disbiose em pacientes ventilados. Quanto à qualidade das evidências, houve uma distribuição que variou de alta a muito baixa.

Palavras-chave: Microbioma; Disbiose; Pneumonias Aspirativas; Ventilação Mecânica; Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

The study of the human microbiome of the respiratory system has revealed the diversity of microbial colonization in humans, whether healthy or not. Apparently, contrary to what was believed in years past, there is a non-pathogenic colonization of the lungs by microorganisms, such as bacteria, fungi and viruses, thus demystifying the understanding that the lung is an organ free of microorganisms. This physiological lung microbiome has a low density of colonies, but high diversity; on the other hand, some pathological states can lead to the loss of this diversity, increasing the concentration of some bacterial genera to the detriment of others. In the context of Intensive Care Units, the occurrence of dysbiosis may be favored due to the use of Mechanical Ventilation and the consequent development of Mechanical Ventilation-Associated Pneumonia, added to the critical condition of patients. Given this context, this research aimed to analyze the association between pulmonary dysbiosis and ventilator-associated pneumonia in patients followed up in Intensive Care Units. This research was a Systematic Review, without meta-analysis. To conduct this review, the PRISMA checklist guidelines were adopted. The methodological organization took place through 7 steps, namely, (1) elaboration of the research question; (2) literature search; (3) selection of articles; (4) data extraction; (5) assessment of methodological quality; (6) assessment of the quality of evidence; and (7) writing and publishing results. The quality of the methodological evidence was assessed considering the GRADE system. Six articles were chosen for analysis. Among these articles, the majority (n=3/50%) were published in 2022 and the rest were distributed equally in 2017, 2020 and 2023, corresponding to 16.7% each. Regarding the type of study, the majority (n=5/ 83.3%) were Cohort studies and only one Randomized Clinical Trial. The microorganisms with the greatest pathogenicity presented in the results of the articles analyzed were Staphylococcus, Pseudomonadaceae and Enterobacteriaceae. The microorganisms considered protective were Prevotella 7, Fusobacterium, Neisseria, Escherichia-Shigella and Haemophilus. This review found that respiratory microbiome dysbiosis is more common and intense in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) than in those without pneumonia. Variations in the microbiome were observed, with some bacteria linked to worse outcomes and others to protective effects. Factors related to infections were predominant in the analysis of dysbiosis in ventilated patients. Regarding the quality of evidence, there was a distribution that varied from high to very low.

Keywords: *Microbiome; Dysbiosis; Aspiration Pneumonia; Mechanical ventilation; Intensive care unit.*

LISTA DE QUADROS

Quadro 01: Potenciais palavras chaves disponíveis no DECs e MeSH selecionadas, considerando a pergunta de pesquisa e seu PICO.....	18
Quadro 02: Organização da estratégia de busca conforme bases de dados.....	21
Quadro 03: Limitações do estudo em ensaios clínicos randomizados de superioridade	26
Quadro 04: Limitações dos estudos observacionais	26
Quadro 05: Fatores que reduzem a qualidade de evidência	27
Quadro 06: Fatores que elevam a qualidade da evidência	27
Quadro 07: Caracterização dos artigos analisados quanto ao ano de publicação, título, objetivo, tipo de estudo e método.	31
Quadro 08: Caracterização dos artigos que compõem a amostra do estudo quanto ao número de participantes, desfecho analisado e microorganismos encontrados.....	34
Quadro 09: Fatores relacionados à disbiose do microbioma pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica e a relação com PAV encontrados nos artigos...	37
Quadro 10: Nível das evidências dos artigos analisados, conforme método GRADE.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

LAB – Lavado Broncoalveolar

PAV – Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 DISBIOSE PULMONAR.....	9
1.1.1 Unidades de Terapia Intensiva e a disbiose pulmonar	10
1.2 VENTILAÇÃO MECANICA E SEUS IMPACTOS NA OCORRENCIA DE DISBIOSE PULMONAR .	11
1.3 PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECANICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DISBIOSE PULMONAR	13
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	18
3.2 ORGANIZAÇÃO METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	18
3.2.1 Etapa 1: Formulação da pergunta de pesquisa	18
3.2.2 Etapa 2: busca de artigos na literatura	19
3.2.3 Etapa 3 e 4: Processo de Seleção dos estudos e Extração dos dados	24
3.2.4. Etapa 5 e 7: Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência	26
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	29
5. RESULTADOS	30
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ARTIGOS	31
5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE DISBIOSE DO MICROBIOMA PULMONAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA E A RELAÇÃO COM A PAV ENCONTRADOS NOS ARTIGOS	35
5.3. FATORES RELACIONADOS A DISBIOSE PULMONAR	38
5.4. SUMARIZAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS SEGUNDO O GRADE.....	39
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS ANALISADAS	55
REFERÊNCIAS CONSULTADAS	56
ANEXO A – CHECK LIST PRISMA 2020	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 DISBIOSE PULMONAR

A microbiota pulmonar é uma comunidade complexa de bactérias que habitam os pulmões. Há muito que se pensa que os pulmões de indivíduos saudáveis são estéreis, mas os avanços na tecnologia de sequenciação revelaram a presença de uma microbiota pulmonar diversificada (Dickson *et al.*, 2016).

Estes microrganismos são responsáveis por uma série de funções importantes, incluindo a promoção e manutenção de um estado de tolerância imunológica que previne respostas inflamatórias descontroladas causadas pela inalação de estímulos ambientais inofensivos (Sommariva *et al.*, 2020). Entretanto, quando esta microbiota apresenta alterações, nominamos de disbiose da microbiota pulmonar.

A disbiose da microbiota pulmonar se refere a um desequilíbrio ou interrupção da composição e função das comunidades microbianas dos pulmões. Esta é caracterizada por mudanças tanto na diversidade quanto na abundância da microbiota pulmonar, levando assim, a um ecossistema microbiano alterado (Dapping *et al.*, 2020). Este desequilíbrio pode levar ao crescimento excessivo de bactérias nocivas e à diminuição dos microrganismos benéficos, comprometendo os mecanismos de defesa imunológica (Ezechukwu *et al.*, 2021).

E, como a microbiota pulmonar desempenha importante papel na manutenção da homeostase imune e na regulação das respostas inflamatórias dos pulmões, a disbiose tem sido cada vez mais associada às doenças respiratórias, como por exemplo, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Asma e Pneumonia (Dapping *et al.*, 2020) e, mais recentemente, pesquisas apontaram que os mecanismos patogênicos do SARS-CoV-2 também podem ser influenciados pela disbiose da microbiota pulmonar (Ezechukwu *et al.*, 2021)

Corroborando ao exposto, os autores supracitados ainda apontam que uma microbiota pulmonar disbiótica pode desencadear uma resposta imune exagerada, levando a inflamação crônica com conseqüente dano nos tecidos e, também pode prejudicar a capacidade do hospedeiro de eliminar patógenos e contribuir para o desenvolvimento e progressão de doenças respiratórias (Domenico *et al.*, 2019).

Nesse sentido, Toraldo e Conte (2019) descrevem que as causas da disbiose pulmonar podem estar relacionadas ao estilo de vida, dieta, tabagismo, uso de

antibióticos e/ou corticoesteróides. Ainda, este mesmo artigo, propõe a hipótese de que as alterações na microbiota pulmonar podem explicar as origens indeterminadas das exacerbações e sugere a necessidade de estudos de intervenção para conservar a flora microbiana pulmonar.

Hoje, o que se sabe é que a microbiota de pulmões saudáveis possui dinâmica diferente dos pulmões doentes e dos pulmões de tabagistas (Yadav, 2023). Estes pesquisadores afirmam que cada distúrbio pulmonar está associado a assinaturas microbianas específicas. Nesse sentido, os autores sugerem que investigar assinaturas microbianas específicas associadas a cada distúrbio pulmonar é crucial para o desenvolvimento de terapêuticas de microbioma direcionadas e para que isso aconteça é necessário compreender a natureza dinâmica da microbiota em pulmões saudáveis e doentes.

Ainda, a literatura aponta tabagismo é um dos principais fatores de alteração no microbioma do trato respiratório inferior pois os seus efeitos são responsáveis pelo desencadeamento de uma resposta inflamatória não regulada que pode desempenhar um papel importante nas doenças pulmonares inflamatórias já que o ato de fumar aumenta a abundância de bactérias patogênicas, como *Acinetobacter*, *Bacillus* e *Staphylococcus* no trato respiratório inferior (Kang-jie *et al.*, 2019).

Desta forma, ao se compreender os mecanismos subjacentes à disbiose pulmonar e seus impactos, permite-se o desenvolvimento das estratégias terapêuticas específicas (Dapping *et al.*, 2020; Dorota., Katarzyna, 2020). Reforçando o exposto, uma revisão sistemática e metanálise conduzida por Mariol *et al* (2022) concluiu que a disbiose é um fator prognóstico para piora clínica em pacientes com doenças respiratórias.

1.1.1 Unidades de Terapia Intensiva e a disbiose pulmonar

No contexto das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), microbiomas intestinais característicos, como Bacteroidetes e Enterobacteriaceae, foram encontrados nos pulmões de pacientes gravemente enfermos, estes microorganismos também são chamados de comensais (Dorota., Katarzyna, 2020).

Os microbiomas comensais são microorganismos que vivem dentro ou sobre o corpo humano sem causar danos. Eles têm relação mutuamente benéfica com o

hospedeiro, como auxílio na digestão, produção de nutrientes e apoio ao sistema imunológico, ou seja, pode-se considerar que estes microrganismos não são apenas “ocupantes passivos”, mas desempenham importante papel na ativação do sistema imunológico. No contexto dos pulmões, estudos recentes mostram que este microrganismos comensais estão presentes e podem contribuir para o desenvolvimento de distúrbios do sistema respiratório (Dorota., Katarzyna, 2020).

Desequilíbrios no microbioma comensal têm sido observados em pacientes críticos, acompanhados em UTI, os quais estão relacionados a ativação do sistema imunológico e danos epiteliais, como por exemplo a lesão por isquemia-reperfusão que é comumente observada nas UTIs e pode levar à disbiose uma vez que este tipo de lesão frequentemente leva ao aumento dos marcadores de resposta à inflamação e contribui para distúrbios do sistema respiratório, pois a inflamação produzida decorrente deste desequilíbrio também prejudica a resposta imune do hospedeiro e compromete a capacidade de eliminar patógenos (Dapping, 2020; Dorota, Katarzyna, 2020).

Ainda nas UTIs, procedimentos como intubação e ventilação mecânica podem perturbar a microbiota pulmonar. A ventilação mecânica invasiva pode induzir alterações estruturais e fisiológicas no tecido pulmonar e na microbiota. Isto pode ser devido a uma variedade de fatores, incluindo microaspiração gástrica e oral, alterações na postura corporal, toxicidade por inalação de altas concentrações de O₂ em pacientes hipoxêmicos, depuração prejudicada das vias aéreas e lesão pulmonar induzida por ventilação (Liu *et al.*, 2022).

Já a intubação orotraqueal, caracterizada por ser um procedimento médico que envolve a inserção de um tubo na traqueia do paciente através da boca ou nariz, denominado tubo endotraqueal, permite que o ar desvie das vias aéreas superiores e vá diretamente para os pulmões. A intubação geralmente é realizada em pacientes que estão inconscientes ou incapazes de respirar por conta própria (AMIB, 2013).

1.2 VENTILAÇÃO MECANICA E SEUS IMPACTOS NA OCORRENCIA DE DISBIOSE PULMONAR

A ventilação mecânica (VM) é uma forma de suporte à vida que ajuda os pacientes a respirar quando não conseguem respirar por conta própria. Embora a VM

não trate diretamente a doença, ela pode estabilizar o quadro do paciente, enquanto outros tratamentos e medicamentos auxiliam na recuperação do corpo (AMIB, 2013).

É válido destacar que a disbiose pulmonar em pacientes em ventilação mecânica é um fenômeno complexo, influenciado por múltiplos fatores associados ao ambiente da UTI, aos procedimentos invasivos e ao estado clínico do paciente. Os resultados de um estudo conduzido por Flanagan *et al.* em 2007, revelaram a diversidade de populações microbianas encontradas em amostras de aspirado bronquial em pacientes que estiveram em ventilação mecânica e colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*.

À época do estudo inicial, o sequenciamento de alto rendimento ainda não havia sido estabelecido como o método padrão. Conseqüentemente, essa pesquisa preliminar recorreu à utilização de bibliotecas de clonagem de 16S-rRNA, envolvendo etapas de amplificação por PCR, clonagem em vetor e subsequente sequenciamento. Em investigações subsequentes, como o estudo conduzido por Bousbia *et al.* (2012), adotou-se uma metodologia análoga para a identificação bacteriana. Este estudo revelou uma ampla diversidade bacteriana em amostras de lavagem broncoalveolar (LBA) obtidas de pacientes internados em UTIs, com ênfase nos pacientes submetidos à VM em decorrência de pneumonia adquirida na comunidade (Bousbia *et al.*, 2012).

Posteriormente, outro estudo revelou a presença de 146 espécies bacterianas pertencentes a sete filos diferentes em amostras de LBA, incluindo 73 espécies não previamente identificadas em pulmões infectados. Pesquisas posteriores, adotando sequenciamento de alto rendimento das regiões hipervariáveis do 16S-rDNA, aprofundaram a análise da microbiota pulmonar, como é o caso de pesquisa realizada com 15 pacientes ventilados e não infectados em uma unidade cirúrgica, que encontrou uma diversidade bacteriana significativa, com variações notáveis no nível de gênero. Esses achados, capturando a microbiota em um único ponto no tempo, suscitaram indagações sobre as mudanças na microbiota pulmonar induzidas pela VM ao longo do tempo (Kelly *et al.*, 2016).

Neste contexto, Kelly *et al.* (2016) caracterizaram a microbiota das vias aéreas através do sequenciamento Illumina® MiSeq da região hipervariável V1-V2 dos genes 16S-rRNA a partir de cotonetes orofaríngeos e aspirados endotraqueais. Observou-se que a diversidade alfa (α) decresceu rapidamente após a intubação, indicando uma redução na variedade de espécies bacterianas e, continuou a diminuir gradativamente com a extensão da VM, mesmo na ausência de pneumonia, quando comparado a

indivíduos saudáveis não ventilados. Os perfis de microbiota também revelaram maior diversidade entre os pacientes críticos do que entre os controles saudáveis (diversidade beta - β), com uma tendência de dominação por uma única espécie bacteriana nos pacientes ventilados. Este padrão também foi observado em 35 pacientes ventilados, dos quais foram coletados 111 aspirados traqueais. Nesta população, a diversidade alfa reduziu-se ao longo do tempo com a ventilação mecânica, sem ser afetada pelo uso de antibióticos, conforme análise baseada no sequenciamento do gene 16S-rRNA (Zakharkina *et al.*, 2017).

Sob esta lógica, fica evidente que a intubação e a ventilação mecânica podem ter um impacto significativo na microbiota pulmonar e podem levar a resultados desfavoráveis para os pacientes, como a disbiose pulmonar (Liu *et al.*, 2022).

Ademais, os estudos nesta temática apontam que os principais fatores que contribuem para a disbiose pulmonar em pacientes submetidos à VM, são: microaspiração de conteúdo gástrico e oral durante o procedimento de intubação orotraqueal cujas secreções podem conter microorganismos patogênicos que ao alcançarem a microbiota do trato respiratório inferior alteram a microbiota saudável; outro fator seria o uso de antibióticos tanto para tratamentos específicos quanto para uso profilático que durante seu uso podem eliminar bactérias benéficas e permitir o crescimento excessivo de microorganismos resistentes; as alterações na imunidade do hospedeiro somadas a VM podem comprometer as defesas naturais, permitindo a colonização por patógenos oportunistas e por fim, a depuração mucociliar prejudicada em decorrência da VM pode facilitar a colonização e proliferação de bactérias patogênicas, contribuindo para a disbiose (Domenico *et al.*, 2019; Dapping *et al.*, 2020; Dorota., Katarzyna, 2020) .

Todas essas alterações na microbiota natural, associadas a VM podem levar a complicações, sendo uma das principais a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV).

1.3 PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECANICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DISBIOSE PULMONAR

A PAV ocorre pelo menos 48 horas após a intubação traqueal e pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), empiema, sepse e choque séptico (Roxana *et al.*, 2022). O diagnóstico é suspeitado com base em achados

clínicos e radiografia de tórax, no qual é confirmado por hemoculturas positivas para o mesmo patógeno encontrado nas secreções respiratórias ou por amostragem broncoscópica do trato respiratório inferior por coloração quantitativa de Gram e cultura (AMIB, 2013).

Considera-se PAV de início precoce aquela com início em até 4 dias pós intubação, nesta, os pacientes apresentam melhor prognóstico quando comparados a PAV de início tardio cujos pacientes acometidos apresentam maior taxa de mortalidade e maior associação a organismos multirresistentes (Pradeep, 2022).

Os organismos causadores mais comuns da PAV incluem *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e membros de *Enterobacteriaceae*, com patógenos multirresistentes (MDR) (Pradeep, 2022), os mesmos microrganismos foram associados a disbiose pulmonar em outras publicações.

Apesar de estudos sugerirem que alterações na microbiota pulmonar podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento desta complicação (Dalmora *et al.*, 2013; AMIB, 2013), a relação entre disbiose pulmonar e PAV ainda não é totalmente compreendida, por se tratar de uma relação que envolve diversas interações que habitualmente afetar significativamente a saúde e a recuperação do paciente.

Em síntese, a relação entre disbiose pulmonar, ventilação mecânica e PAV é mediada por uma combinação de fatores de risco inerentes aos procedimentos de suporte à vida em UTI e às condições clínicas dos pacientes. A compreensão dessa relação é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes que visem minimizar o impacto da VM na microbiota pulmonar e prevenir complicações associadas (Domenico *et al.*, 2019; Dapping *et al.*, 2020; Dorota., Katarzyna, 2020; Bousbia *et al.*, 2012).

Tal fato justifica a necessidade de desenvolvimento de pesquisas robustas, tais como ensaios clínicos e revisões sistemáticas acerca deste tema, uma vez que as alterações neste microbioma pode ser o primeiro passo para o desenvolvimento de pneumonias (Fromentin *et al.*, 2022). Neste sentido, até pouco tempo atrás, a maior parte das pesquisas sobre o microbioma pulmonar se concentrava exclusivamente na microbiota bacteriana, empregando sequenciamento de genes de rDNA. Contudo, as interações entre diferentes reinos de microrganismos na microbiota pulmonar, bem como suas relações com o organismo hospedeiro, podem estar inter relacionados à

patogênese da PAV e merecem atenção. Portanto, investigar a evolução dinâmica do microbioma pulmonar completo, que inclui bactérias, fungos e vírus, representa um dos desafios significativos na medicina respiratória aguda para aprimorar nosso entendimento sobre a patogênese da PAV (Fromentin *et al*, 2022).

Assim, considerando que o pulmão é habitado por populações microbianas muito diversas, sendo Bacteroidetes e Firmicutes predominantes na microbiota pulmonar normal (Kelly *et al.*, 2016) e que durante a VM, as mudanças iniciais no microbioma pulmonar são de fato caracterizadas por uma diminuição progressiva na diversidade alfa (Kelly *et al.*, 2016; Zakharkina *et al.*, 2017) e na abundância relativa das duas filos principais Bacteroidetes e Firmicutes, que são notavelmente compostas por anaeróbios não patogênicos (Kelly *et al.*, 2016; Schmitt *et al.*, 2020; Emonet *et al*, 2019). Essas bactérias comensais parecem desempenhar um papel fundamental na homeostase imune do pulmão. Sob certas condições durante a VM na UTI, eles são gradualmente substituídos pelo filo Proteobacteria (Salk *et al.*, 2016).

Neste contexto, surgem questionamento se a disbiose pulmonar é apenas um marcador de uma disbiose mais geral devido à gravidade da doença crítica ou se desempenha um papel fisiopatológico na ocorrência de PAV ainda precisa ser esclarecido (Eggimann *et al.*, 2003). Bousbia *et al.* (2012) mostraram que a disbiose pulmonar no caso de PAV é caracterizada por uma dominância de Gammaproteobactérias, incluindo Enterobacteriaceae (Bousbia *et al*, 2012). No estudo de Emonet *et al.* (2019), a abundância relativa de Proteobacterias aumentou de 25% para 55% entre o tempo de intubação e o terceiro dia de VM em pacientes que eventualmente desenvolveram um PAV, e a abundância relativa de Firmicutes diminuiu de 40% para 30% nos pulmões e na orofaringe (Emonet *et al.*, 2019). Curiosamente, a diminuição observada na diversidade alfa foi semelhante, independentemente de os pacientes terem desenvolvido PAV ou não (Emonet *et al.*, 2019; Zakharkina *et al.*, 2017).

De forma geral, a hipótese de um padrão específico de disbiose pulmonar e a PAV não foi confirmada até os dias atuais e, o papel direto dessa disbiose na fisiopatologia dessa condição, bem como o entendimento do papel da disbiose na modulação da saúde pulmonar e na suscetibilidade a infecções também precisam ser esclarecidos, representando, assim, um campo de estudo promissor, particularmente no contexto das UTI, onde a ventilação mecânica é frequentemente empregada. Sendo assim, essa necessidade de entender a complexidade e o impacto da disbiose

pulmonar nos pacientes ventilados mecanicamente sublinha a importância de uma revisão sistemática dedicada a este tema.

Desta forma, a justificativa para o desenvolvimento desta revisão sistemática reside na crescente evidência de que o equilíbrio microbiano no pulmão é fundamental para a manutenção da homeostase imune e para a proteção contra patógenos, sendo que as alterações na microbiota pulmonar, induzidas por fatores como o uso de antibióticos, microaspiração de conteúdo orofaríngeo, e a própria ventilação mecânica, acarretam em um microbioma pulmonar desequilibrado que consequentemente favorece o desenvolvimento da PAV que é uma das complicações mais graves e desafiadoras em pacientes sob cuidados intensivos (Yadav, 2023).

Uma revisão sistemática focada na disbiose pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica possibilitaria uma análise compreensiva das mudanças na microbiota pulmonar, dos fatores contribuintes para o desenvolvimento da disbiose e de suas implicações clínicas.

Portanto, a partir da hipótese de que a disbiose pulmonar, caracterizada por um desequilíbrio na composição da microbiota pulmonar, desempenha um importante papel na patogênese da PAV em pacientes submetidos à ventilação mecânica nas UTI, acredita-se que a intervenção da ventilação mecânica e outros fatores associados, contribuem para a alteração desta diversidade microbiana no pulmão, promovendo um ambiente propício para o desenvolvimento de infecções pulmonares, construiu-se esta revisão sistemática.

Considera-se que a revisão aqui apresentada não apenas enriquece o entendimento sobre disbiose pulmonar em um contexto crítico, mas também fornece *insights* valiosos para a prática clínica, possivelmente orientando o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para manter a saúde pulmonar e prevenir infecções em pacientes sob ventilação mecânica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a associação entre a disbiose pulmonar e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em pacientes acompanhados em Unidades de Terapia Intensiva.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar as publicações analisadas quanto a ano de publicação, tipo de estudo, método;
- Relacionar os desfechos das pesquisas e os microrganismos identificados;
- Identificar os fatores relacionados a disbiose pulmonar em pacientes submetidos a ventilação mecânica;
- Correlacionar os fatores da disbiose pulmonar em pacientes submetidos a ventilação mecânica e o desenvolvimento da PAV.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Sistemática (RS), a qual é uma modalidade de pesquisa, que segue protocolos específicos, e que busca entender e dar alguma logicidade a um grande corpus documental, especialmente, verificando o que funciona e o que não funciona num dado contexto. Está focada no seu caráter de reprodutibilidade por outros pesquisadores, apresentando de forma explícita as bases de dados bibliográficos que foram consultadas, as estratégias de busca empregadas em cada base, o processo de seleção dos artigos científicos, os critérios de inclusão e exclusão dos artigos e o processo de análise de cada artigo. [...] De forma geral, a revisão de literatura sistemática possui alto nível de evidência e se constitui em um importante documento para tomada de decisão nos contextos públicos e privados (Galvão; Ricarte, 2020).

Para construção desta Revisão Sistemática (RS), adotou-se as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) como norteador de todo o processo. A declaração PRISMA objetiva assegurar o relato transparente de revisões sistemáticas, seus métodos e achados. A diretriz PRISMA, define a relação mínima de itens baseados em evidências para a publicação de revisões sistemáticas e meta-análises, dispostos em: i) lista de checagem de 27 itens; ii) lista de checagem expandida; iii) lista de checagem para resumos; e iv) fluxogramas para revisões novas e revisões atualizadas (Galvão *et al.*, 2022).

3.2 ORGANIZAÇÃO METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

3.2.1 Etapa 1: Formulação da pergunta de pesquisa

Na RS há indicação de que a elaboração da pergunta de pesquisa seja criteriosa, uma vez que esta é considerada a base da revisão. Os itens considerados fundamentais para isso são: **P**opulação (participantes ou problema/situação clínica); **I**ntervenção; **C**omparação/Controle e **O**utcomes (desfechos ou resultado esperado) o

que é comumente descrito nas publicações a partir do acrônimo ‘PICO’ (Casarin *et al.*, 2020).

Desta forma, a partir da pergunta de pesquisa: “**A disbiose do microbioma pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica estão associadas a maior incidência da Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica entre os pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva?**”, estabeleceu-se o PICO da seguinte maneira:

P – Pessoas internadas nas Unidades de Terapia Intensiva há pelo menos 48h

I – Pacientes em Ventilação Mecânica portadores de disbiose

C – Pacientes em Ventilação Mecânica sem disbiose

O – Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

3.1.2 Etapa 2: busca de artigos na literatura

Para a estratégia de busca, utilizou-se descritores e palavras-chaves relacionadas à disbiose do microbioma pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica e a relação com as pneumonias aspirativas com o objetivo de incluir o maior número possível de artigos relevantes.

Para tanto, no primeiro momento, foi feito um levantamento das potenciais palavras chaves, disponíveis tanto no DECs quanto no MeSH, os quais estão organizados no quadro a seguir:

Quadro 01: Potenciais palavras chaves disponíveis no DECs e MeSH selecionadas, considerando a pergunta de pesquisa e seu PICO.

DISBIOSE DO MICROBIOMA PULMONAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA E A RELAÇÃO COM AS PNEUMONIAS ASPIRATIVAS (PAVM)?				
	P	I	C	O
Componentes da pergunta	Pessoas internadas em Unidades de Terapia Intensiva	Pessoas em VM com disbiose	Pessoas em VM sem disbiose	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

	há pelo menos 48h			
Descritores português	<p>Unidades de Terapia Intensiva</p> <p>Unidades de Terapia Intensiva UTI</p> <p>Centro de Terapia Intensiva</p> <p>Centros de Terapia Intensiva CTI</p> <p>Cuidados Críticos</p> <p>Cuidado Intensivo</p> <p>Terapia Intensiva</p> <p>Cuidados Intensivos</p>	<p>Respiração Artificial</p> <p>Ventilação Mecânica</p> <p>Intubação</p>	<p>Disbiose</p> <p>Microbiota</p> <p>Composição da Comunidade Microbiana</p> <p>Composições das Comunidades Microbianas</p> <p>Comunidade Microbiana</p> <p>Comunidade Microbiana</p> <p>Comunidade Microbiana</p> <p>Estrutura da Comunidade Microbiana</p> <p>Estruturas das Comunidades Microbianas</p>	<p>Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica</p> <p>Pneumonia Associada à Respirador</p> <p>Pneumonia Associada à Respirador Mecânico</p> <p>Pneumonia Associada ao uso de Ventiladores Artificiais</p> <p>Pneumonia Associada ao uso de Ventiladores Pulmonares</p> <p>Pneumonia Associada ao Ventilador</p>

Descritores inglês	Intensive Care Units Care Unit, Intensive Care Units, Intensive ICU Intensive Care Units Intensive Care Unit Unit, Intensive Care Units, Intensive Care Critical Care	Respiration, Artificial Artificial Respiration Artificial Respirations Mechanical Ventilation Mechanical Ventilations Respirations, Artificial Ventilation, Mechanical Ventilations, Mechanical Intubation	Dysbiosis Microbiota	Pneumonia, Ventilator- Associated Ventilator- Associated Pneumonia
Descritores espanhol	Unidades de Cuidados Intensivos UCI Unidad de Cuidados Intensivos Unidad de Terapia Intensiva Unidad de Vigilância Intensiva Unidades de Terapia Intensiva	Respiración Artificial ventilación mecánica Intubación	Disbiosis Microbiota	Neumonía Asociada al Ventilador Neumonía del Ventilador

	Unidades de Vigilância Intensiva 22ysbiosis2222 del enfermo crítico			
--	--	--	--	--

Fonte: elaborado pelo autor.

Entretanto, conforme Brasil (2014), o recomendado é optar por estratégias simples, iniciando pela combinação de dois ou mais componentes da pergunta e, gradualmente, adicionar outros componentes, com intuito de refinar a busca. No entanto, os pesquisadores devem se assegurar da relevância do termo selecionado e seu impacto na busca.

Desta forma, foram eleitas palavras chaves consideradas com maior proximidade a temática desta revisão, as quais foram combinados entre si, através dos operadores Booleanos AND, OR e se necessário, AND NOT, cuja combinação se deu da seguinte forma: entre termos distintos, usou-se o “AND”, para localizar estudos sobre os dois temas (intersecção), entre os sinônimos de um componente da busca, utilizou-se o “OR”, recuperando-se artigos que abordaram um ou outro tema (soma) e o operador “NOT” foi utilizado para excluir um assunto da busca.

Ainda, foram feitas adaptações considerando as especificidades das bases de dados utilizadas para busca de artigos, conforme demonstrado no quadro a seguir:

Quadro 02: Organização da estratégia de busca conforme bases de dados.

PUBMED	(Dysbiosis) AND (((((((“respiração artificial”) OR (“ventilação mecânica”)) OR (intubação)) OR (“artificial respiration”)) OR (intubation)) OR (“ventilación mecánica”)) OR (intubación)) Filters: Free full text, Full text, in the last 10 years, English, Portuguese, Spanish ((“dysbiosis”[MeSH Terms] OR “dysbiosis”[All Fields] OR “22ysbiosis”[All Fields]) AND (“respiracao artificial”[All Fields] OR “ventilacao mecanica”[All Fields] OR “intubacao”[All Fields] OR “artificial respiration”[All Fields] OR (“intubate”[All Fields] OR “intubated”[All Fields] OR “intubates”[All Fields] OR “intubating”[All Fields] OR “intubation”[MeSH Terms] OR “intubation”[All Fields] OR “intubations”[All Fields] OR “intubator”[All Fields] OR “intubator s”[All Fields] OR “intubators”[All Fields]) OR “ventilacion mecanica”[All
--------	---

	<p>Fields] OR "intubacion"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (23ysbios[Filter] OR 23ysbiosis23[Filter] OR 23ysbios[Filter]))</p> <p>Translations</p> <p>Dysbiosis: "dysbiosis"[MeSH Terms] OR "dysbiosis"[All Fields] OR "23ysbiosis"[All Fields]</p> <p>intubation: "intubate"[All Fields] OR "intubated"[All Fields] OR "intubates"[All Fields] OR "intubating"[All Fields] OR "intubation"[MeSH Terms] OR "intubation"[All Fields] OR "intubations"[All Fields] OR "intubator"[All Fields] OR "intubator's"[All Fields] OR "intubators"[All Fields]</p>
EMBASE	<p>('dysbiosis'/exp OR dysbiosis) AND ('respiração artificial' OR 'ventilação mecânica' OR intubação OR 'artificial respiration'/exp OR 'artificial respiration' OR 'intubation'/exp OR intubation OR 'ventilación mecánica' OR intubación) AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)</p>

Fonte: elaborado pelo autor.2023.

Após definida a estratégia, procedeu-se à busca dos artigos.

Nesta revisão sistemática, priorizamos a utilização de bases de dados específicas que são reconhecidas por sua abrangência e relevância no campo da pesquisa em questão. Após uma avaliação criteriosa, decidimos concentrar nossos esforços nas bases de dados PubMed e Embase.

O PubMed é uma base de dados gratuita que oferece acesso a resumos e, em muitos casos, ao texto completo de artigos de pesquisa biomédica e ciências da vida. Desenvolvido e mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), no National Library of Medicine (NLM), parte dos National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos, o PubMed é uma ferramenta essencial para pesquisadores, profissionais de saúde, estudantes e qualquer pessoa interessada em literatura científica. Contém mais de 30 milhões de citações e resumos de artigos de revistas acadêmicas, cobrindo uma ampla gama de áreas, incluindo medicina, enfermagem, odontologia, veterinária, saúde pública e ciências básicas.

Já a Embase é uma base de dados bibliográfica abrangente, especialmente rica em literatura biomédica internacional, farmacêutica e relacionada à saúde. Desenvolvida pela Elsevier, a Embase é particularmente reconhecida por sua extensa cobertura de literatura relacionada a drogas e farmacologia, além de outras áreas como biomedicina, ciências da saúde, produção de dispositivos médicos e pesquisas

clínicas. A Embase abrange mais de 32 milhões de registros, incluindo artigos de revistas, conferências e resumos de conferências. Sua cobertura global inclui revistas de mais de 90 países, proporcionando uma visão internacional sobre pesquisas e desenvolvimentos em campos biomédicos e farmacêuticos. Devido à sua cobertura abrangente e à qualidade da indexação, a Embase é uma fonte crucial para pesquisadores conduzindo revisões sistemáticas e meta-análises, bem como para o desenvolvimento de diretrizes clínicas.

Desta forma, considerou-se que ambas as bases seriam suficientes para a construção desta revisão sistemática, considerando a especificidade temática, haja vista que as bases selecionadas são conhecidas por sua extensão cobertura e profundidade; a cobertura e indexação, pois juntas cobrem um amplo espectro de literatura científica, incluindo muitas publicações não indexadas em outras bases de dados. A inclusão de outras bases poderia não aumentar significativamente a abrangência dos estudos recuperados, mas sim introduzir redundância e aumentar o esforço de filtragem sem um benefício proporcional.

Além disso, as limitações de acesso a determinadas bases de dados, também influenciaram nossa decisão. Ao focar em bases de dados às quais temos acesso completo, podemos assegurar uma análise profunda e abrangente dos estudos disponíveis, sem comprometer a qualidade da revisão devido a restrições de acesso.

3.2.3 Etapa 3 e 4: Processo de Seleção dos estudos e Extração dos dados

Para início do processo de seleção dos artigos, adotou-se os seguintes critérios:

Critérios de inclusão: artigos científicos publicados entre 01 de julho de 2013 a 31 de julho de 2023, disponíveis na íntegra e de forma online nos idiomas português e/ou espanhol e/ou inglês. Além disso, foram considerados artigos derivados de Ensaio Clínicos Randomizados (com ou sem grupos controle), Estudos de Coorte (prospectiva e retrospectiva) e Estudos Transversais.

Optou-se pelo recorte temporal de 10 anos com o intuito de capturar as descobertas mais atuais e relevantes. Ademais, esta decisão foi fundamentada considerando que na última década, os avanços em tecnologias permitiram uma compreensão mais profunda e detalhada da composição da microbiota e de sua

relação com a saúde humana. Ao restringir nossa revisão a este período, asseguramos que nossa análise se baseie nas técnicas de investigação mais avançadas e nos dados mais precisos. Além disso, o conceito de disbiose e sua implicação na saúde e na doença evoluíram rapidamente, ao passo que, nos últimos 10 anos, pesquisas desenvolvidas neste campo expandiram o entendimento sobre como a disbiose influencia diversas condições patológicas.

Critérios de Exclusão: artigos de revisão de qualquer natureza, artigos com metodologia qualitativa e relatos de casos. Ainda, foram excluídos todos os estudos que não responderam a questão desta pesquisa, estudos duplicados nas bases de dados e bibliotecas digitais, sendo que quando presente em mais de uma base e/ou biblioteca digital foi considerado o estudo encontrado na primeira base e/ou biblioteca digital. Estudos relacionados à pandemia de COVID-19 também foram excluídos.

O processo de seleção dos artigos foi feito de forma independente por dois revisores, sendo o mestrando e seu orientador, e em casos de discordância uma terceira revisora foi chamada para fins de desempate, considerando os critérios de elegibilidade já estabelecidos anteriormente. Para facilitar este processo, os artigos potencialmente elegíveis foram enviados a plataforma Rayyan, e, em momentos distintos os pesquisadores envolvidos avaliaram de forma cega cada artigo e definiram se o mesmo faria ou não parte desta revisão, em seguida, abriu-se o cegamento e os casos discordantes foram resolvidos por consenso ou por intermédio de um terceiro pesquisador.

A partir do levantamento inicial, os artigos selecionados foram tabulados em instrumento organizado. Para a organização e categorização dos resultados, os artigos também foram submetidos à leitura analítica, com a finalidade de ordenar e resumir as informações contidas nas fontes, de forma que possibilitem a obtenção da resposta de pesquisa e o alcance dos objetivos propostos.

As publicações selecionadas foram analisadas por dois revisores, de acordo com as principais informações de cada estudo, sendo elas: nome dos autores, data de publicação, local e país do estudo; participantes, objetivo, amostragem, coleta de dados, análise e descrição dos resultados.

Todos os artigos selecionados foram avaliados em texto completo, observando se de fato atendiam aos critérios da pesquisa. Aqueles que foram excluídos nesta etapa tiveram seu motivo de exclusão registrado a fim de serem mencionados nos

resultados desta revisão. Para operacionalizar esta etapa foi utilizado a plataforma web Rayyan.

Em seguida, os artigos selecionados foram agrupados e organizados tendo como critério de organização a similaridade metodológica, os resultados e conclusões dos artigos analisados.

3.2.4. Etapa 5 e 7: Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

Cada estudo foi avaliado de acordo com as diretrizes do protocolo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), visto que este é um sistema que visa a graduação da qualidade das evidências e a força das recomendações. Logo, em cada estudo selecionado foi realizada uma leitura minuciosa frente a metodologia utilizada do estudo a fim de identificar a qualidade dos estudos randomizados e observacionais, através dos níveis de evidência no qual são classificados em alto, moderado, baixo e muito baixo (BRASIL, 2014).

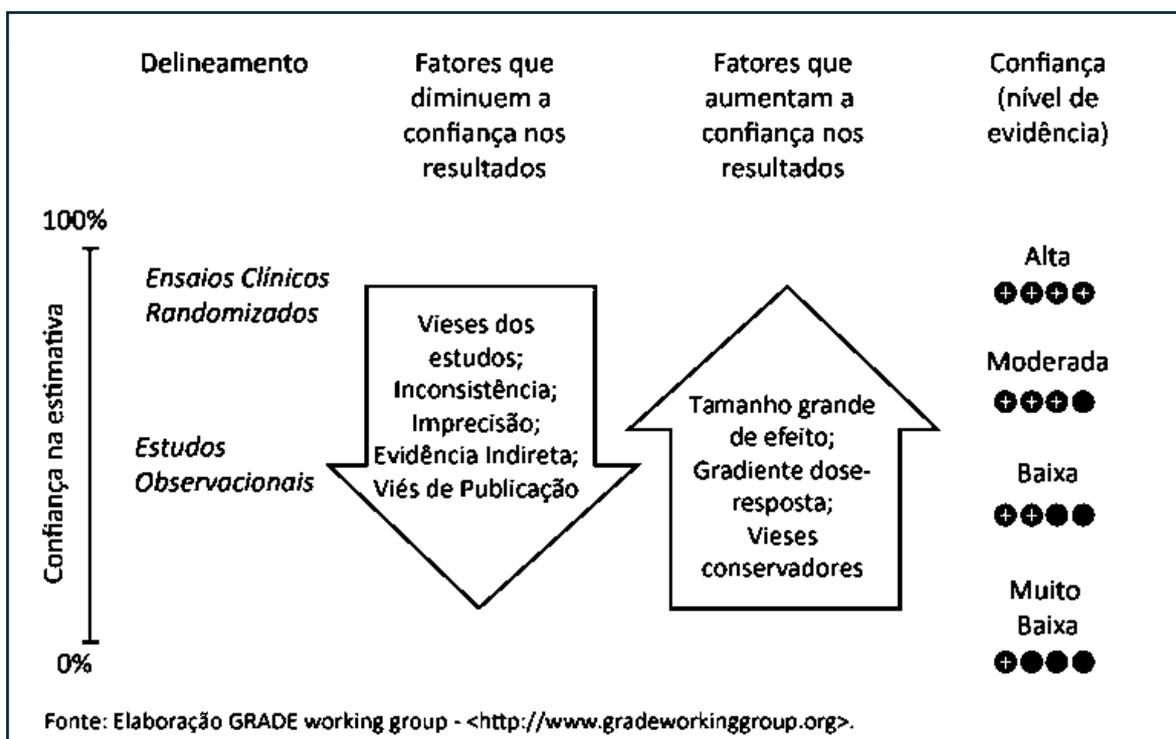


Figura 1: Graduação dos níveis de evidência conforme sistema GRADE

Fonte: Brasil, 2014, pág. 62.

No sistema GRADE, ensaios clínicos randomizados (começam com nível de evidência alto) e estudos observacionais (começam com nível de evidência baixo) e ambos podem ter a qualidade da evidência reduzida, devido à presença de limitações metodológicas referentes ao seu delineamento ou execução, como por exemplo: Risco de viés; Inconsistências; Imprecisão, Viés de publicação; Intervalo de confiança menor que 95%, dentre outros.

A figura a seguir exemplifica a análise de fatores que reduzem a qualidade das evidências dos artigos científicos.

Quadro 3: Limitações do estudo em ensaios clínicos randomizados de superioridade

1 – Ausência de sigilo da alocação
Pesquisadores envolvidos no recrutamento no recrutamento dos pacientes podem prever para qual grupo o próximo paciente incluído na pesquisa será alocado devido à ausência de sigilo da lista de alocação ou a de randomização inadequada (por exemplo, alocação pelo dia da semana, data de nascimento ou alternância)
2- Ausência de mascaramento (cegamento)
Paciente, cuidados, coletadores de dados, avaliadores de desfecho e analistas de dados cientes ao grupo ao qual as pacientes são alocadas
3- Seguimento incompleto
Perda no seguimento de pacientes randomizados e ausência de análise por intenção de tratar (intention-to-treat)
4-Relato seletivo de desfecho
Relato incompleto ou ausente de alguns desfechos com base nos resultados
5- Outras limitações
Interrupção precoce do estudo por benefício. Utilização de medidas de desfecho sem validação (ex: desfecho relatado pelo paciente)

Fonte: Brasil, 2014, pág. 48.

Quadro 4: Limitações dos estudos observacionais

1-Seleção e inclusão inadequada de participantes
Pareamento inadequado em estudos de casos e controle (sub ou sobre pareamento) Seleção de grupos expostos e não expostos em estudos de coorte a partir de diferentes populações
2-Ausência de mascaramento (cegamento)
Diferenças na avaliação da exposição em estudos de casos e controles (ex: viés de recordação) Diferenças na avaliação dos desfechos em estudos de coorte (ex: diferente vigilância nos desfechos em expostos e não-expostos)

3- Falhas para controlar adequadamente os fatores de confusão
Ausência de medidas acuradas para os fatores prognósticos conhecidos Pareamento inadequado e/ou ajustamento inadequado na análise estatística para os fatores prognósticos
4- Seguimento incompleto
Fonte: Elaboração própria

Fonte: Brasil, 2014, pág. 48.

Quadro 5: Fatores que reduzem a qualidade de evidência

Fator	Consequência
Limitações metodológicas (risco de viés)	↓ 1 ou 2 níveis
Inconsistência	↓ 1 ou 2 níveis
Evidência indireta	↓ 1 ou 2 níveis
Imprecisão	↓ 1 ou 2 níveis
Viés de publicação	↓ 1 ou 2 níveis

Fonte: Brasil, 2014, pág. 47.

Ainda, quando a classificação de cada estudo não é rebaixada, pode-se adicionar a este o aumento da sua qualidade, considerando os seguintes critérios: grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e os fatores de confusão residuais.

Quadro 6: Fatores que elevam a qualidade da evidência

Fator	Consequência
Elevada magnitude de efeito	↑ 1 ou 2 níveis
Fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa	↑ 1 nível
Gradiente dose-resposta	↑ 1 nível

Fonte: Brasil, 2014, pág. 47.

Por fim, cada estudo foi avaliado por meio da força de recomendação de cada conduta a fim de julgá-la como adotada ou rejeitada para a prática. Logo, avaliar esses desfechos envolve averiguar a confiabilidade e validade dos dados para cada resultado (Brasil, 2014)

Para organização de todo esse processo de análise, utilizou-se como ferramenta auxiliar o aplicativo GRADEPRO-GTD, o qual está disponível online e gratuitamente.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de um estudo de revisão, o mesmo não foi submetido à apreciação ética.

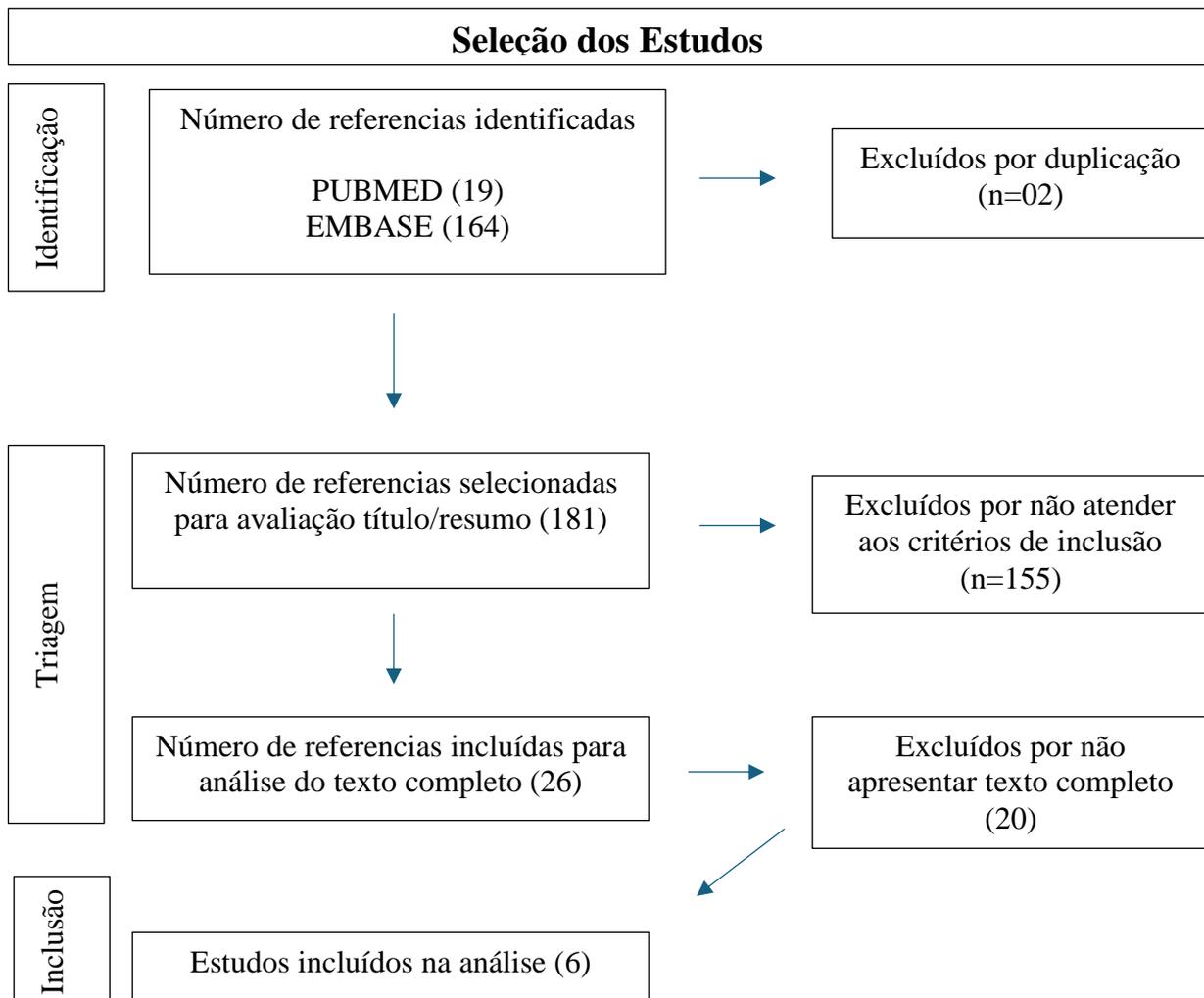
5. RESULTADOS

Durante o processo de seleção dos artigos, os títulos e os resumos dos artigos encontrados na busca foram lidos e analisados por dois autores para eleger os que fariam parte da pesquisa, sendo excluídos os estudos que não atendessem aos critérios de inclusão.

Posteriormente, os artigos passaram para a fase seguinte, no qual envolveu a leitura completa de cada um dos artigos selecionados por dois autores independentes, com o objetivo de confirmar a pertinência à questão de revisão e, em caso positivo, extrair os dados de interesse. Em situações de dúvidas, com vistas a entrar em acordo em relação aos conflitos, a decisão ficou a cargo de uma terceira pesquisadora em relação aos estudos em que não houvesse consenso.

O fluxograma a seguir apresenta o processo de seleção dos artigos analisados.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos analisados, por base de dados.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ARTIGOS

Foram eleitos 06 artigos para a análise nesta revisão, o quadro 7 apresenta os artigos analisados.

Dentre esses artigos, a maioria (n=3/50%) foram publicados no ano de 2022 e os demais foram distribuídos igualmente nos anos de 2017, 2020 e 2023, correspondendo a 16,7% cada um deles.

Quanto ao tipo de estudo, a maioria (n=5/ 83,3%) foram estudos de Coorte e apenas um Ensaio Clínico Randomizado.

E, apesar da maioria dos artigos terem sido desenvolvidas sob um mesmo tipo de estudo, justifica-se que uma das principais razões para a ausência de meta-análise nesta pesquisa foi devido a heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão, no que tange as intervenções avaliadas e os desfechos medidos.

Desta forma, a heterogeneidade dos estudos dificultou a combinação quantitativa dos resultados de forma que produzisse conclusões significativas e confiáveis.

Quadro 7: Caracterização dos artigos analisados quanto ao ano de publicação, título, objetivo, tipo de estudo e método. 2023.

ARTIGO	ANO	AUTORES	TÍTULO ARTIGO	OBJETIVO DA PESQUISA	TIPO DE ESTUDO	MÉTODO
A1	2017	Zakharkina <i>et al</i>	The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia	Hipótese de que ventilação mecânica e a administração de antibióticos diminuem a diversidade das infecções do microbioma e que essas alterações sejam mais profundas em pacientes que desenvolvem PAV	Coorte	Pacientes de UTI intubados e ventilados mecanicamente foram incluídos. Os aspirados traqueicos foram obtidos três vezes por semana. O sequenciamento do gene 16S rRNA com a plataforma Roche 454 foi usado para medir a composição do microbioma respiratório. As associações foram testadas com análise de modelo misto linear e análise de coordenadas principais
A2	2020	Kitsios, Georgios D. <i>et al</i>	Respiratory tract dysbiosis is associated with worse outcomes in mechanically ventilated patients	Examinar se os perfis do microbioma do trato respiratório estão associados à inflamação do hospedeiro e aos resultados clínicos de insuficiência respiratória aguda.	Coorte	Coletados cotonetes orais, aspirados endotraqueais (ETAs) e amostras de plasma de pacientes ventilados mecanicamente. Realizaram o sequenciamento do gene de RNA ribossômico 16S para caracterizar a microbiota do trato respiratório superior e inferior e classificar os pacientes em subfenótipos de resposta do hospedeiro com base em variáveis clínicas e biomarcadores plasmáticos de imunidade e inflamação inatas. Derivaram métricas de diversidade e clusters de composição com modelos multinomiais de Dirichlet e examinamos nossos dados para associações com subfenótipos e resultados clínicos.

A3	2022	Fen D. <i>et al.</i>	Untargeted 16s Gene Sequencing Versus Broncho-Alveolar Lavage Fluid Culture for the Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia	Explorar o papel que o sequenciamento 16S poderia ter na detecção de patógenos e no diagnóstico de PAV	Coorte	O líquido de lavagem broncoalveolar (BALF) de pacientes com suspeita de VAP foi coletado entre fevereiro de 2016 e fevereiro de 2018. O sequenciamento de rRNA 16S foi avaliado por sua capacidade de: (1) diagnosticar VAP (definido como cultura BALF positiva com corte ≥ 104 CFU/mL) através de $\&\#65279$; análise de diversidade microbiana; e (2) identificar patógenos prioritários. A área sob a curva de características operacionais do receptor (AUROCC) foi calculada e a sensibilidade e a especificidade otimizadas para exclusão foram relatadas.
A4	2022	Fromentin, M <i>et al.</i>	Pulmonary microbiome in intensive care: evolution and risk factors of V	Caracterizar e comparar as alterações temporais do microbioma bacteriano pulmonar, independentemente de os pacientes da UTI desenvolverem pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) ou não	Coorte	Na admissão na UTI, o filo Bacteroidetes e a classe Bacteroidia estavam mais representados nos pacientes que eventualmente desenvolveram PAV.
A5	2023	Alagna <i>et al.</i>	Changes in upper airways microbiota in ventilator-associated pneumonia	Avaliar a composição e a variação ao longo do tempo da microbiota das vias aéreas superiores em pacientes em VM por razões não pulmonares	Coorte	Análise exploratória de dados coletados em um estudo observacional prospectivo em pacientes intubados para condições não pulmonares. A análise da microbiota (através do perfil do gene 16S-rRNA) foi realizada em aspirados endotraqueais (na intubação, T0 e após 72 h, T3) de pacientes com VAP (coorte de casos) e um subgrupo de pacientes com NO-VAP (coorte controle, combinado de acordo com o tempo total de intubação).

A6	2022	Johnstone, <i>J et al</i>	Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients	Avaliar o efeito do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG na prevenção de PAV, infecções adicionais e outros resultados clinicamente importantes na unidade de terapia intensiva (UTI)	Ensaio Clínico Randomizado	Estudo randomizado controlado por placebo em 44 UTIs no Canadá, Estados Unidos e Arábia Saudita envolvendo adultos com previsão de necessitar de ventilação mecânica por pelo menos 72 horas. Um total de 2653 pacientes foram inscritos de outubro de 2013 a março de 2019 (acompanhamento final, outubro de 2020). Intervenções Enteral <i>L rhamnosus</i> GG (1 x 10 ¹⁰ unidades formadoras de colônias) (n = 1321) ou placebo (n = 1332) duas vezes ao dia na UTI.
----	------	------------------------------	---	--	----------------------------	---

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE DISBIOSE DO MICROBIOMA PULMONAR EM PACIENTES SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA E A RELAÇÃO COM A PAV ENCONTRADOS NOS ARTIGOS

Findada a análise dos artigos, buscou-se classificar os principais fatores que estariam relacionados a disbiose do microbioma pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica e a relação com a PAV, estes foram classificados conforme o quadro a seguir:

Quadro 8: Caracterização dos artigos que compõem a amostra do estudo quanto ao número de participantes, desfecho analisado e microorganismos encontrados. 2023.

Artigo	Citação/Ano/Área de atuação	N participantes	Desfecho	Microorganismos encontrados
A1	Zakharkina/ 2017 / Medicina	T= 35 +PAV= 11 -PAV** = 9 -PAV* = 9	A disbiose do microbioma respiratório foi mais intensa em pacientes que desenvolveram PAV do que naqueles que não desenvolvem pneumonia.	Encontraram associações positivas com a abundância relativa de <i>Burkholderia</i> , <i>Bacillales</i> (sendo <i>Staphylococcus aureus</i> a espécie mais importante) e, embora menos convincentemente, <i>Pseudomonadales</i>
A2	Kitsios, G et al/ 2020 /medicina	T = 301* +PAV = 120 ⊥CRP+ =73 ⊥CRP+ = 152	Os perfis da comunidade respiratória dos pacientes da UTI não apenas se desviaram sistematicamente das comunidades representativas do microbioma respiratório saudável, mas também variaram substancialmente entre os pacientes da UTI. Detectaram associações perigosas para bactérias	Os gêneros patogênicos associados ao subfenótipo hiperinflamatório encontrados nessa coorte, foram <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> e <i>Enterobacteriaceae</i> . Foi verificada uma abundância de bactérias patogênicas típicas (ou seja, <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> e <i>Enterobacteriaceae</i>) foi associada a maiores chances de classificação no subfenótipo hiperinflamatório e menos VFDs no caso da abundância relativa de <i>Staphylococcus</i> (P ajustado < 0,05; Figura 4A). Por outro lado, a alta abundância relativa de

			<p>patogênicas e associações protetoras para bactérias de origem oral. Assim, embora as abordagens de agrupamento não sejam generalizáveis e transferíveis em outras coortes, elas nos ofereceram insights importantes sobre a ecologia da microbiota respiratória em doenças críticas e as principais características preditivas dos perfis microbianos.</p>	<p>membros típicos do microbioma pulmonar saudável (os gêneros <i>Prevotella_7</i>, <i>Streptococcus</i> ou <i>Haemophilus</i>) teve associações protetoras com menor risco de mortalidade ou mais VFDs. Um padrão semelhante de resultados foi visto para análises restritas a amostras sem culturas respiratórias positivas. Essas análises em nível de gênero revelaram que as associações significativas com resultados clínicos adversos e foram explicadas pela alta abundância relativa de gêneros patogênicos específicos ou, inversamente, pela baixa abundância relativa de bactérias protetoras de origem oral.</p>
A3	Fen, D / 2022 / Medicina	T = 91 +PAV = 37	<p>Pacientes com PAV apresentaram microbiodisbiose significativa com diversidade alfa reduzida.</p> <p>Pacientes com suspeita de PAV, a abundância relativa de bactérias patogênicas específicas do microbioma pulmonar permitiu a exclusão desses patógenos. Isso pode orientar o tratamento com antibióticos à beira do leito em um futuro próximo</p>	<p>A análise de rRNA de 16s mostrou melhor discriminação para identificação do patógeno (variação AUROC: 0,89-0,998), com pontos de corte de abundância relativa específica do patógeno capazes de excluir de forma confiável <i>Pseudomonas</i> [sensibilidade, 1,0 (IC 95% 0,69-1,0): especificidade, 0,99 (0,93-1,0)] e <i>Klebsiella</i> [sensibilidade, 1,0 (0,4-1,0): especificidade, 0,99 (0,94-1,0)],</p>
A4	Frometin, M <i>et al.</i> /2022 / Medicina	T = 38 +PAV (caso) = 18 -PAV (controle) = 18	<p>Identificaram 281 táxons ou unidades taxonômicas operacionais em 293 amostras distribuídas em quatro filas predominantes. A evolução dinâmica da microbiota pulmonar destacou um aumento constante na abundância relativa de <i>Bacteroidetes</i>, enquanto estes de <i>Firmicutes</i></p>	<p>Na admissão na UTI, o filo <i>Bacteroidetes</i>. Na admissão na UTI, o filo <i>Bacteroidetes</i> ($p = 0,017$) e a classe <i>Bacteroidia</i> ($p = 0,018$) estavam mais representados nos pacientes que eventualmente desenvolveram PAV. Para todos os pacientes, o estudo dinâmico destacou uma correlação positiva altamente significativa entre alterações na microbiota pulmonar e orofaríngea para diversidade ($r = 0,87$ (0,42;1), $p < 0,001$),</p>

			diminuíram sob ventilação mecânica (VM)	para abundância relativa de <i>Bacilos</i> ($r = 0,91$ (0,77;1).), $p < 0,001$) e para abundância relativa de <i>Bacteroidia</i> ($r = 0,99$ (0,94;1), $p < 0,001$). Houve uma diminuição significativa da diversidade alfa tanto no OPS ($p < 0,001$) quanto no ETA durante a VM ($p = 0,006$), e uma diminuição significativa da abundância relativa de <i>Bacilos</i> no ETA ($p < 0,001$). Em média, a abundância relativa de <i>Bacteroidia</i> nos pulmões aumentou em 14% adicionais por dia de VM em pacientes com PAV em comparação aos controles ($p = 0,025$). A AR de <i>Bacilos</i> na orofaringe diminuiu mais 9% por dia de VM em pacientes com PAV em comparação aos controles ($p = 0,049$).
A5	Alagna, L et al. / 2023 / Medicina	T = 35 +PAV= 13 -PAV = 22	Pacientes com +PAV revelaram uma complexidade microbiana significativamente menor da microbiota das vias aéreas superiores em comparação com os controles -PAV (índice de diversidade alfa de 84 ± 37 e 160 ± 102 , no grupo VAP e NO_VAP, respectivamente, valor $p < 0,012$).	Observou-se diminuição geral na diversidade microbiana em ambos os grupos, sendo que uma perda de alguns gêneros (<i>Prevotella</i> 7, <i>Fusobacterium</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> e <i>Haemophilus</i>) foi encontrada em pacientes com +PAV. Em contraste, oito gêneros pertencentes aos Bacteroidetes, Firmicutes e Fusobacteria phyla foram predominantes neste grupo. No entanto, não está claro se a PAV causou disbiose ou a disbiose causou a PAV.
A6	Johnstone et al. / 2022/ Medicina	T = 2650 +PAV = 1576	Entre os pacientes críticos que necessitam de ventilação mecânica, a administração do probiótico <i>L rhamnosus</i> GG em comparação com o placebo não resultou em nenhuma diferença significativa no desenvolvimento de PAV e/ou disbiose.	Não realizado culturas.

			Esses achados não apoiam o uso de <i>L rhamnosus</i> GG para prevenção de pneumonia associada ao ventilador ou outros desfechos clinicamente importantes em pacientes críticos.	
--	--	--	---	--

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

T= Total de participantes / +PAV =Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Positiva / -PAV* = Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Negativa, sem colonização / -PAV** = Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Negativa, porém com colonização / \perp CRP+ = Cultura respiratória positiva / \perp CRP- = Cultura respiratória negativa.

* Neste estudo um paciente esteve incluído em mais de uma classificação.

A análise do quadro acima permite identificar que nos casos em que houve PAV confirmada, a disbiose também esteve presente. Ainda, foi possível verificar que esses estudos exploram a relação entre a microbiota respiratória e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), com foco na disbiose microbiana, diversidade e identificação de patógenos específicos. Observou-se uma associação entre a disbiose mais profunda e o desenvolvimento de PAV, com destaque para a presença de Burkholderia, Bacillales (principalmente *Staphylococcus aureus*), e, em menor grau, Pseudomonadales. Além disso, padrões de microbioma variaram entre pacientes críticos, com algumas bactérias associadas a desfechos adversos e outras oferecendo efeitos protetores. A análise do rRNA de 16s mostrou ser uma ferramenta eficaz para discriminar patógenos específicos, sugerindo potenciais abordagens para o tratamento com antibióticos. A administração de probióticos, como *L rhamnosus* GG, não demonstrou eficácia na prevenção de PAV ou disbiose em pacientes críticos. Contudo, a relação disbiose e PAV permanece incipiente.

5.3. FATORES RELACIONADOS A DISBIOSE PULMONAR

A seguir apresentamos os fatores que foram identificados nas publicações e relacionados à disbiose pulmonar.

Quadro 9: Fatores relacionados à disbiose do microbioma pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica e a relação com PAV encontrados nos artigos.

Artigo	Citação/Ano/Área de atuação	Disbiose +	Fator relacionado
A1	Zakharkina/ 2017 / Medicina	Sim	Pneumonia
A2	Georgius, D et al/ 2020 /medicina	Sim	Patógenos
A3	Fen, D / 2022 / Medicina	Sim	Patógenos
A4	Frometin, M et al. /2022 / Medicina	Sim	Patógenos
A5	Alagna, L et al. / 2023 / Medicina	Sim	Pneumonia
A6	Johnstone et al. / 2022/ Medicina	Não relacionado	Probióticos

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Quando analisados os fatores relacionados a disbiose, verificou-se que aqueles relacionados a infecções prevaleceram, sendo a pneumonia ou ação de patógenos os prevalentes.

5.4. SUMARIZAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS SEGUNDO O GRADE

Ao conduzir a avaliação de qualidade das evidências com base no sistema GRADE em relação aos artigos desta revisão sistemática, a mesma foi categorizada em disbiose pulmonar.

Nesse processo, percebeu-se uma diversidade de evidências classificadas, onde 01 estudo foi considerado “alto”, 02 foram considerados “moderados”, 01 estudo foi classificado como “baixa” evidência e 02 estudos foram classificados como “muito baixos”.

Esse fenômeno se deve, em grande parte, a maneira abrangente pela qual a relação entre a disbiose e a questão da pneumonia associada à ventilação mecânica foi tratada, ou seja, a falta de foco preciso foi uma das principais razões para a classificação de algumas evidências tão baixas. Outros artigos revisados, se aprofundaram o suficiente na disbiose pulmonar e sua influência na PAVM, isso por sua vez, aumentou a qualidade das evidências.

Vale destacar que, por em sua maioria se tratar de estudos de coorte, a pontuação para classificação do nível de evidência já iniciava abaixo do esperado e, durante as análises, em alguns artigos não foram observadas características nas publicações que justificassem o acréscimo de pontos e consequente melhora na qualidade da evidência.

A figura a seguir, apresenta a análise da qualidade das evidências metodológicas segundo o GRADE:

Figura 2: Análise da evidência a partir da comparação entre Disbiose pulmonar e Pneumonia associada à ventilação mecânica segundo GRADE}

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	DISBIOSE PULMONAR	PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Probióticos (Johnstone et al., 2021) (seguimento: 6 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	forte associação gradiente de dose-resposta	2650	573	-	mean 95 22 mais alto (95 mais alto para 95 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
Pneumonia (Tetyana Zakharkina et al., 2017) (seguimento: 2 anos)												
1	estudo observacional	não grave	grave ^c	não grave	não grave	forte associação gradiente de dose-resposta	156	11	-	mean 95 7 mais alto (95 mais alto para 95 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Pneumonia (Alagna et al., 2023) (seguimento: 2 anos)												
1	estudo observacional	grave ^d	não grave	não grave	não grave	gradiente de dose-resposta	69	18	-	mean 95 26 mais alto (95 mais alto para 95 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Patógenos (Fen et al., 2022) (seguimento: 2 anos)												
1	estudo observacional	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	gradiente de dose-resposta	91	37	-	mean 95 41 mais alto (95 mais alto para 95 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
Patógenos (Melânia et al., 2022) (seguimento: 2 meses)												
1	estudo observacional	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	gradiente de dose-resposta	38	19	-	mean 95 50 mais alto (95 mais alto para 95 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
Patógenos (Georgios et al, 2020) (seguimento: 2 anos)												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação gradiente de dose-resposta	301	120	-	mean 95 40 mais alto (95 mais alto para 95 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Explanations

a. Artigo possui muitas limitações como: ausência de estudos comparativos diretos, os resultados poderiam ter sido diferentes usando uma dose, gênero, espécie ou cepa alternativos ou se estudados em populações especializadas, também não foi possível examinar a microbiota pulmonar ao longo do tempo ou entre grupos, ou a colonização gastrointestinal probiótica neste ensaio.

b. Artigo não é claro em relação a pesquisa

c. Artigo traz diversas informações sem aprofundá-las

d. Artigo utiliza base de dados para estudo ainda não publicada

Em resumo, a análise dos artigos apresentou algumas limitações, ausência de estudos comparativos diretos e a impossibilidade de examinar a microbiota pulmonar ao longo do tempo ou entre grupos. Assim como também alguns estudos não demonstraram clareza em relação à pesquisa, sendo observado também a utilização de base de dados para o estudo que ainda não foi publicada. Fatores estes que prejudicam a qualidade das evidências das publicações.

Nesse sentido, ao analisar a qualidade das evidências das publicações é necessário que se use uma base sólida como parâmetro norteador uma vez que essas evidências podem auxiliar na prática profissional, pois podem contribuir para tomada de decisões informadas e fundamentadas em dados sólidos.

O método GRADE, ao fornecer uma estrutura rigorosa para essa análise promove a confiabilidade nos resultados, auxiliando assim, os profissionais de saúde envolvidos no manejo de pacientes internados em terapia intensiva.

Nesse contexto, referente a tabela de qualidade da evidência dos artigos analisados, nota-se que apenas um dos seis artigos possuem qualidade de evidência alta ⊕⊕⊕⊕, sendo ele relacionado a patógenos. Dos demais artigos, dois tiveram a qualidade de evidência moderada ⊕⊕⊕○ os quais estão relacionados com pneumonia e probióticos, um foi classificado como baixo ⊕⊕○○ relacionado a pneumonia e dois foram classificados como muito baixo ⊕○○○, os quais foram relacionados a patógenos.

Quadro 10: Nível das evidências dos artigos analisados, conforme método GRADE.

Artigo	Fator analisado	Nível de Evidência
A2	Patógenos	⊕⊕⊕⊕
A1	Pneumonia	⊕⊕⊕○
A3	Patógenos	⊕○○○
A4	Patógenos	⊕○○○
A5	Pneumonia	⊕⊕○○
A6	Probióticos	⊕⊕⊕○

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Diante do exposto, a observação dos resultados demonstra que a confiabilidade das conclusões extraídas de alguns estudos ainda é limitada, pois quando a evidência é classificada como “baixa” ou “muito baixa” implica que os resultados não podem ser considerados suficientes para sustentar recomendações ou ações clínicas ou práticas com certo grau de confiança, criando incertezas para aqueles que buscam informações para a tomada de decisão.

Deste modo, esses resultados indicam a necessidade de mais pesquisas e estudos comparativos diretos para confirmar os achados e superar as limitações identificadas. A descoberta de um tratamento eficaz para a disbiose pulmonar e a pneumonia associada à ventilação mecânica pode ter implicações significativas para o manejo de pacientes internados em unidades de terapia intensiva.

6 DISCUSSÃO

A microbiota é a comunidade ecológica de organismos comensais e simbióticos que habitam um espaço corporal específico e interagem com mecanismos fisiológicos locais (Marchesi, Ravel, 2015). Neste sentido, nomina-se de diversidade α (alfa) a medida que avalia a variedade e abundância de espécies dentro de uma única comunidade ou amostra e a diversidade de β (beta), a comparação entre a composição de espécies entre diferentes comunidades ou amostras, indicando o quanto elas variam entre si.

Nesse contexto, avanços recentes de pesquisas na área respiratória e a implementação de tecnologias de sequenciamento de próxima geração desmascararam o velho dogma da esterilidade pulmonar (Charlson *et al.*, 2011). Ainda, tal fato pode ser justificado de acordo com modelos experimentais cuja microbiota intestinal pode influenciar a microbiota pulmonar, o que aponta a existência de um eixo intestino-pulmão da microbiota via sangue ou translocação linfática da permeabilidade alterada da mucosa intestinal para o pulmão (Budeen *et al.*, 2017; Enaud *et al.*, 2020).

A literatura descreve uma abundância na composição da microbiota pulmonar de *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* e *Haemophilus*, mas isso pode ser altamente variável. E, apesar da microbiota ter como característica a resiliência, definida como a capacidade da comunidade microbiana de recuperar sua função inicial ou composição taxonômica após uma perturbação acentuada (Sommer *et al.*, 2017; Lozupone *et al.*, 2012; Fragiadakis *et al.*, 2020), a VM é uma condição que interfere agressivamente na homeostase pulmonar fisiológica (Yin, Hountras, Wunderink, 2017).

Os critérios de utilização da VM diferem conforme os resultados desejados. Em casos de emergência, particularmente em que o perigo à vida impede uma avaliação adequada da capacidade respiratória, a avaliação clínica assume maior relevância na decisão de iniciar a VM, sendo complementada por determinados indicadores laboratoriais. Em outras circunstâncias, a VM é recomendada quando há comprometimento significativo na troca de gases nos pulmões, devido a doenças ou condições que afetam negativamente a oxigenação ou a ventilação alveolar. Esse

comprometimento leva a um estado de insuficiência respiratória, que apresenta um risco potencial ou imediato à vida (Carvalho *et al.*, 2007).

A insuficiência respiratória pode ser categorizada, baseada em análises gasométricas, em três tipos principais: hipercápnica, hipoxêmica ou mista na qual, a insuficiência hipercápnica é identificada pelo aumento da PaCO₂ para mais de 45 a 50mmHg, acompanhado de acidemia, isto é, pH abaixo de 7,34. A hipoxêmica é caracterizada por uma PaO₂ inferior a 55 a 60mmHg, em ar ambiente, ou ainda mais baixa sob oxigenoterapia. O tipo misto ocorre quando há uma grave hipoxemia em conjunto com a retenção de CO₂ e acidose respiratória. Além dos critérios gasométricos, a insuficiência respiratória também é diagnosticada por meio de sinais clínicos, incluindo respiração rápida (frequência respiratória > 30rpm), sudorese intensa, taquicardia, uso de musculatura respiratória acessória (como os músculos esternocleidomastoideo e abdominais), retrações supraclaviculares, esternais ou intercostais, ou movimento respiratório paradoxal, indicativo de disfunção ou fadiga do diafragma (Carvalho *et al.*, 2007).

O fundamento do ventilador mecânico baseia-se em criar um fluxo de gás que resulta em uma específica alteração de volume, acompanhada de uma variação de pressão correspondente. Com o avanço da tecnologia, especialmente com os ventiladores controlados por microprocessadores, as capacidades para monitorar e ajustar o fluxo, o volume e a pressão têm melhorado significativamente. Esses avanços permitem que a equipe de cuidados intensivos tenha acesso a uma variedade cada vez maior de dados e ferramentas de análise dos parâmetros respiratórios, enriquecendo o processo de tomada de decisões clínicas (Carvalho *et al.*, 2007).

E, para que a VM aconteça, é necessária a intubação orotraqueal. Este procedimento conecta a orofaringe com o sistema pulmonar, que é naturalmente separado pela glote e pela laringe, sendo assim, quando há patógenos que produzem biofilme, o microbioma pulmonar sofre alterações podendo desencadear alguma patologia (Fernández-Barat *et al.*, 2020).

Ao encontro do verificado na literatura, os artigos analisados não apresentaram os motivos da intubação e consequente VM. A maioria dos estudos se referiram a pacientes em VM como um todo, sem distinção sobre as razões que levam à intubação, ou seja, condições pulmonares ou não pulmonares (Dickson *et al.*, 2020; Huebinger *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2016). No entanto, essa distinção pode ser

importante, especialmente ao analisar a dinâmica da microbiota pulmonar e a potencial associação com eventos relacionados à VM, como PAV (Alagna *et al.*, 2023).

A pneumonia representa uma inflamação do parênquima pulmonar induzida por uma ampla gama de agentes etiológicos. No contexto hospitalar, pneumonias nosocomiais são frequentemente ocasionadas por patógenos como *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. De particular relevância é a PAV, a qual se destaca como a infecção nosocomial preeminente em Unidades de Terapia Intensiva. Esta condição é definida pela inflamação do tecido pulmonar emergindo no período subsequente a 48 a 72 horas após a realização da intubação endotraqueal e a instauração da ventilação mecânica. A PAV constitui um desafio significativo, tanto no diagnóstico quanto no tratamento, destacando a necessidade de estratégias de prevenção e manejo eficazes nesse ambiente crítico (Barbieri Costa *et al.*, 2016).

Para diagnóstico de PAV, são considerados critérios como febre, alterações na contagem de leucócitos, alterações nas secreções pulmonares, além de alterações radiográficas dos pulmões (Wunderink *et al.*, 1992; Siqueira *et al.*, 2023).

Uma análise sistemática recente conduzida por Fernando *et al.* (2020) examinou a eficácia de várias técnicas diagnósticas para PAV, incluindo exame físico, contagem de leucócitos, radiografia do tórax, Pontuação Clínica de Infecção Pulmonar (CPIS) e testes microbiológicos, utilizando a histopatologia do tecido pulmonar como o critério padrão. A escolha da histopatologia se deve à sua capacidade de identificar especificamente patógenos no tecido pulmonar afetado, evitando a influência de bactérias presentes em outras partes do corpo. Os resultados desta revisão revelaram que nenhum desses métodos diagnósticos se mostrou precisamente confiável. Desta forma, os autores concluíram que a diversidade de critérios diagnósticos poderia, de fato, comprometer a sensibilidade e especificidade na identificação correta da PAV, ressaltando a necessidade de cautela na interpretação desses métodos.

Esta falta de consenso entre os critérios diagnósticos da PAV pode estar relacionada à complexidade das mudanças fisiológicas e doenças pulmonares que mimetizam ou que vêm associadas em pacientes sob ventilação mecânica (Petersen *et al.*, 1999).

Acredita-se que as estratégias clínica e bacteriológica são, preferencialmente, as mais utilizadas para diagnóstico da pneumonia (Liu *et al.*, 2014). Nesse sentido, a

análise microbiológica de secreções pulmonares permite diferenciar colonização bacteriana da infecção pulmonar e pode agilizar o tratamento e, por permitir a avaliação citológica de células obtidas a nível alveolar, o Lavado Bronco Alveolar permite investigação diagnóstica complementar em casos suspeitos de infecção pulmonar (Frye et al., 2020).

Sobre a microbiota pulmonar, Alagna *et al.* (2023) destacam que em uma amostra pequena realizada em pacientes em VM, a diversidade microbiana na intubação foi menor em pacientes com PAV em comparação com pacientes sem PAV, cujos pacientes com PAV revelaram uma complexidade microbiana menor da microbiota das vias aéreas superiores em comparação aos controles sem PAV. Fenn *et al.* (2022) também abordaram a apresentação de disbiose microbiana significativa com diversidade alfa reduzida em pacientes com PAV e entre aqueles que apresentavam suspeita de PAV, a abundância relativa de bactérias patogênicas específicas do microbioma pulmonar permitiu a exclusão desses patógenos. Tais achados agregam aos resultados de outras pesquisas que também observaram que a microbiota pulmonar sofre uma profunda redução na diversidade de espécies dentre os pacientes em VM (Kelly *et al.*, 2016; Dickson *et al.*, 2020).

O que se verifica diante dos resultados tanto desta revisão quanto de outras pesquisas é que ainda não está claro se a PAV causa disbiose ou se a disbiose causa PAV. As evidências apontam que a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica estão relacionadas a propensão de adquirir patógenos que podem afetar a microbiota pulmonar de várias maneiras (Zakharkina *et al.*, 2017).

Outrossim, a disbiose pode levar à proliferação de patógenos oportunistas que causam inflamação e contribuem para a patogênese de diversas doenças pulmonares e em virtude disso, compreender a disbiose pulmonar e como ela ocorre é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes para diversas doenças pulmonares (Bassis *et al.*, 2015; Langelier *et al.*, 2018).

Ademais, como já dito, a biodiversidade pulmonar diminui ao longo do tempo durante a ventilação mecânica e na ocorrência da PAV. Já a disbiose pulmonar é caracterizada por uma mudança em direção a patógenos bacterianos dominantes (principalmente *Proteobacteria*), já o enriquecimento de bactérias associadas ao intestino (principalmente *Enterobacteriaceae*) é uma característica específica que distingue os pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (Fromentin, 2021).

Fromentin *et al.* (2022), relatam que na admissão na UTI, o filo Bacteroidetes e a classe Bacteroidia estavam mais representados nos pacientes que eventualmente desenvolveram PAV e acrescentam que uma diminuição mais rápida de Bacilos na orofaringe, bem como um aumento mais rápido de Bacteroidia nos pulmões foram associados ao desenvolvimento de PAV. Isso corrobora na representação de um padrão de disbiose que predispõe os pacientes admitidos nas UTI.

Sob esta lógica, destacam-se as infecções nas quais a intubação orotraqueal e a VM estão associadas a maior propensão a contaminação, uma vez que podem afetar a microbiota pulmonar de várias maneiras. Este procedimento pode alterar o ambiente pulmonar, perturbar o equilíbrio da microbiota e aumentar o risco de infecções pulmonares, pois permitem a proliferação de microrganismos oportunistas na ocorrência de uma microbiota pulmonar desequilibrada (ALAGNA *et al.*, 2023; ZAKHARKINA *et al.*, 2017).

Ademais, a disbiose do trato respiratório pode representar um contribuidor importante e modificável para a heterogeneidade no nível das respostas inflamatórias sistêmicas e nos resultados clínicos dos pacientes. E, é demonstrada a importância das comunidades do trato respiratório superior na pesquisa de Kitsios *et al.* (2020), uma vez que os pacientes com disbiose (baixa diversidade α e baixa abundância de bactérias orais “protetoras”) nas comunidades do trato respiratório superior e inferior tiveram resultados significativamente piores.

Achados recentes também apontam que alterações no microbioma da placa dentária estão associadas ao aumento do risco de PAV uma vez que uma transição para um microbioma pulmonar enriquecido com flora intestinal é encontrada com uma resposta inflamatória aumentada em pacientes com essa mudança na flora microbiana. Um padrão de microbioma característico de maiores quantidades de DNA bacteriano, menor diversidade da comunidade e maior abundância relativa de uma única espécie caracterizam a pneumonia e, ocasionalmente, identificam bactérias não encontradas na cultura. A influência do microbioma torna os probióticos uma estratégia lógica para prevenir ou melhorar PAV, mas até agora o suporte clínico não está claro (Yin, Hountras, Wunderink, 2017), como evidenciado no ensaio clínico randomizado objeto de análise desta revisão, que foi realizado para avaliar a efetividade do uso de probióticos para prevenção de disbiose pulmonar em pacientes submetidos a VM, no qual se constatou que entre os pacientes gravemente enfermos que necessitam de ventilação mecânica, a administração do probiótico *L. rhamnosus*

GG em comparação com o placebo não resultou em diferença significativa no desenvolvimento da PAV. Os autores finalizam apresentando como desfecho que os achados da pesquisa não apoiam o uso de *L. rhamnosus* GG em pacientes gravemente enfermos (Johnstone *et al.*, 2021).

Grande parte da literatura internacional relata que mais de 60% das PAV são causadas por bactérias anaeróbias gram-negativas. Corroborando ao exposto, a PAV precoce geralmente é causada por *S. aureus* sensível à meticilina, *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Já as infecções tardias frequentemente envolvem patógenos nosocomiais Gram-negativos resistentes, como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *Klebsiella* spp., além de Gram-positivos resistentes como MRSA. Estudos indicam que, especialmente em países em desenvolvimento, bem como em hospitais na América do Norte e Europa, os bacilos Gram-negativos (BGNs) como *A. baumannii* e *P. aeruginosa* são os mais comuns (Hunter, 2012; Pittet; Donaldson, 2006; ARABI *et al.*, 2008; Hidron *et al.*, 2008a; Peleg; Hooper, 2010). Nesta revisão, os microrganismos encontrados nas pesquisas foram *Burkholderia*, *Bacilales* (A1), *Staphylococcus*, *Pseudomonadaceae* e *Enterobacteriaceae* (A2), *Pseudomonas* e *Klebsiella* (A3), *Prevotella* 7, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Escherichia*- (A5).

Para entender melhor essa heterogeneidade biológica, pesquisas recentes com métodos de classificação não supervisionados revelaram subgrupos distintos de pacientes (subfenótipos), definidos principalmente por respostas diferenciais do hospedeiro imune inato (hiper- vs. hipoinflamatória). Descobriu-se que os pacientes com o fenótipo hiperinflamatório têm taxas mais altas de disfunção orgânica, piores resultados centrados no paciente e respostas diferenciais de tratamento. No entanto, os fundamentos biológicos dessas respostas diferenciais do hospedeiro permanecem desconhecidos (Calfee *et al.*, 2014; Bos *et al.*, 2017; Kitsios *et al.*, 2019).

As alterações anatômicas e fisiopatológicas do trato respiratório no contexto da doença alteram as condições ecológicas da microbiota residente, com mudanças mensuráveis na carga bacteriana, diversidade e composição (Dickson, 2014). Na insuficiência respiratória aguda, a intubação orotraqueal expõe o trato respiratório inferior ao aumento do movimento de bactérias do espaço orofaríngeo em decorrência da sedação, supressão da tosse e abertura constante da glote pelo tubo endotraqueal, enquanto o fluido edema rico em nutrientes que inunda o compartimento alveolar lesionado cria um ambiente propício à proliferação microbiana (Dickson, 2019; Kitsios *et al.*, 2029).

E, a partir da hipótese de que a perturbação do microbioma pulmonar de pacientes com insuficiência respiratória aguda (disbiose) está associada a respostas inflamatórias sistêmicas e resultados clínicos adversos, Kitsios et al (2019) identificaram que comunidades respiratórias superiores e inferiores heterogêneas em termos de carga bacteriana e diversidade de α e β , não apresentaram impacto significativo no momento da aquisição da amostra (72 horas de intubação) nos perfis microbianos. Porém, os resultados da presente pesquisa verificaram uma abundância de bactérias patogênicas típicas, ou seja, *Staphylococcus*, *Pseudomonadaceae* e *Enterobacteriaceae* associadas a maiores chances de classificação no subfenótipo hiperinflamatório, tais achados corroboram com os resultados desta revisão.

Células imunes dos pulmões possuem receptores de reconhecimento de padrões (PRR) que identificam moléculas de microorganismos e do hospedeiro, ativando genes de resposta imune. A presença de ligantes PRR tanto em comensais quanto em patógenos levanta questões sobre a resposta imune pulmonar a infecções. A diferenciação entre bactérias "boas" e "más" ocorre através de mecanismos que também são observados no intestino, e incluem a "tolerância por exclusão", impedindo patógenos de alcançar o epitélio e iniciar respostas inflamatórias (Sommariva *et al.*, 2020).

Esse estado inflamatório pode se tornar ainda mais exacerbado na ocorrência da PAV acarretando serias complicações. Estima-se que as taxas de mortalidade por PAV nas UTI estão entre 20% e 60%, sendo influenciadas pela condição clínica preexistente, características demográficas dos pacientes e tipo de patógeno envolvido. Segundo a Diretriz Brasileira sobre Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica, recomenda-se medidas como manter a pressão do *cuff* acima de 20 cmH₂O, realizar higiene oral com clorexidina, reduzir o período de ventilação mecânica invasiva, e promover a lavagem das mãos para prevenir a PAV (ANVISA, 2017; Sociedade Paulista de Infectologia, 2006). Entretanto, nenhum dos estudos analisados abordou o uso de medidas protetoras e a ocorrência de disbiose e/ou PAV.

Para prevenir a disbiose pulmonar e a PAV, várias estratégias podem ser adotadas. Isso inclui a manutenção de uma boa higiene oral, pois a colonização da orofaringe por patógenos pode levar à aspiração desses micro-organismos para os pulmões. A utilização de probióticos para equilibrar a microbiota também tem sido estudada. Medidas como o posicionamento adequado do paciente para evitar a aspiração, a higiene das mãos e o uso criterioso de antibióticos são fundamentais.

Além disso, estratégias para reduzir o tempo de ventilação mecânica, como o uso de protocolos de desmame, podem diminuir o risco de PAV. A prevenção da disbiose pulmonar envolve a manutenção do equilíbrio da microbiota, potencialmente por meio de intervenções que favoreçam a presença de bactérias protetoras.

Essas intervenções visam regular a composição e a estrutura comunitária da microbiota pulmonar, suprimindo bactérias nocivas e promovendo outras benéficas, mantendo, em última instância, um equilíbrio saudável nos pulmões e, para manutenção deste equilíbrio tratamentos de regulação imune podem ser indicados, como tratamento com antibióticos, suplementação de vitamina D e micro-RNAs de exossomos (Zhang *et al.*, 2023). Probióticos, prebióticos, alimentos funcionais e transplante de microbiota fecal também podem ser usados para manter a homeostase microbiana da microbiota intestinal e pulmonar (Yuksel, Yildiz-Pekoz, 2023). Porém pesquisas robustas nesse sentido não foram identificadas.

Acerca dos probióticos, como os testados no ECR analisado nesta revisão (A6), é importante destacar que eles exercem seus efeitos através da modulação do sistema imunológico, produção de substâncias antimicrobianas, competição com bactérias patogênicas. Além disso, os probióticos podem estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias e células T reguladoras, levando a resposta imune equilibrada e à redução da inflamação (Yuksel, Yildiz-Pekoz, 2023). Todavia, novas pesquisas neste âmbito ainda são necessárias.

Por fim, estabelecer ações de controle e prevenção da PAV, tais como uso de protocolos ou *bundles*, ações de educação permanente regulares e monitoramento de indicadores de qualidade se torna elemento necessário no manejo dos pacientes admitidos nas UTI (Zuckerman, 2016). Sob esta ótica a equipe multiprofissional exerce papel fundamental no que diz respeito à prevenção das infecções no ambiente hospitalar, incluindo a PAV (Marras, 2015), pois além das práticas inerentes a cada esfera profissional, a discussão dos casos e trocas de experiências são importantes ferramentas para o processo de trabalho com vistas ao alcance dos melhores resultados (Liz, 2020).

E, diante dos dados aqui apresentados, tomamos especial atenção quanto a higiene oral, que, apesar de não ter sido diretamente avaliada e discutida nesta revisão, os artigos analisados indicam correlações que reforçam a compreensão de que a microbiota oral tem potencial para afetar a saúde pulmonar. Nesta direção, a literatura mostra que a clorexidina, aplicada na cavidade oral em média quatro vezes

ao dia, teve resultados promissores devido ao seu espectro de ação que abrange Gram + e Gram-, os patógenos mais comuns da cavidade bucal (Zuckerman, 2016).

Sustentando o exposto, estudo clínico randomizado conduzido em UTI de quatro hospitais brasileiros teve como objetivo. Para tanto, foram randomizados dentro de 24 horas da intubação e início da ventilação mecânica para o grupo controle (higiene oral com clorexidina solução oral 0,12% a cada 12 horas) ou grupo de intervenção (higiene oral com escovação dental com clorexidina em gel 0,12% a cada 12 horas). Amostra composta por 213 indivíduos, dos quais 108 constituíram o grupo controle e 105 o grupo intervenção e dentre o total de participantes a PAV ocorreu em 45 (21,1%), sendo 28 do grupo controle e 17 do grupo intervenção. O uso da escovação dental com clorexidina gel a 0,12% demonstrou uma menor incidência de PAV ao longo do período de acompanhamento, embora sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,084$), enquanto o risco relativo de óbito foi maior no grupo controle em 41%, apesar da não significância estatística. Também houve redução significativa do tempo médio de ventilação mecânica no grupo submetido à escovação dental ($p = 0,018$), mas quanto ao tempo de internação na UTI não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,064$), embora tendência à redução do tempo de internação no grupo intervenção tenha sido observada. O exame microbiológico das escovas dentais mostrou isolados bacterianos em todos os momentos do descarte. Por fim, os autores descrevem que os resultados obtidos mostraram que, dentre os pacientes submetidos à escovação dental, houve redução significativa do tempo de ventilação mecânica, e tendência à redução da incidência de PAV e tempo de internação na UTI, embora sem significância estatística (Vidal, 2014).

Como observações finais, destacamos que a análise dos artigos nos permitiu identificar que interação entre a microbiota pulmonar e o sistema imunológico é complexa, porém fundamental na prevenção e na patogênese de doenças respiratórias, incluindo PAV. E, a manutenção do equilíbrio entre a carga bacteriana e a diversidade microbiana, juntamente com a regulação de células imunes específicas, sugerem potenciais estratégias terapêuticas focadas na modulação da microbiota pulmonar para melhorar a resposta imune e prevenir disbiose, abrindo caminho para intervenções mais eficazes contra doenças pulmonares inflamatórias. Contudo, mais pesquisas ainda são necessárias nesta temática.

A necessidade de investigações detalhadas sobre a disbiose pulmonar em pacientes que recebem ventilação mecânica, e sua conexão com pneumonias

aspirativas, emerge como uma das limitações desta revisão, especialmente considerando a predominante classificação das evidências existentes como de "muito baixa" qualidade metodológica. Desta forma, essa revisão sublinha uma urgência na realização de pesquisas focadas nesse tema, pois tais estudos não só teriam o potencial de preencher as lacunas no conhecimento existente, mas também de melhorar significativamente a qualidade das evidências disponíveis.

Por fim, diante dos resultados as implicações para a prática profissional devem ser consideradas com cautela haja vista que a incerteza ainda é uma realidade e isso exige que os profissionais adotem uma abordagem flexível à tomada de decisões, incorporando outras fontes de informações, como experiência clínica em suas decisões.

7 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão permitiram identificar que, dentre os artigos analisados, os casos em que houve PAV confirmada, a disbiose também esteve presente, sendo que a disbiose do microbioma respiratório foi mais intensa em pacientes que desenvolveram PAV do que naqueles que não desenvolvem pneumonia.

Os padrões de microbioma variaram entre pacientes críticos, com algumas bactérias associadas a desfechos adversos e outras oferecendo efeitos protetores e quando analisados os fatores que estariam relacionados a disbiose do microbioma pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica e a relação com a PAV, verificou-se que aqueles relacionados a infecções prevaleceram.

Sobre a qualidade das evidências metodológicas, um artigo foi classificado como evidência alta ⊕⊕⊕⊕, dois tiveram a qualidade de evidência moderada ⊕⊕⊕○, um foi classificado como baixo ⊕⊕○○ e dois foram classificados como muito baixo ⊕○○○.

Alguns artigos ainda descrevem que a relação entre disbiose pulmonar e PAV, diferem entre associação de quadro clínico grave, prolongação do uso de dispositivo invasivo de via aérea – tubo orotraqueal e uso de terapias farmacológicas. Sendo o maior agravante da complicação de disbiose para PAV, o quadro já crítico do paciente internado na Unidade de Terapia Intensiva.

REFERÊNCIAS ANALISADAS

- Alagna L, Mancabelli L, Magni F, Chatenoud L, Bassi G, Bianco S del, Fumaglai R, Turrone F, Mangioni D, Migliorini GM, Milani G, Muscatelo A, Nattino G, Picetti E, Pinciroli R, Rossi S, Tonetti T, Vargiolu A, Bandera A, Ventura M, Citerio G, Gori A. Alterações na microbiota das vias aéreas superiores na pneumonia associada à ventilação mecânica. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2023,11(17).
- Fenn, D, Ibrahim, M, Van Oort, P. M. P, Brinkman, P, Ahmed, WA, Felton, T, Artigas, A, Póvoa, P, Martin-Loeches, I, , Schultz, MJ, Dark, P, Fowler, SJ, Bos, LD. Sequenciamento do gene 16s não direcionado versus cultura de fluido de lavagem bronco-alveolar para o diagnóstico de pneumonia associada ao ventilador. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022; 205(1).
- Fromentin, M, Mullaert, J, Bridier-Nahmias, A, Mercier-Delarue, S, Vuillard, C, Do Vale, J, Salmona, M, Le Goff, J, Ricard, J-D , Roux, D. Pulmonary microbiome in intensive care: evolution and risk factors of VAP. *Annals of Intensive Care*. 2022; 12(1).
- Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Marshall J, Duan E, Dionne J, Arabi YM, Heels-Ansdell D, Thabane L, Lamarche D, Surette M, Zytaruk N, Mehta S, Dodek P, McIntyre L, English S, Rochweg B, Karachi T, Henderson W, Wood G, Ovakim D, Herridge M, Granton J, Wilcox ME, Goffi A, Stelfox HT, Niven D, Muscedere J, Lamontagne F, D'Aragnon F, St-Arnaud C, Ball I, Nagpal D, Girard M, Aslanian P, Charbonney E, Williamson D, Sligl W, Friedrich J, Adhikari NK, Marquis F, Archambault P, Khwaja K, Kristof A, Kutsogiannis J, Zarychanski R, Paunovic B, Reeve B, Lellouche F, Hosek P, Tsang J, Binnie A, Trop S, Loubani O, Hall R, Cirone R, Reynolds S, Lysecki P, Golan E, Cartin-Ceba R, Taylor R, Cook D; Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial (PROSPECT) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial.*JAMA Network*. 2021;326(11).
- Kitsios GD, Yang H, Yang L, Qin S, Fitch A, Wang XH, Fair K, Evankovich J, Bain W, Shah F, Li K, Methé B, Benos PV, Morris A, McVerry BJ. Respiratory Tract Dysbiosis Is Associated with Worse Outcomes in Mechanically Ventilated Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 202(12) dez. 2020.
- Zakharkina T, Martin-Loeches I, Matamoros S, et al. Thorax Published Online First. *Thorax Journal*. 2017; 1(8).

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

- Al-Omari B, McMeekin P, Allen AJ, Akram AR, Graziadio S, Suklan J, Jones WS, Lendrem BC, Winter A, Cullinan M, Gray J, Dhaliwal K, Walsh TS, Craven TH. Systematic review of studies investigating ventilator associated pneumonia diagnostics in intensive care. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021; 21(196):1-19.
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. 2013
- Barbieri Costa J, Lima ALC, Torres F, de Fátima AGS, Tomaz ATJ. Os principais fatores de risco da pneumonia associada à ventilação mecânica em uti adulta. *Revista Científica Da Faculdade De Educação E Meio Ambiente*. 2016;7(1): 80–92.
- Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, Beck JM, Curtis JL, Huffnagle GB. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015; 6(2): e00037.
- Bousbia, S.; Papazian, L.; Saux, P.; Forel, J.M.; Auffray, J.-P.; Martin, C.; Raoult, D.; La Scola, B. Repertoire of intensive care unit pneumonia microbiota. *PLoS ONE*. 2012; 7: e32486.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Diretrizes metodológicas: sistema GRADE - manual de graduação de qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da Saúde, 1ª edição. 2014. ISBN 978-85-334-2186-8.
- Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 15:55–63, 2017.
- Carvalho, C. R. R. de ., Toufen Junior, C., & Franca, S. A. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*. 2007; 33:54–70.
- Casarin S, Porto A, Gabatz R, Bonow C, Ribeiro J, Mota M. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health / Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 2020; (10):i5.
- Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; (184):957–963. 2011.
- Dalmora CH, Deuteschendorf C, Nagek F, Santos RP dos, Lisboa T. Definindo pneumonia associada à ventilação mecânica: um conceito em (des)construção. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2013; 25(4): 81-86.

Daping Y, Yingying X, Xinyang S, Youcun Q. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunolog.* 2020;159(2):156-166.

Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annual Review of physiology.* 2016; 78(481): 481-504.

Domenico, M, Toraldo., LC. Influence of the Lung Microbiota Dysbiosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Controversial Use of Corticosteroid and Antibiotic Treatments and the Role of Eosinophils as a Disease Marker. *Journal of Clinical Medicine Research.* 2019; 11(10):667-675.

Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect.* 2003; (3): 685–702.

Emonet S, Lazarevic V, Refondini CL, Gaïa N, Leo S, Girard M, Boyer VN, Wozniak H, Després L, Renzi G. Identification of respiratory microbiota markers in ventilator-associated pneumonia. *Intensiv. Care Med.* 2020; (45): 1082–1092.

Enaud R, Prevel R, Ciarlo E. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; (10):9.

Fernández-Barat L, López-Aladid R, Torres A. Reconsidering ventilator-associated pneumonia from a new dimension of the lung microbiome. *EbioMedicine.* 2020; 60:102995.

Flanagan JL, Brodie EL, Weng L, Lynch SV, Garcia O, Brown R, Hugenholtz P, DeSantis TZ, Andersen GL, Wiener-Kronish JP. Loss of Bacterial diversity during antibiotic treatment of intubated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Clin. Microbiol.* 2007; (45):1954–1962.

Fragiadakis GK, Wastyk HC, Robinson JL, et al. Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111(6):1127–1136.

Galvão M, Ricarte I. Revisão Sistemática da Literatura: Conceituação, Produção e Publicação. *LOGEION Filosofia da Informação.* 2019; 6(1): 57-73.

Galvão, T *et al.* A declaração PRISMA 2020 em português: recomendações atualizadas para o relato de revisões sistemáticas. *Revista do SUS.* 2022; 31(2): e2022364.

Ezechukwu HC, Diya CA, Egoh IJ, Abiodun MJ, Grace JA, Okoh GR, Adu KT, Adegboye AO. Lung microbiota dysbiosis and the implications of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. 2021; (8): 20499361211032453.

Huebinger RM, Smith AD, Zhang Y, et al. Variations of the lung microbiome and immune response in mechanically ventilated surgical patients. *PLoS ONE.* 2018; (13): e0205788.

Kang-jie L, Zi-long C, Yao H, Rui Z, Xiao-qian L, Ting-ting L, Ling C. Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respiratory Research*. 2019; 20(1):272-272.

Keane S, Martin-Loeches I. Host-pathogen interaction during mechanical ventilation: systemic or compartmentalized response? *Critical Care*. 2019; 23(134).

Kelly, B.J.; Imai, I.; Bittinger, K.; Laughlin, A.; Fuchs, B.D.; Bushman, F.D.; Collman, R.G. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome*. 2016; (4): 1–13.

Langelier C, Kalantar KL, Moazed F, Wilson MR, Crawford ED, Deiss T, Belzer A, Bolourchi S, Caldera S, Fung M, Jauregui A, Malcolm K, Lyden A, Khan L, Vessel K, Quan J, Zinter M, Chiu CY, Chow ED, Wilson J, Miller S, Matthay MA, Pollard KS, Christenson S, Calfee CS, DeRisi JL. Integrating host response and unbiased microbe detection for lower respiratory tract infection diagnosis in critically ill adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018; 115(5): E12353-E12362.

Liu C, Wu K, Sun T, Chen B, Yi Y, Ren R, Xie L, Xiao K. Effect of invasive mechanical ventilation on the diversity of the pulmonary microbiota. *Critical Care*. 2022; 26(252): epub.

Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; (489):220–230.

Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015; 3:31.

Marras MA, Lapena SAB. Atuação da equipe multidisciplinar no combate às infecções hospitalares. *Journal Health Science Inst*. 2015; 33(1): 37-44.

Martin-Loeches I, Dickson R, Torres A. The importance of airway and lung microbiome in the critically ill. *Critical Care*. 2020; 24(537): *epub*.

Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S, Remot A, Thomas M. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Frontiers of Physiology*. 2018; 9(1168): *epub*.

Miléo, FC. Avaliação da alteração da microbiota bucal de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. *Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2019.*

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews]. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2022; 46(112): e112.

Pradeep, R. Ventilator-Associated Pneumonia. APIK journal of internal medicine. 2022; 1(3): 139-140.

Rello J, Schrenzel J, Tejo AM. New insights into pneumonia in patients on prolonged mechanical ventilation: need for a new paradigm addressing dysbiosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021; 47(3): [e20210198](#).

Roxana, I., Crăciun., Cristiana, Bogaciu., Vlad, Ciobotaru., Anca, Nica., Alexandru, C., Smaranda., Vlad, Denis, Constantin., Bogdan, Socea., Alexandru, Constantin, Carap. Mechanical Ventilation Associated Pneumomediastinum - A Rising Incidence of Cases in an Emergency Hospital During the COVID-19 Pandemics. *Chirurgia*. 2022; 117 (3): 312-327.

Salk, H.M.; Simon, W.L.; Lambert, N.D.; Kennedy, R.B.; Grill, D.E.; Kabat, B.F.; Poland, G.A. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS ONE*. 2016; (11): e0162803.

Schmitt, F.; Lipinski, A.; Hofer, S.; Uhle, F.; Nussbag, C.; Hackert, T.; Dalpke, A.; Weigand, M.; Brenner, T.; Boutin, S. Pulmonary microbiome patterns correlate with the course of disease in patients with sepsis-induced ARDS following major abdominal surgery. *J. Hosp. Infect.* 2020; (105): 438–446.

Siwicka-Gieroba D, Czarko-Wicha K. Lung microbiome - a modern knowledge. *Cent Eur J Immunol*. 2020; 45(3):342-345.

Smith AD, Zhang Y, Barber RC, et al. Common lung microbiome identified among mechanically ventilated surgical patients. *PLoS ONE*. 2016; (11):e0166313.

Sommariva, M., Le Noci, V., Bianchi, F. *et al.* The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Springer Link*. 2020; (77): 2739 – 2749.

Sommer F, Anderson JM, Bharti R, et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2017; (15): p.630–638.

Vidal, CFL. Impacto da Higiene Oral com clorexidina com e sem escovação dental na Prevenção da Pneumonia associada à Ventilação Mecânica: Estudo Randomizado. Tese (doutorado). Universidade Federal de Pernambuco. Programa de Pós Graduação em medicina tropical, 2014.

Yin Y, Hountras P, Wunderink RG. The microbiome in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30(2): p. 208–213.

Yuksel N, Gelmez B, Yildiz-Pekoz A. Lung Microbiota: Its Relationship to Respiratory System Diseases and Approaches for Lung-Targeted Probiotic Bacteria Delivery. *Molecular Pharmaceutics*. 2023; 20:3320-3337.

Yadav M. Microbiome therapeutics in respiratory illnesses. Editor(s): Nar Singh Chauhan, Suneel Kumar. *Microbiome Therapeutics*, Academic Press. 2023, p:401-419.

Zakharkina, T.; Martin-Loeches, I.; Matamoros, S.; Povoas, P.; Torres, A.; Kastelijn, J.B.; Hofstra, J.J.; De Wever, B.; De Jong, M.; Schultz, M.J.; et al. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax*. 2017; (72): 803–810.

Zhang T, Zhang M, Yang L, Gao L, Sun W. Potential targeted therapy based on deep insight into the relationship between the pulmonary microbiota and immune regulation in lung fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2023; 24(14):1032355.

Zuckerman LM. Oral Chlorhexidine Use to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: Review of the Current Literature. *Dimens Crit Care Nurs*. 2016;35(1):25-36.

ANEXO A – CHECK LIST PRISMA 2020

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 01
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 04
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 8 - 15
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 16
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 17 - 28
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 17 - 28
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 17 - 28
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 17 - 28
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 17 - 28
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 17 - 28
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 17 - 28
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 17 - 28
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 17 - 28
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 17 - 28
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data	Page 17 - 28

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 17 - 28
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 17 - 28
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 17 - 28
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 17 - 28
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Page 17 - 28
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 17 - 28
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 29
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 29
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 30- 31
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	-
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Page 34 - 38
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 34 - 38
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 34 - 38
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 34 - 38
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 34 - 38
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 34 - 38
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Page 40
DISCUSSION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 42
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 42
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 42
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 42
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

From: 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. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>