

Dissertação de Mestrado

Microbiota Fecal de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 após uso de Probióticos: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Victor Lemos Tenório
vlt@ic.ufal.br

Orientador:
Profº. Drº Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho

Maceió, Junho de 2021

Victor Lemos Tenório

Microbiota Fecal de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 após uso de Probióticos: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento do Instituto de Computação da Universidade Federal de Alagoas.

Orientador: Prof. Drº Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho

Maceió, Junho de 2021

**Catálogo na fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário Responsável: Jone Sidney A, de
Oliveira – CRB-4 -1485**

T289m Tenório, Victor Lemos.

Microbiota Fecal de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 após uso de Probióticos: Uma Revisão Sistemática e Metanálise / Victor Lemos Tenório. – 2021.

104 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho.

Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional de Conhecimento) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Computação. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 43-48.

Anexos: f. 49-56

Apêndices: f. 57-104.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Microbiota Gastrointestinal - Diabetes. 3. Probióticos. 4. Microbiota Intestinal. 5. Revisão Sistemática – Estudo. 6. Metanálise. I. Título.

CDU: 616.379-008.64

Dedico esse trabalho a minha esposa Rose Karlynn e a minha filha Maria Clara, pelo amor incondicional, incentivo e compreensão durante esta trajetória. Amo vocês!

RESUMO

Contexto: A incidência de diabetes mellitus aumentou acentuadamente e sua prevalência representa uma grande ameaça à saúde global. A microbiota intestinal humana se refere aos micróbios que colonizam o intestino e participam de várias funções que beneficiam o hospedeiro. Estudos sugerem que probióticos podem ser administrados em alterações do microbioma diabético para restaurar a composição da microbiota intestinal. Esta revisão sistemática tem como objetivo identificar e avaliar as evidências científicas dos efeitos da suplementação com probióticos na composição da microbiota gastrointestinal de adultos com diabetes mellitus do tipo 2. **Métodos:** A revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de avaliar os resultados de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR's) sobre alterações microbianas intestinais em pessoas com diabetes mellitus do tipo 2 após a administração de probióticos. Considerou-se cinco bancos de dados da literatura (EMBASE, MEDLINE, ISI - Web of Science, Scopus e CENTRAL). O protocolo que delimita este trabalho foi registrado em PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*). **Resultados:** 973 registros foram identificados durante a pesquisa bibliográfica. Após a revisão dos títulos e resumos, 58 publicações foram selecionadas para a leitura completa dos textos, dos quais apenas 4 atenderam aos critérios de seleção e foram incluídas para metanálise. A análise de qualidade metodológica classificou 2 estudos como "alto risco de viés", 1 como "algumas preocupações" e 1 "baixo risco de viés". Os 4 estudos mostraram mudanças de alguns gêneros de bactérias após a intervenção com probióticos. **Conclusões:** Os resultados obtidos a partir dessa revisão sistemática e metanálise sugerem que o efeito de suplementos probióticos na microbiota intestinal de pacientes diabéticos tem resultado inconclusivo e que se faz necessário um quantitativo maior de Ensaios Clínicos Randomizados que amplie o número de participantes, com intervalo temporal mais longo e que forneça informações detalhadas quanto a diversidade da microbiota intestinal para avaliar, completamente, o tamanho do efeito desta terapia no tratamento da diabetes mellitus do tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2, Probióticos, Microbiota Intestinal, Revisão Sistemática, Metanálise.

ABSTRACT

Background: The incidence of diabetes mellitus has risen sharply and its prevalence poses a major threat to global health. The human gut microbiota refers to microbes that colonize the gut and participate in various functions that benefit the host. Studies suggest that probiotics can be administered in alterations of the diabetic microbiome to restore the composition of the intestinal microflora. This systematic review aims to identify and evaluate the scientific evidence of the effects of supplementation with probiotics on the composition of the gastrointestinal microbiota of adults with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Systematic review was conducted with the aim of evaluating the results of Randomized Clinical Trials (RCTs) on intestinal microbial changes in people with type 2 diabetes mellitus after administration of probiotics. Five literature databases were considered (EMBASE, MEDLINE, ISI - Web of Science, Scopus and CENTRAL). The protocol that delimits this work was registered in PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). **Results:** 973 records were identified during the literature search. After reviewing the titles and abstracts, 58 publications were selected for the complete reading of the texts, of which only 4 met the selection criteria and were included for meta-analysis. The methodological quality analysis classified 2 studies as "high risk of bias", 1 as "some concerns" and 1 as "low risk of bias". The 4 studies showed changes in some genera of bacteria after intervention with probiotics. **Conclusions:** The results obtained from this systematic review and meta-analysis suggest that the effect of probiotic supplements on the intestinal microbiota of diabetic patients has been inconclusive and that a larger quantity of Randomized Clinical Trials is needed to expand the number of participants, with a longer time interval and to provide detailed information on the diversity of the gut microbiota to fully assess the size of the effect of this therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, Probiotics, Gut Microbiota, Systematic Review, Meta-Analysis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por iluminar meus caminhos, me protegendo e colocando pessoas maravilhosas na minha vida nessa jornada.

Aos meus pais, Leosvaldo Ferreira Tenório e Livia Roseane Lemos Tenório, que me educaram a sua maneira para que me tornasse esse esposo, pai e amigo com exemplos de honestidade, sinceridade e força. Obrigado pelos incentivos, puxões de orelha, paciência e sobretudo pelo amor que me deram e ainda me passam. Amo muito vocês!

À Professora Dra. Francisca Rosaline Leite Mota, pelas aulas, pela amizade, pela orientação na minha vida que me fez refletir sobre a participação da seleção do mestrado e sem dúvida, por ter sido uma Mãe, não só acadêmica, mas do coração, que sempre esteve presente para ouvir minhas angústias, decepções, tristezas, ansiedades, alegrias e vitórias. Nunca irei esquecer o “Respire fundo”. Palavras sempre serão muito pouco para demonstrar-lhe meus sinceros agradecimentos. Te Amo!

À minha querida esposa, Rose Karlyne Gomes Machado, por estar sempre ao meu lado faça chuva ou faça sol, pelo carinho, companhia, paciência e compreensão. Obrigada por todo o amor envolvido em nossa família! Te Amo!

À minha querida e numerosa família: irmão, cunhadas, primos, primas, tios, tias e meus amados avós (in memorian)! Muito obrigado pela presença em minha vida. Pelos conselhos, exemplos, amizade e tudo mais o que uma família pode proporcionar.

À minha querida Tia Nereida Tenório (in memorian) que torcia muito e fazia festa a cada conquista minha. Nunca esquecerei da tua alegria e vibração. Descanse em paz!

Ao Prof. Dr. Jorge Artur Peçanha, que além do trabalho que eu lhe dei, me orientou, buscando sempre o melhor em mim, mesmo entendendo todo o meu lado de não vir preparado da academia, mas me enxergou e me guiou nessa nada fácil trajetória do mestrado. Obrigado por todos os conhecimentos compartilhados, principalmente nas aulas de estatísticas, e pelos conselhos e incentivo para manter minha saúde mental. Sua confiança foi essencial contribuição para o meu trabalho.

Ao espaço fornecido e amigos do Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica - LaCCAN, Profa Dra Eliana Almeida (FAMED-UFAL), Prof. Alejandro C. Frery (IC-UFAL), Prof.

André Aquino (IC-UFAL), Antônio (Tony) e aos demais que fazem parte do laboratório.

Ao Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal - InHaMMI, Prof. Drº Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto, Drª. Junia Meira, Drº Felipe Veloso e demais pesquisadores do laboratório.

Ao Quarteto Fantástico “The Phezes”, meus amigos, Waldinis Espirito pelos conselhos, amizade, compreensão, e pela colaboração extremamente importante no desenvolvimento deste trabalho, Elton Raphael pela ajuda constante e presteza em querer passar seu conhecimento e modelos aprendidos sem contar na ajuda com \LaTeX para esse trabalho e Lucas pela ajuda quando sempre precisei. Obrigado senhores!!

Aos médicos Dr. José Antônio Morais Martins, Dr. Gustavo Cantarelli e ao Professor Adriano Jambo pela colaboração, amizade e sobretudo por me abrigar e encorajar a seguir esse caminho de conhecimento e por tantas vezes disponibilizar o espaço de estudo do Grupo AMIGO para nossa equipe de revisão sistemática.

Aos amigos das aulas do mestrado, agradeço-os pela amizade, conhecimentos compartilhados e momentos de descontração: Yuri Brandão, Daniel, Randerson, Kamila, Marlon, Vinicius e Mario.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas - FAPEAL, onde pude sentir e ver a importância da Ciência de perto e a todo o corpo de colaboradores que fizeram da minha estadia nesta casa a melhor possível. Em especial ao Dr. João Vicente, Dr. Fábio Guedes, Georginei Neri e meu amigo Fernando Souza que me deram apoio incondicional nessa Jornada.

Ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional do Conhecimento - PPMCC do Instituto da Computação da Universidade Federal de Alagoas - IC-UFAL, professores e funcionários.

Agradeço, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. Muito obrigado!

LISTA DE FIGURAS

3.1	Diagrama de fluxo da metodologia implementada para execução da revisão sistemática e metanálise.	22
4.1	Fluxograma do resultados das buscas, seleção e inclusão dos estudos.	32
4.2	Risco de Viés - Usando o template: ROB 2 (Sterne et al., 2019).	34
4.3	Sumário da qualidade metodológica dos estudos para o risco de viés.	34
4.4	Sumário da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os domínios para avaliação de risco de viés.	35
4.5	Gráfico de Floresta - Alteração da Microbiota Intestinal por Filo/Gênero.	41
4.6	Quantidades de artigos a cerca de <i>diabetes mellitus tipo 2</i> e (<i>probióticos ou (Lactobacillus ou Bifidobacterium)</i>) e <i>randomized controlled trial</i> nos últimos 20 anos. .	43

LISTA DE TABELAS

1.1	IDF South and Central America Region em números	10
3.1	Estratégia P.I.C.O.S	19
3.2	Lista de Termos Candidatos.	23
3.3	<i>Search strategies for Medline via PubMed</i>	25
3.4	<i>Search strategies for Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i>	25
3.5	Search strategies for EMBASE	26
3.6	Search strategies for ISI - Web of Science	26
3.7	Search strategies for Scopus via Elsevier	27
4.1	Artigos Selecionados.	31
4.2	Estudos incluídos.	33
4.3	Achados da pesquisa.	36
4.4	Tipo de Análise dos Estudos Encontrados	38
4.5	Resultado da diversidade microbiana por filo.	39
4.6	Resultado da diversidade microbiana por gênero.	40
II.1	Domínios para Avaliação de Risco de Viés.	55
III.1	Critério Geral de Julgamento Sobre Risco de Viés	56
A.1	Estratégia de Busca - MEDLINE	57
A.2	Estratégia de Busca - CENTRAL	58
A.3	Estratégia de Busca - EMBASE	59
A.4	Estratégia de Busca - ISI Web of Science	60
A.5	Estratégia de Busca - Scopus	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
COVID-19	<i>Corona Virus Disease - 2019</i>
DM2	<i>Diabetes Mellitus Tipo 2</i>
DP	Desvio Padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EM	Elton Matos - Revisor 3
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
HbA1c	<i>Hemoglobina glicada A1c</i>
HSSS	<i>Highly Sensitive Search Strategy</i>
HUPAA	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de massa corporal
InHaMM	Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal
JC	Jorge Coelho - Revisor Sênior
LaCCAN	Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica
LPS	Lipopolissacarídeo bacteriano
MBe	<i>Medicina Baseada em evidências</i>
MECIR	<i>Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
MS	<i>Espectrometria de Massa</i>
N	Número de Participantes

OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study Design</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PT	<i>Public Type</i>
RCT	Randomized Controlled Trial
RMN	<i>Ressonância Magnética Nuclear</i>
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RoBvis	<i>Risk-of-bias visualization</i>
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SBE	Saúde Baseada em Evidências
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
WESS	Waldnis Espirito Santo da Silva - Revisor 2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Antecedentes ao Estudo	13
1.2	Objetivos Geral e Específicos	14
1.2.1	Objetivo Geral	14
1.2.2	Objetivos Específicos	15
1.3	Estrutura das seções	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3	METODOLOGIA	17
3.1	Local do Estudo	17
3.2	Registro do Protocolo	17
3.3	Tipo de Estudo	18
3.4	Amostra do Estudo	18
3.4.1	CrITÉRIOS de inclusÃO	18
3.4.2	CrITÉRIOS de exclusÃO	18
3.5	Amostragem	19
3.5.1	Identificação dos Estudos	20
3.5.2	CrITÉRIOS de Elegibilidade e Seleção dos Estudos	28
3.5.3	Coleta de dados	28
3.5.4	Avaliação do Risco de Viés	28
3.6	Variáveis	29
3.7	Análise estatística	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1	Características dos estudos incluídos	30
4.2	Pesquisa da Literatura e seleção dos Estudos	31
4.3	Metodologias adotadas nos estudos incluídos	33
4.4	Qualidade metodológica dos estudos	34
4.5	Achados da pesquisa	36
4.6	Variáveis Estudadas	39
4.6.1	Filo	39
4.6.2	Gênero	39
4.7	Dificuldades e Limitações da pesquisa	42
5	CONCLUSÕES	44
	Referências Bibliográficas	45
I	Formulário para Elegibilidade e Extração de Dados	49
II	Sumário dos Domínios para Avaliação de Risco de Viés para Estudos Randomizados	52
III	CrITÉRIOS Gerais de Julgamento de Risco de Viés	56
A	Estratégia de Busca	57

A.1	MEDLINE	57
A.2	CENTRAL	58
A.3	EMBASE	59
A.4	ISI Web of Science	60
A.5	Scopus	61
B	Informações Sobre a Elegibilidade dos Estudos	62
B.1	Artigos Incluídos	62
B.2	Detalhes da avaliação dos ensaios incluídos em cada domínio	85
B.3	Artigos Excluídos	92

1

INTRODUÇÃO

Um estado diabético é uma condição de inflamação crônica das células beta das ilhotas de Langerhan do pâncreas. Como resultado da inflamação, ocorre resistência periférica à insulina e queima do pâncreas endócrino - baixos níveis de insulina. O corpo, portanto, permanece em um estado hiperglicêmico que causa sintomas da doença, entre eles síndrome metabólica, nefropatia, neuropatia e retinopatia. A causa do diabetes acredita ser uma interação de predisposição genética e mudanças no estilo de vida ([Mazidi et al., 2017](#)).

A incidência de diabetes mellitus aumentou acentuadamente e sua prevalência representa uma grande ameaça à saúde global ([Zhou et al., 2016](#)). Nesta grande população de diabetes, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por mais de 90%. Estima-se que na América do Sul e Central 42% (13,3 milhões) dos adultos com idade entre 20-79 anos com diabetes não são diagnosticados e que 34 milhões de adultos com idades entre 20-79 anos têm tolerância à glicose prejudicada, causando um impacto de despesas de saúde demasiadamente alto, com previsão de 85,7 bilhões para 2045 ([Atlas, 2019](#)).

O trato gastrointestinal humano possui aproximadamente 1.017 microrganismos / ml de conteúdo luminal. Entre os microrganismos encontram-se cerca de 5.000 espécies de bactérias. De todas as espécies de bactérias, até 90% delas são membros da espécie Bacteroidetes, que são principalmente bactérias Gram-, e do filo Firmicutes, principalmente de bactérias Gram + ([Gomes et al., 2014](#)). Há propostas que consideram a composição da microbiota intestinal está relacionada a reações de hipersensibilidade, doenças inflamatórias gastrointestinais, câncer e diabetes ([Holmes et al., 2011](#)).

[Shi et al. \(2017\)](#) argumentam que alterações na microbiota intestinal causam aumento da permeabilidade intestinal e da resposta imune da mucosa, o que leva à fisiopatologia do diabetes. As junções estreitas diminuídas tornam os intestinos mais permeáveis, o que favorece a translocação do lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). Esta translocação pode culminar em endotoxemia metabólica e resistência à insulina ([Sato et al., 2014](#)).

Tabela 1.1: IDF South and Central America Region em números

	2019	2030	2045
Adult population (20–79 years)	335.1 million	381.0 million	417.0 million
Diabetes (20-79 anos)			
Prevalência regional	335,1 milhões	381,0 milhões	417,0 milhões
Prevalência comparativa ajustada por idade	9,4% (7,8-11,7%)*	10,6% (8,8–13,1%)	11,8% (9,7–14,6%)
Número de pessoas com diabetes	31.6 million (26.3–39.2 million)	40.2 million (33.3–49.9 million)	49.1 million (40.3–60.7 million)
Número de mortes devido ao diabetes (20-79 anos)	243,200 (203,845–293,546)		
Despesas de saúde relacionadas à diabetes (20-79 anos)			
Despesas totais com saúde, USD	69,7 bilhões	80,4 bilhões	85,7 bilhões
Diabetes não diagnosticado (20-79 anos)			
Prevalência regional	41,9%		
Número de pessoas com diabetes não diagnosticado	13,3 milhões (11,1-16,3 milhões)		

Fonte: ATLAS, IDF Diabetes. 9th edn. Brussels, Belgium: 2019 ([Atlas, 2019](#)).

*Intervalos de confiança de 95% são relatados entre colchetes.

[Gomes et al. \(2014\)](#) relatam que os medicamentos que afetam a flora intestinal saudável são os antibióticos e os probióticos. Os probióticos por sua vez são drogas que contêm microrganismos vivos saudáveis. Portanto, eles podem ser administrados em alterações do microbioma diabético para restaurar a composição da microflora intestinal saudável. Os probióticos contêm bactérias com menos propriedades pró-inflamatórias, que causam redução da resistência à insulina. Os antibióticos, por outro lado, causam efeitos adversos, matando a microflora intestinal. Compreender a importância dos antibióticos e probióticos direciona o médico no tratamento de um paciente diabético. A avaliação e caracterização da microbiota intestinal tornou-se uma importante área de pesquisa em doenças humanas, incluindo diabetes tipo 2 ([Qin et al., 2012](#)). Neste sentido, é possível observar que a área da saúde necessita de outros aportes científicos para avançar nos estudos sobre esta importante temática.

[Mota \(2009\)](#) afirma que as ferramentas tecnológicas desenvolvidas pela Ciência da Com-

putação têm tido repercussão, cada vez mais significativa, nos estudos e práticas das Ciências da Saúde. É possível observar que tais ferramentas estão voltadas para um amplo espectro que contempla desde o contexto administrativo, perpassando pelo assistencial e, ainda, pela disseminação da informação e promoção da saúde. É importante, contudo, que estas ciências tomem por base a perspectiva da interdisciplinaridade e da multidisciplinaridade, visto que somente desta maneira será possível desenvolver soluções que se ajustem às reais necessidades da população a ser atendida.

Dito isto, fica patente a importância de entender os complexos espaços que possuem a informação como elemento essencial para as práticas dos profissionais de saúde. Com as turbulências informacionais do mundo contemporâneo exige-se uma maior e constante atualização destes profissionais que, por vezes, não dispõem de tempo o suficiente e tão pouco conseguem sistematizar o conhecimento produzido sobre determinada especialidade, sendo necessário utilizar análises devidamente creditadas a pesquisadores de renome nacional e internacional. Neste contexto, a saúde baseada em evidências torna-se cada vez mais necessária e, junto desta, a Revisão sistemática e a Metanálise passam a exercer papel preponderante no contexto de formação dos sujeitos que atuam na área da saúde.

[Dermeval et al. \(2019\)](#) reportam que para a realização de uma pesquisa científica em que se prime pela qualidade, é mister proceder a verificação do estado da arte. Os autores acrescentam que independente do tipo de produção (projeto de pesquisa, monografia, tese, dissertação ou artigo científico) os pesquisadores devem realizar um levantamento daquilo que já foi publicado na literatura sobre o tópico abordado na pesquisa. Neste sentido, [Vesterinen et al. \(2014\)](#) afirmam que a Revisão Sistemática consiste em um tipo de revisão de literatura que usa estratégias pré-definidas para minimizar as tendenciosidades na identificação e análise dos dados dos artigos originais. Por sua vez, os dados desses estudos são frequentemente usados em metanálise aumentando o poder estatístico da análise. Assim temos, conforme [Barbosa \(2013\)](#), que a metanálise pode ser compreendida como o uso de cálculos matemáticos voltados para estimar dado resultado, ou seja, um ponto central para o entendimento da magnitude do efeito de uma intervenção.

O cenário de produção e disseminação do conhecimento em saúde cresce de forma vertiginosa, as especialidades se tornam ainda mais complexas e exigem novos olhares. Nos últimos anos, houve um interesse crescente no significado potencial do microbioma intestinal como uma influência especulada para o aumento da ocorrência de obesidade ([DiBaise et al., 2008](#)). Atualmente, uma das especialidades que vem obtendo grande destaque relaciona-se aos estudos da Microbiota Gastrointestinal, em que os avanços e inovações oriundos destes estudos ganham ânimo e maior atenção por parte de pesquisadores de várias especialidades da saúde, a exemplo de médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, cientistas da computação, entre outros. Destaca-se também que o potencial de uso de probióticos para tratar doenças metabólicas ou outras doenças constitui outro tema aquecido em estudos de microbioma intestinal ([Mobini et al., 2017](#))

Estamos enfrentando uma guerra mundial no que se trata o diabetes mellitus tipo 2. Tendo a obesidade como principal fator de risco para a doença. Vários estudos reportam a ocorrência das modificações da microbiota nesses tipos de indivíduos (Petschow et al., 2013) e os pesquisadores têm atribuído eficácia no que diz respeito ao uso de probióticos para modulação de forma eficaz como prevenção e tratamento dessas alterações metabólicas na microbiota (Karamali et al., 2016).

De acordo com (Turnbaugh et al., 2006), os maiores conjuntos de dados relatados de comunidades bacterianas que residem no corpo humano são encontradas no intestino. Segundo (Binns et al., 2013), os organismos probióticos são usados em uma variedade de alimentos, principalmente na categoria de laticínios, mas também em suplementos nutricionais, em forma de cápsulas ou comprimidos. Diante das modificações na microbiota gastrointestinal, principalmente pelas doenças crônicas, a utilização de probióticos tem aumentado cada vez mais e, conseqüentemente, surge a necessidade de estudos que possam compreender e elucidar os benefícios e também os possíveis malefícios do uso destas substâncias no organismo humano.

Nesta perspectiva é que foi inaugurado no dia 2 de dezembro de 2019 o *Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal* (InHaMMI) vinculado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e em parceria com o Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA). Segundo entrevista concedida à Rádio UFAL pelo idealizador e coordenador do instituto, Prof. Dr. Manoel Álvaro Lins Neto, o laboratório é o primeiro do nordeste que vai estudar a metabolômica e metagenômica de pacientes com doenças autoimunes. O coordenador acrescenta que o InHaMMI possui o propósito de ser útil e trazer retorno para a sociedade (Lins Neto, 2019).

Frente a necessidade de contribuir para a compreensão sobre o uso dos probióticos e, ainda, colaborar para os avanços dos estudos desenvolvidos pelo InHaMMI em parceria com o Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da UFAL é que a pesquisa foi empreendida adotando a revisão sistemática e metanálise. A revisão sistemática é uma metodologia que proporciona uma importante visão dos estudos publicados sobre determinada temática. Já os resultados de uma metanálise podem incluir uma estimativa mais precisa do efeito do tratamento ou fator de risco para doença, ou outros resultados, do que qualquer estudo individual que contribua para a análise agrupada (Haidich, 2010). Dito isto, podemos afirmar que, em que pese o fato de termos tido algumas dificuldades na realização da pesquisa, foi acertada a decisão de adotar este percurso metodológico.

1.1 Antecedentes ao Estudo

A microbiota intestinal humana se refere aos micróbios que colonizam o intestino e participam de várias funções que beneficiam o hospedeiro (Nagpal et al., 2016). Essas atividades incluem a fermentação de fibras dietéticas indigestíveis e outros itens alimentares, síntese de aminoácidos e vitaminas, prevenir a colonização por outros microrganismos patogênicos, auxiliando na maturação e regulação do sistema imunológico, controle da liberação de hormônios gastrointestinais e modificação da resposta do cérebro no tráfego bidirecional de sinalização neuronal no eixo cérebro-intestino (Gomes et al., 2014).

A cultura de bactérias e técnicas moleculares com alto rendimento tem sido usadas para identificar espécies bacterianas até então desconhecidas, portanto, fornecendo informações sobre a composição diversa e capacidade funcional da microbiota intestinal (Tonucci et al., 2015). Em relação a isso, muitos estudos têm proposto que existe um papel do ajuste disbiótico em doenças como câncer colorretal, artrite reumatoide, diabetes tipo 2 e obesidade. As mudanças na microbiota são específicas para uma determinada doença. Consequentemente, a microbiota intestinal foi confirmada como um fator de risco potencialmente modificável para o desenvolvimento da doença (Nagpal et al., 2016).

Uma abordagem comum aplicada para transmitir benefícios à saúde por meio da modificação da microbiota intestinal tem sido o uso de suplementação de probióticos (Patterson et al., 2016). Os probióticos existem em alimentos e bebidas fermentados (p. ex., iogurte, leite, queijos) e em alimentos funcionais (p. ex., produtos à base de soja, repolho, milho). Também, são encontrados em suplementos alimentares, na forma de comprimidos, cápsulas, pós e extratos líquidos (Rittiphairoj et al., 2019). Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro de forma segura e eficiente (Nagpal et al., 2016). Algumas das maneiras pelas quais os probióticos são benéficos para o ambiente intestinal e a saúde geral do hospedeiro estão aumentando a função de barreira das junções tensas intestinais por seus efeitos sobre o epitélio e o revestimento do muco, a elaboração de substâncias como as substâncias antimicrobianas, evitando a colonização por bactérias patogênicas e regulação dos níveis de acidez intestinal (Shi et al., 2016).

O efeito terapêutico da suplementação de probióticos tem sido estudado em uma ampla gama de doenças, particularmente em relação aos distúrbios gastrointestinais e metabólicos, onde os resultados têm apoiado o uso potencial de probióticos como agente terapêutico (Camarota et al., 2014). Os efeitos do tratamento do uso de probióticos como terapia são avaliados pelo uso de medidas clinicamente relevantes, como: a resistência à insulina, índice de massa corporal (Patterson et al., 2016) e a gravidade dos sintomas gastrointestinais. Essas medidas de avaliação são comuns tanto ao diabetes quanto à síndrome metabólica (Tonucci et al., 2015). No entanto, não é fácil avaliar os efeitos dos probióticos em indivíduos saudáveis

sem diabetes.

O microbioma intestinal saudável é caracterizado pela estabilidade ecológica, composição idealizada e um perfil funcional favorável. Todos esses conceitos não são específicos, e as características de composição e características úteis para a composição microbiana intestinal saudável ainda não foram bem definidas (Gomes et al., 2014). Mais ainda, os efeitos dos probióticos na comunidade da flora intestinal normal são apenas um resultado intermediário e não devem ser interpretados de forma independente (Nagpal et al., 2016). Deve haver agudeza em relação aos efeitos produzidos em um hospedeiro saudável sob terapia. Os pesquisadores, no entanto, fizeram experiências com os resultados dos probióticos em adultos saudáveis, apesar das deficiências. Essa é a única maneira de obter insights sobre os mecanismos do microbioma intestinal (Cammara et al., 2014). No contexto de um mercado de bilhões de dólares para suplementos probióticos com produtos sendo comercializados, em parte, para indivíduos saudáveis, declarando efeitos na saúde gastrointestinal, aludindo à comunidade microbiana fecal, uma visão geral das evidências é garantida (Tonucci et al., 2015).

Em linhas gerais, o objetivo de uma revisão sistemática e metanálise é sintetizar a evidência disponível na literatura relevante para uma questão de pesquisa específica. Revisões sistemáticas são amplamente utilizadas na medicina baseada em evidências (MBE), e impactam diretamente na tomada de decisões e nas políticas públicas relacionadas à saúde. Para colaborar e aprimorar o estado da arte no combate ao diabetes mellitus do tipo 2, sugeriu-se a seguinte pergunta de pesquisa: **Há alteração da microbiota intestinal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) após o uso de probióticos?** Portanto, diante das constatações aludidas anteriormente, decidiu-se por realizar uma revisão sistemática e metanálise para investigar a eficácia da administração de probióticos em pessoas com diabetes mellitus do tipo 2.

1.2 Objetivos Geral e Específicos

1.2.1 Objetivo Geral

Identificar e avaliar as evidências científicas dos efeitos da suplementação com probióticos na composição da microbiota gastrointestinal de adultos com diabetes mellitus do tipo 2.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Realizar a revisão sistemática da literatura relacionada a microbiota humana de pessoas com DM2;
- Realizar metanálise para estimar estatisticamente os resultados das intervenções clínicas, seus intervalos de confiança e minimização do viés de publicação dos resultados.

1.3 Estrutura das seções

O texto está estruturado em cinco seções. Na primeira apresentamos a introdução que traz o contexto, antecedentes ao estudo, objetivos geral e específicos a estrutura do trabalho. A seção compreende o referencial teórico que apresenta as informações que constituem a base das reflexões empreendidas no estudo. Segunda seção apresenta a Revisão da Literatura, onde aborda os conceitos de maior relevância sobre Diabetes Mellitus do tipo 2, Probiótico e Microbiota Intestinal.

A terceira seção compreende o percurso metodológico trilhado no decorrer do estudo. Reporta a descrição completa dos procedimentos metodológicos do trabalho que vai desde o registro do protocolo, tipo de estudo, amostra dos estudos, amostragem até a análise estatística.

A quarta seção traz a análise dos resultados, interpretação, discussão e limitações da pesquisa.

A quinta seção apresenta a conclusão do trabalho e aponta a necessidade da realização de mais estudos sobre a temática empreendida.

Por fim, são relacionadas as referências usadas na pesquisa e os apêndices produzidos.

2

REFERENCIAL TEÓRICO

CENTENAS de milhões de pessoas serão diabéticas e obesas nas próximas décadas, diante das quais as abordagens terapêuticas reais visam tratar as consequências e não as causas do metabolismo prejudicado. Essa estratégia não é eficiente, e novos paradigmas devem ser encontrados (Cammarota et al., 2014). A análise extensiva do genoma não pode prever ou explicar mais de 10-20% da doença, enquanto as mudanças na alimentação e no comportamento social certamente têm um impacto significativo (Nagpal et al., 2016). No entanto, os mecanismos moleculares que ligam fatores ambientais e suscetibilidade genética até agora não foram previstos até a recente descoberta de uma fonte oculta de diversidade genômica, ou seja, o metagenoma (Patterson et al., 2016).

Mais de 3 milhões de genes de várias centenas de espécies constituem o microbioma intestinal. Os primeiros experimentos vitais demonstraram que esse bioma pode, por si só, transmitir doenças metabólicas (Gomes et al., 2014). Os mecanismos são desconhecidos, mas podem estar envolvidos na modulação da capacidade de captação de energia pelo hospedeiro, bem como na inflamação de baixo grau e na resposta imune correspondente na plasticidade do tecido adiposo, esteatose hepática, resistência à insulina e até mesmo nos eventos cardiovasculares subsequentes (Tonucci et al., 2015). Fatores bacterianos secretados atingem o sangue circulante, e mesmo bactérias completas da microbiota intestinal podem entrar nos tecidos onde a inflamação é desencadeada (Cammarota et al., 2014). Os anos de 2011 a 2016 demonstraram que a microbiota intestinal, em seu nível molecular, é um fator causal no início do desenvolvimento das doenças. No entanto, muito mais precisa ser descoberto para identificar primeiro, novos biomarcadores preditivos para que estratégias preventivas baseadas em pré e probióticos e, segundo, novas estratégias terapêuticas contra a causa ao invés da consequência de hiperglicemia e ganho de peso corporal (Nagpal et al., 2016).

3

METODOLOGIA

Nesta seção estão descritos todos métodos aplicados a pesquisa. Aborda o processo de definição, submissão e aprovação do protocolo de revisão sistemática que define o escopo do trabalho. Relata as técnicas e ferramentas utilizadas para a seleção, leitura integral dos artigos originais, extração de dados e desfecho estatístico.

3.1 Local do Estudo

Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Campus AC Simões.

Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica - LaCCAN.

Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal - InHaMMI.

3.2 Registro do Protocolo

Essa revisão sistemática e metanálise foi relatada de acordo com a recomendação de diretrizes propostas pela Colaboração Cochrane (Higgins, 2011) e Relatórios Preferenciais para Revisões sistemáticas e Metanálise (Moher et al., 2009). O protocolo pré-especificado desta metanálise foi publicado no Prospero Center for Reviews and Dissemination (PROSPERO)¹ sob o número de registro do [CRD42020147834]. Detalhes do protocolo para esta revisão sistemática podem ser acessados em: url: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=147834.

¹PROSPERO - Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

3.3 Tipo de Estudo

O tipo de estudo adotado foi a Revisão sistemática e Metanálise. Temos, de acordo com o *Centre for Reviews and Dissemination (for Reviews & Dissemination, 2009)*, que as revisões sistemáticas comumente são realizadas a partir de ensaios clínicos randomizados. Por sua vez, a Metanálise é um desenho de estudo quantitativo, formal e epidemiológico usado para avaliar sistematicamente os resultados de pesquisas anteriores para derivar conclusões sobre aquele corpo de pesquisa. Normalmente, mas não necessariamente, o estudo é baseado em ensaios clínicos randomizados e controlados (Haidich, 2010).

3.4 Amostra do Estudo

Estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, os quais compararam o uso de probióticos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

3.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os artigos originais dos ensaios clínicos randomizados que utilizaram probióticos para o tratamento em pacientes humanos maiores de 18 anos com diabetes mellitus tipo 2. Ressalta-se que foram incluídos os estudos que apresentam testes em humanos, sem qualquer restrição à linguagem ou ano de publicação e apenas estudos que analisam a microbiota bacteriana.

Com base nestes entendimentos para a realização da Revisão sistemática e Metanálise elegemos os Ensaios Clínicos Randomizados (RCTs) que estudam alterações na microbiota gastrointestinal em indivíduos submetidos a probióticos e que expressam essa mudança pela quantidade de bactérias na microbiota fecal. Além disso, deve ser relatado o número de sujeitos nos grupos de intervenção e controle, a média das bactérias e o desvio padrão (mean values +- SD).

3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos duplicados, artigos cuja descrição dos dados de condução da pesquisa estavam incompletos e população portadora de outro tipo de diabetes. Também foram excluídos estudos que relatam a administração de probióticos em gestantes e, ainda, aqueles estudos com administração de probióticos em crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade).

3.5 Amostragem

A pesquisa começou com a identificação de revisões sistemáticas que abordassem a microbiota gastrointestinal de paciente diabéticos do tipo 2 em bases de registro de revisões sistemáticas como PROSPERO ² e COCHRANE ³. Em seguida, elaborou-se a estratégia de pesquisa sistemática para identificar estudos randomizados em bases de dados médicas.

Tal elaboração foi norteadada pelo uso da estratégia de pesquisa P.I.C.O.S. Tal estratégia é amplamente utilizada nos contextos da Prática Baseada em Evidências (PBE) e da Saúde Baseada em Evidências (SBE). Santos et al. (2007) relatam que P.I.C.O representa um acrônimo para **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e **O**utcomes (desfecho) que se constituem como elementos basilares para a formulação da questão a ser investigada.

Methley et al. (2014), esclarecem que em decorrência do fato de que vários termos de pesquisa, como grupo de controle e intervenção, não são relevantes para a pesquisa qualitativa pois, muitas vezes não conseguem localizar publicações decorrentes de pesquisas qualitativas. Segundo os autores tais termos podem adquirir maior relevância a partir da realização de novos ensaios e intervenções que tomem por base a incorporação de pesquisas qualitativas. Para contemplar esta lacuna, comumente se observa a modificação do acrônimo para P.I.C.O.S com o acréscimo do S que se refere ao desenho do estudo.

A estratégia P.I.C.O.S foi utilizada para a definição do problema norteador da pesquisa, conforme a tabela a seguir:

Tabela 3.1: Estratégia P.I.C.O.S

P – População	Pacientes maiores de 18 anos com diabetes mellitus 2
I – Intervenção	Suplementação com Probióticos
C – Controle	Placebo ou não uso da terapia probiótica
O – <i>Outcomes</i> (desfecho)	Efeitos do probiótico na modificação da microbiota gastrointestinal
S - Tipo de estudo	Ensaio Clínico Randomizado (RCT)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

O uso da estratégia auxiliou na definição do problema de pesquisa, que foi formulado da seguinte maneira: quais os efeitos da suplementação com probióticos na composição da microbiota gastrointestinal de adultos com diabetes mellitus do tipo 2 em ensaios clínicos randomizados (RCTs)?

²PROSPERO - Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

³COCHRANE - Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com>.

3.5.1 Identificação dos Estudos

A pesquisa começou com a identificação de revisões sistemáticas similares que abordassem a microbiota gastrointestinal de paciente diabéticos do tipo 2 em bases de registro de revisões sistemáticas como PROSPERO⁴ e COCHRANE⁵

Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa em todas as bases de dados:

diabetes mellitus type 2 e (probióticos ou (Lactobacillus ou Bifidobacterium)) e randomized controlled trial.

A definição da estratégia foi validada por quatro revisores independentes: Victor Lemos Tenório, Elton Raphael, Waldnis Espirito Santo e Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho. Os ensaios foram identificados por meio da pesquisa de bancos de dados *MEDLINE (via PubMed)*, *CENTRAL*, *EMBASE*, *Web of Science* e *Scopus* até 07 de janeiro de 2021.

As escolhas das bases se deu por recomendação do próprio handbook da Cochrane (Lefebvre et al., 2019) onde o autor reforça que a busca por estudos deve ser extensa a fim de encontrar o máximo possível de evidências relevantes para o estudo proposto e ainda segundo os autores, três bases são consideradas importantes para busca de relatórios de ensaios clínicos, *MEDLINE (via PubMed)*, *CENTRAL* e *EMBASE*.

Medical Literature Analysis and Retrieval System - MEDLINE Via PubMed

Uma busca na MEDLINE foi conduzida, sendo esse o maior componente do Pubmed. Utilizou-se a interface do *National Library of Medicine, USA* por se tratar de um recurso gratuito e por abarcar mais de 30 milhões de citações e resumos da literatura biomédica, sem contar a facilidade de uso e uma quantidade considerável de tutoriais e amplamente recomendada e utilizada por vários pesquisadores.⁶

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Projetado e desenvolvido pelos editores da *The Cochrane Library* (Lefebvre et al., 2008) , a *CENTRAL* é reconhecida como a fonte mais abrangente de estudos randomizados. Segundo o

⁴PROSPERO - Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

⁵COCHRANE - Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com>.

⁶About - PubMed. - Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>.

guia oficial *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* a biblioteca é atualizada mensalmente e inclui citações de relatórios de estudos randomizados que não estão indexados no *MEDLINE*, *Embase* ou outras bases de dados bibliográficas; citações publicadas em vários idiomas; e citações que estão disponíveis apenas em anais de conferências ou outras fontes de difícil acesso. Também inclui registros de ensaios e registros de resultados de ensaios (Higgins et al., 2019).

EMBASE

A Embase é uma base disponível apenas por assinatura que também é indicada pela Cochrane e obrigatória para revisões de intervenções da própria Cochrane (Lefebvre et al., 2019). Utilizou-se a base por ela incluir mais de seis milhões de registros e mais de 2.900 periódicos que não são cobertos pelo MEDLINE, além de incluir artigos de cerca de 90 países.

Outros bancos de dados bibliográficos

Ainda de acordo com (Cochrane et al., 2020) devido aos tópicos especializados, interdisciplinares é recomendado que outros bancos de dados sejam adicionados. Dito isto, foi acrescentado à pesquisa as bases *Web of Science* e *Scopus*.

ISI - Web of Science

Mantida pela Clarivate Analytics⁷, é um banco de dados de acesso baseado em assinatura que fornece um mecanismo de pesquisa em sua biblioteca com publicações e dados de citação com aproximadamente 171 milhões de registros.

Scopus via Elsevier

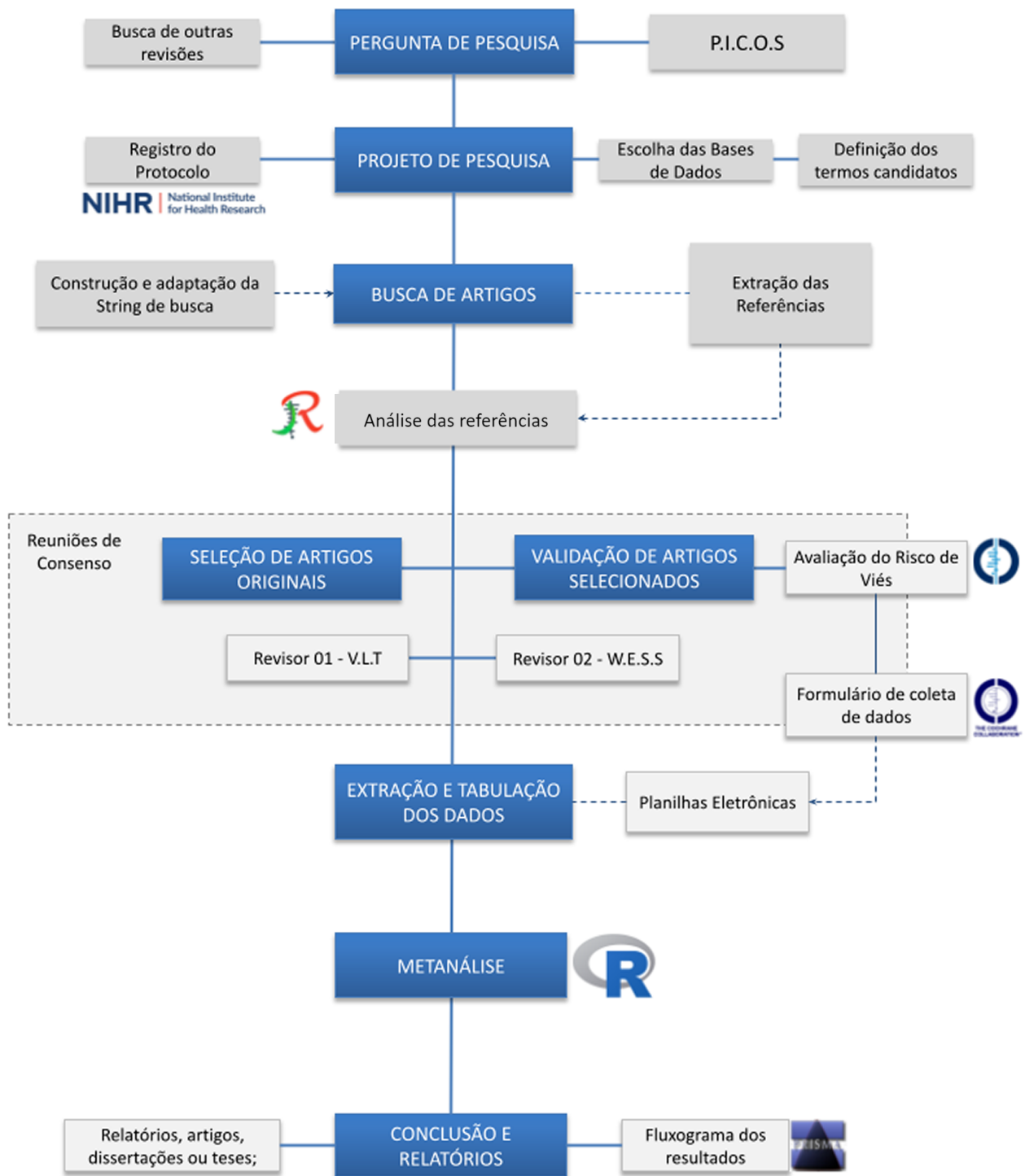
A base Scopus é um banco de dados de resumo e indexação com links de texto completo produzido pela Elsevier Co.⁸. Segundo o site da Scopus, a base foi desenvolvida trabalhando com 21 instituições de pesquisa e mais de 300 pesquisadores e bibliotecários. Ainda segundo a página web oficial, afirmam indexar mais de 24,600 títulos de 5.000 editoras, nos campos científico, técnico, e de ciências médicas e sociais, afirmando que é o maior banco de dados de resumo e indexação já construído.⁹

⁷Clarivate Analytics. - Disponível em: <https://clarivate.com/>.

⁸Elsevier. - Disponível em: <https://www.elsevier.com/>.

⁹Content - How Scopus Works - Scopus - | Elsevier solutions. - Disponível em: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus/how-scopus-works/content/>.

Figura 3.1: Diagrama de fluxo da metodologia implementada para execução da revisão sistemática e metanálise.



Legenda: Revisor 1 - Victor Lemos Tenório; Revisor 2 - Waldnis Espirito Santo da Silva.
 Fonte: (Autor, 2021)

Elaboração da Estratégia de Busca

Em seguida, elaborou-se a estratégia de pesquisa sistemática para identificar estudos randomizados em bases de dados médicas. Tal elaboração foi norteada pelo uso da ferramenta de pesquisa PICOS (Tabela 1), nos resultando os termos iniciais que podem ser visualizados na tabela 3.2.

Tabela 3.2: Lista de Termos Candidatos.

Condição de Saúde - Diabetes Mellitus tipo 2	
População	
Termo	Tipo de Consulta
diabetes mellitus, type 2	diabetes mellitus, type 2 [MeSH Terms].
diabetes mellitus, type 2[TIAB]	diabetes mellitus, type 2 [Title/Abstract]
Intervenção - Uso de Probiótico	
Termo	Tipo de Consulta
Probiotics	Probiotics - MESH Terms.
Lactobacillus	Lactobacillus - MESH Terms.
Bifidobacterium	Bifidobacterium - MESH Terms.
Probiotic*	Probiotic, Probiotics - Title and Abstract.
Lactobacil*	Lactobacillus - Title and Abstract.
Bifidobact*	Bifidobacterium - Title and Abstract.
Estratégia de Pesquisa Cochrane Altamente Sensível PubMed - Tipo de Estudo	
Termo	Tipo de Consulta
Randomized Controlled Trial	RCT's - MESH Terms.
controlled clinical trial [pt]	Random, Randomized, Randomised, Randomization - Title and Abstract.
Controlled trial [tiab]	Controlled - Title and Abstract.
animals [mh] NOT humans [mh]	NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) .

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Para esse estudo, foi utilizado a ferramenta PubReMiner¹⁰ para identificar palavras de texto relevantes que podem ser incorporadas para calcular a frequência dos termos de tipo de publicação e MeSH a uma pesquisa e seguimos a metodologia do Cochrane Highly Sensitive Search Strategy (HSSS) para MEDLINE conforme figuras a seguir. Para além, foi percebido que dentre os termos candidatos, dois obtiveram uma frequência maior de destaque e conforme reforçam (Luoto et al., 2010) existem variados tipos de probióticos e os dois gêneros mais utilizados são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, justificando assim seu uso na intervenção.

As estratégias de busca utilizados para cada base de dados eletrônica está disponível em detalhes no Apêndice A (A.1, A.2, A.3, A.4, A.5). De acordo com estas definições, foram estabelecidas as seguintes estratégias de busca:

Estratégia utilizando Box 3.b *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy* sensitive and precise PubMed

O Box 3.b é a estratégia de pesquisa sensível da Cochrane para identificar RCTs no MEDLINE. Essa versão de acordo com o Manual maximiza a sensibilidade e a precisão no formato PubMed (Lefebvre et al., 2019). O potencial deste refinamento da busca retornou os artigos que apresentam os resultados condizentes com a estratégia de busca definida neste estudo. A estratégia de busca realizada é demonstrada na Tabela 3.3.

A estratégia de busca realizada na *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* é demonstrada na Tabela 3.4. Como a CENTRAL já é uma base específica para *Controlled Trials*, não foi necessário a inserção do tipo de estudo da busca. Para as demais bases utilizadas, adaptamos as estratégias de busca para cada uma de acordo com suas particularidades de uso, conforme tabelas abaixo:

¹⁰"PubMed PubReMiner: a tool for PubMed". - Disponível em: <https://hgserver2.amc.nl/cgi-bin/miner/miner2.cgi>.

Tabela 3.3: *Search strategies for Medline via PubMed*

Database	Search strategy
Medline via PubMed	("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus type 2"[Title/Abstract])
	AND
	((("probiotics"[MeSH Terms] OR "lactobacillus"[MeSH Terms]) OR "bifidobacterium"[MeSH Terms]) OR (("probiotic*"[Title/Abstract] OR "lactobacil*"[Title/Abstract] OR "bifidobact*"[Title/Abstract]))
	AND

Fonte: Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Tabela 3.4: *Search strategies for Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*

Database	Search strategy
CENTRAL	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees OR (Diabetes Mellitus, Type 2):ti,ab,kw
	AND
	MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees OR MeSH descriptor: [Lactobacillus] explode all trees OR MeSH descriptor: [Bifidobacterium] explode all trees)
	OR
	(Probiotic*):ti,ab,kw OR ("Lactobacillus"):ti,ab,kw OR (Bifidobacterium):ti,ab,kw

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Tabela 3.5: Search strategies for EMBASE

Database	Search strategy
EMBASE	'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus*':ti,ab OR 'diabetes mellitus':ti,ab
	AND
	('probiotic agent'/exp 'lactobacillus'/exp OR 'bifidobacterium'/exp) OR ('probiotic*':ti,ab OR 'lactobacil*':ti,ab OR 'bifidobact*':ti,ab)
	AND
	([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Tabela 3.6: Search strategies for ISI - Web of Science

Database	Search strategy
ISI - Web of Science	TS=(diabetes mellitus, type 2) OR TI=(diabetes mellitus, type 2)
	AND
	TS=(Probiotics) OR TI=(Probiotic*) OR TS=(Lactobacillus) OR TI=(Lactobacil*) OR TS=(Bifidobacterium) OR TS=(Bifidobact*)
	AND
	TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Tabela 3.7: Search strategies for Scopus via Elsevier

Database	Search strategy
Scopus	(KEY (diabetes) OR TITLE-ABS TITLE-ABS-KEY (diabetes))
	AND
	(KEY (probiotics OR probiotic AND agent OR lactobacillus OR bifidobacterium) OR TITLE-ABS (probiotic* OR lactobacil* OR bifidobact*))
AND	(KEY (controlled AND study OR randomized AND controlled AND trial) OR TITLE-ABS (random* OR controlled*))

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

3.5.2 Critérios de Elegibilidade e Seleção dos Estudos

A seleção do estudo consistiu em fase do título e abstract, onde foi avaliado os títulos e os resumos e em seguida a fase do artigo completo - iniciadas após as pesquisas em todas as bases de dados. A partir da coleção de estudos identificados, os revisores, independentemente, verificaram se os estudos encontrados preenchem os critérios para inclusão, utilizando-se do sistema web de apoio à condução de revisões sistemáticas Rayyan¹¹. O Rayyan é uma ferramenta web que facilita o trabalho de revisão e seleção de referências bibliográficas, bastante utilizado em condução de revisões sistemáticas e indicado pela Colaboração Cochrane (Cochrane et al., 2020). A seleção e a análise dos estudos foram realizadas sem o mascaramento, ou seja, os revisores possuíam conhecimento prévio dos autores, das instituições, das revistas de publicações e dos resultados. As discordâncias fora discutidas em reuniões de consenso entre os revisores. As duplicatas foram removidas com a ajuda do Rayyan.

3.5.3 Coleta de dados

Ao final do processo de triagem, os dados relevantes foram extraídos independentemente dos estudos pelos dois autores da revisão e qualquer discordância foi resolvida por consenso. Os dados foram extraídos e tabulados em um modelo de formulário padronizado (EPOC, 2017). Este documento pode ser visto no Anexo I. Todas as informações dos estudos que foram submetidos a leitura integral e os critérios que levaram a inclusão ou exclusão encontram-se, respectivamente, nos Apêndices B.2 e B.3.

3.5.4 Avaliação do Risco de Viés

Para uma Revisão sistemática de qualidade é necessário minimizar o viés. Para tanto, esta pesquisa é guiada pelo *Cochrane Handbook* que aponta, como dever dos autores da revisão, levar em consideração o **risco de viés nos resultados dos estudos incluídos** ao interpretar os resultados de sua revisão. Dito isto, utilizamos a ferramenta de avaliação de risco de viés Cochrane para estudos randomizados (RoB 2), que é a mesma ferramenta recomendada para uso em revisões Cochrane (Cochrane et al., 2020).

Dois revisores avaliaram independentemente o *risco de viés (VLT) e (WESS)* e a qualidade dos estudos incluídos usando o instrumento Cochrane Risk of Bias 2.0, que considera seis domínios, como segue: (1) processo de randomização; (2) desvios das intervenções pretendidas; (3) dados de resultados ausentes; (4) medição do resultado; (5) seleção do resultado relatado; e (6) viés geral. Com base nos algoritmos de avaliação desses seis domínios (Sterne et al.,

¹¹"Rayyan". - Disponível em: <https://rayyan.qcri.org/>

2019), os estudos foram classificados como sendo de “baixo risco”, “alto risco” ou “algumas preocupações”. Visto a inexistência de discordância entre os revisores, não houve a necessidade de ampliar a discussão com a inserção de um terceiro revisor (EM). Para visualizar o resultado sintetizado das avaliações de risco de viés utilizou-se do aplicativo web baseado em R.(McGuinness & Higgins, 2021).

3.6 Variáveis

As bactérias coabitam com humanos e encontram-se associadas também no trato gastrointestinal. Os microorganismos intestinais possuem um código internacional de nomenclatura (Binns et al., 2013) e eles são classificados em categorias com níveis taxonômicos. Esses níveis taxonômicos identificados nos estudos clínicos e reportados nesta revisão são o do tipo filo e o gênero.

3.7 Análise estatística

A Metanálise foi realizada utilizando os seguintes elementos: Número de Indivíduos para controle e intervenção (**N**) A média das bactérias para controle e intervenção (**M**); Desvio padrão da média das bactérias para controle e intervenção (**DP**).

A metanálise foi conduzida no ambiente de linguagem R. O pacote utilizado para geração do modelo estatístico foi o *meta*¹²

Dos quatro estudos indentificados apenas dois, de (Firouzi et al., 2015) e (Firouzi et al., 2017) reportaram alteração da microbiota após a intervenção, entretanto os dados estão em um formato que não foi possível incluir na metanálise até a finalização dessa dissertação, contudo os dados reportados foram inseridos em uma tabela onde a variação é apresentada por meio de setas que indicam se ocorreu alteração significativamente ou não. Desde modo, adotou-se o mesmo procedimento das setas de (Ho et al., 2020)

¹²**meta: General Package for Meta-Analysis** - Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>

4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção são apresentados todos os desfechos da pesquisa. Reporta os resultados das buscas nas bases de dados eletrônicas, características dos estudos incluídos, pesquisa da Literatura e seleção dos estudos, metodologias adotadas, a avaliação de risco de viés, achados da pesquisa e a metanálise dos resultados dos ensaios clínicos randomizados - RCT's.

4.1 Características dos estudos incluídos

De acordo com o **Cochrane Handbook**¹, é dever dos pesquisadores documentar e relatar o processo de pesquisa com detalhes suficientes (Higgins et al., 2019), e ainda reforça que detalhes dos fluxos dos estudos devem ser relatados de preferência utilizando um fluxograma e que a orientação do *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews* (MECIR) consistente com a declaração de 2009 do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*(Moher et al., 2009). Dito isto, essa pesquisa reporta os resultados obtidos na seleção de artigos originais de acordo com as orientações do PRISMA, conforme Fluxograma de Seleção para metanálise apresentado na Figura 4.1 a seguir.

O diagrama de fluxo demonstra o processo de seleção de artigos relevantes. No total, 973 títulos e resumos foram selecionados. Analisamos 416 títulos e resumo após a exclusão dos artigos duplicados, e 58 artigos foram identificados como relevantes por meio desse processo. 358 deles foram posteriormente excluídos. Os motivos de sua exclusão podem ser vistos no fluxo. Assim, foram identificados 04 artigos com potencial para responder à nossa questão de pesquisa. Também analisamos títulos das listas de referência desses 04 estudos incluídos, mas não encontramos quaisquer estudos adicionais.

¹COCHRANE - Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>

4.2 Pesquisa da Literatura e seleção dos Estudos

Decorrida a busca, a seleção resultou nos artigos descritos na Tabela a seguir:

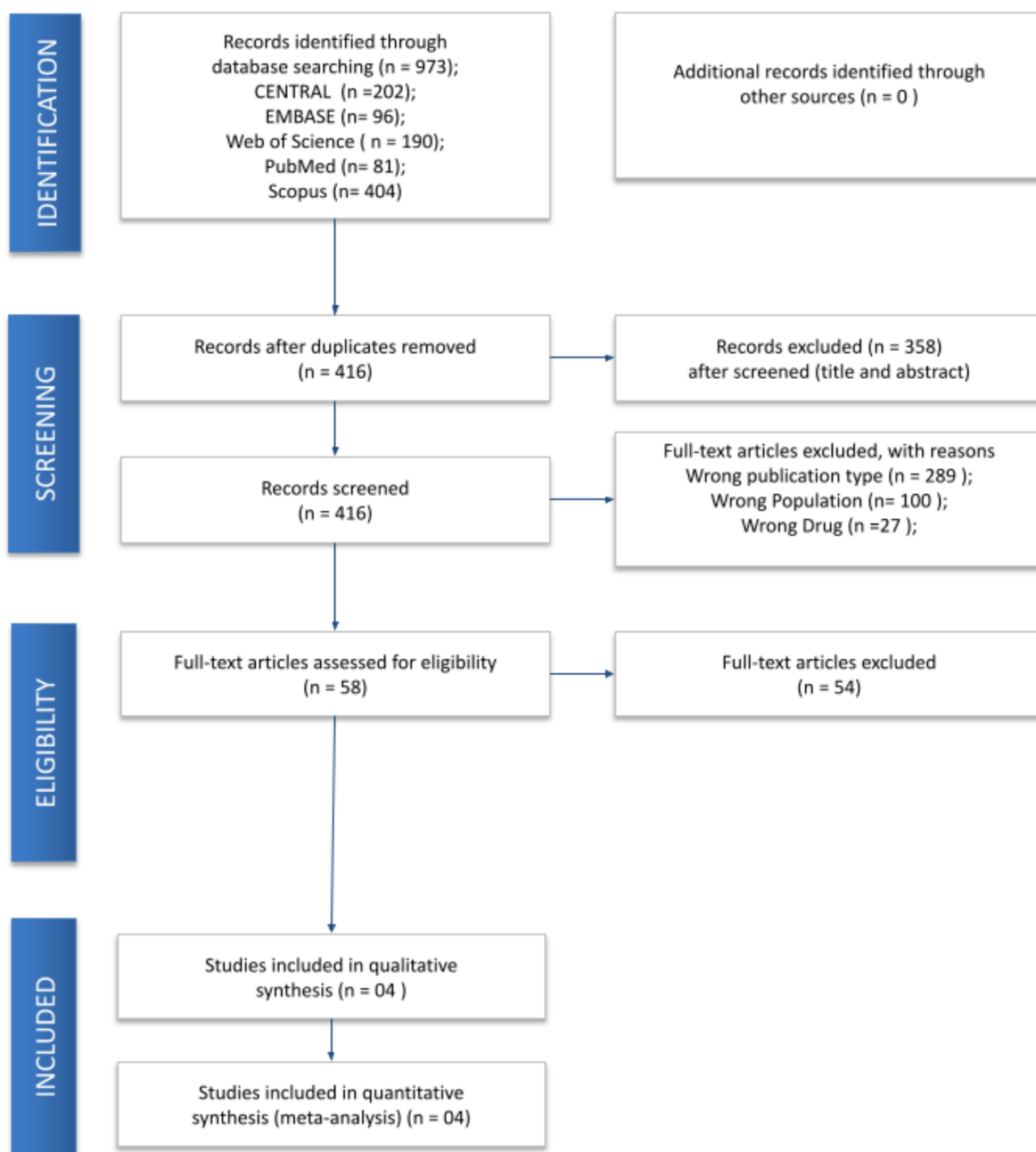
Tabela 4.1: Artigos Selecionados.

Autor(es)	Título	País de Origem	Ano
(Firouzi et al., 2015)	Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial	Malásia.	2015
(Firouzi et al., 2017)	Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial.	Malásia.	2017
(Hsieh et al., 2018)	The beneficial effects of Lactobacillus reuteri ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.	Taiwan.	2018
(Sato et al., 2017)	Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study.	Japão.	2017

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Os estudos possuem origem nos países asiáticos Malásia, Taiwan e Japão. Ao levarmos em consideração a infraestrutura necessária aos estudos, os processos de registro e autorização junto aos Comitês de Ética em Pesquisa e o tempo que é dedicado para a realização dos Ensaios Clínicos Randomizados, bem como, a publicação dos resultados, é possível afirmar que os artigos, selecionados dentro dos critérios estabelecidos de inclusão e exclusão, são relativamente recentes.

Figura 4.1: Fluxograma do resultados das buscas, seleção e inclusão dos estudos.



Fonte: Dados da pesquisa, 2021

4.3 Metodologias adotadas nos estudos incluídos

Tabela 4.2: Estudos incluídos.

Autor(es), Ano	Design	Duração	Participantes	Quantidade de grupos	Faixa Etária e Gênero
(Firouzi et al., 2015)	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo e controlado	12 Semanas	136	2	30-70 anos/ 48 Homens e 65 Mulheres
(Firouzi et al., 2017)	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo e controlado	12 Semanas	136	2	30-70 anos/ 48 Homens e 65 Mulheres
(Hsieh et al., 2018)	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego com placebo.	36 semanas	68	3	25-70 anos/ 68 Homens e 19 Mulheres
(Sato et al., 2017)	Ensaio Clínico Randomizado com intervenção.	16 semanas	68	2	30-79 anos/ 49 Homens e 19 Mulheres

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Quatro artigos, com 408 participantes, foram incluídos para revisão sistemática e metanálise. Os estudos incluídos foram todos ensaios clínicos randomizados. Foram usadas, em sua maioria, cepas de *Lactobacillus e Bifidobacterium*. Elas variaram entre os estudos. Houve um estudo que usou uma única espécie de probióticos, enquanto os outros estudos usaram multiespécies. As características dos estudos incluídos como tratamento, resultados principais, técnicas utilizadas para a identificação da microbiota e tipo de amostra analisadas são apresentadas nas tabelas 4.3 e 4.4.

4.4 Qualidade metodológica dos estudos

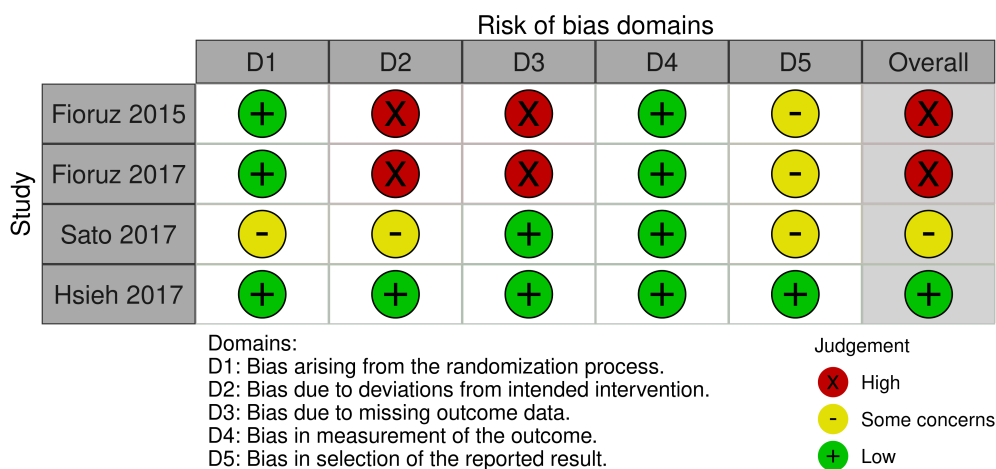
A análise da qualidade metodológica dos estudos originais demonstram que dos 4 estudos incluídos para análise, 1 estudo foi classificado como "baixo risco de viés", 1 como "algumas preocupações" e 2 foram classificados como "alto risco de viés". A qualidade metodológica é mostrada logo em seguida:

Figura 4.2: Risco de Viés - Usando o template: ROB 2 (Sterne et al., 2019).

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Fioruz 2015	Low	High	High	Low	Some concerns	High
Fioruz 2017	Low	High	High	Low	Some concerns	High
Sato 2017	Some concerns	Some concerns	Low	Low	Some concerns	Some concerns
Hsieh 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Figura 4.3: Sumário da qualidade metodológica dos estudos para o risco de viés.

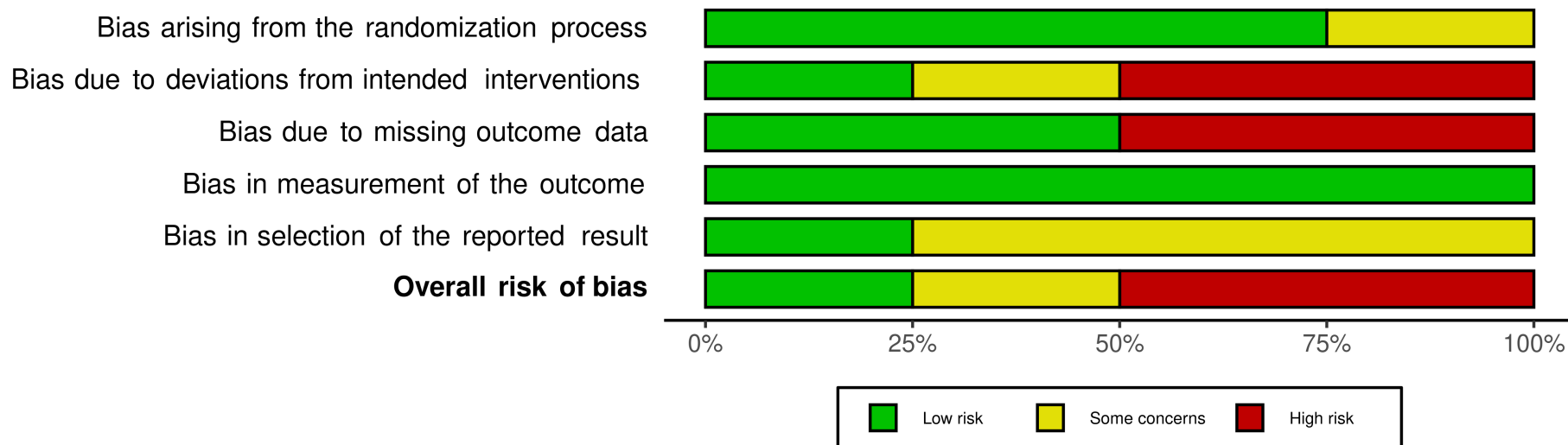


Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Legenda:

- D1** - Viés decorrente do processo de randomização;
- D2** - Viés devido a desvios das intervenções pretendidas;
- D3** - Viés devido à falta de dados de resultado;
- D4** - Viés na medição do desfecho;
- D5** - Viés na seleção do resultado reportado.

Figura 4.4: Sumário da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os domínios para avaliação de risco de viés.



Fonte: Dados da pesquisa utilizando plataforma ROBVIS, 2021

4.5 Achados da pesquisa

Tabela 4.3: Achados da pesquisa.

Autor(es)	Tratamento	Resultados Principais
(Firouzi et al., 2015)	A suplementação foi fornecida por Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn. Bhd. (Ipoh, Malásia). Sachê de uma dose de 3×10^{10} de seis cepas de preparação de células microbianas viáveis: três cepas do gênero <i>Lactobacillus</i> , <i>Firmicutes phyla</i> (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i>) e três cepas do gênero Filos de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Actinobacteria</i> (<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i>).	Mudanças nas quantidades de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> em amostra fecal; Controle glicêmico parâmetros relacionados, e os resultados secundários foram perfil lipídico, pressão arterial e proteína C reativa de alta sensibilidade.
(Firouzi et al., 2017)	Seis congelamentos viáveis de cepas de microorganismos secos, incluindo <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i> com uma dose diária de 6×10^{10} (<i>Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn Bhd. Ipoh; Malásia</i>).	Recuperação de probióticos nas fezes; Níveis de ureia diminuíram significativamente no grupo probiótico. Os níveis de uréia sérica foram reduzidos de 4,26 mmol / L para 4,04 mmol / L no Grupo Probiótico enquanto aumentou no Grupo Placebo de 4,03 mmol / L para 4,24 mmol / L. Estas mudanças foram significativas entre os grupos na análise ITT (p = 0,018).

Autor(es)	Tratamento	Resultados Principais
(Hsieh et al., 2018)	<p>4×10^9 CFU por via oral de ADR-1 (<i>Lactobacillus reuteri</i>) ou 2×10^{10} células de ADR-3 (<i>Lactobacillus reuteri</i>, morto pelo calor) todos os dias, respectivamente. ADR-1 e ADR-3 foram administrados em cápsulas (2×10^9 CFU / cápsula ou 1×10^{10} células / cápsula para ADR-1 ou ADR-3, respectivamente), que foram fornecidos pela GenMont Biotech Inc. (Taiwan)</p>	<p>As mudanças na flora intestinal em participantes com DM2 nos grupos de consumo de ADR-1 e ADR-3. Redução nos níveis séricos de HbA1c, e a ingestão de ADR-3 mostrou um efeito benéfico sobre a redução da pressão arterial.</p>
(Sato et al., 2017)	<p>Leite fermentado com <i>Lactobacillus casei cepa Shirota</i>, enquanto o grupo controle não ingeriu probióticos. A bebida de teste foi leite fermentado com LcS (nome do produto: Yakult 400LT, Yakult Honsha Co., Ltd., Tóquio, Japão). A composição de cada frasco de 80 ml era a seguinte: energia, 43 kcal; proteína, 1,0 g; lípidos, 0,1 g; carboidratos, 9,5 g; e sódio, 18 mg. O número de células LcS era 4×10^{10} ou mais no momento da ingestão.</p>	<p>Mudanças seriadas na microbiota fecal após a administração de probióticos; Mudanças em série de ácidos orgânicos fecais e pH antes e depois da administração de probióticos; Mudanças em série de contagens e taxas de detecção de bactérias intestinais no sangue antes e após a administração de probióticos; Mudanças em série de parâmetros clínicos e marcadores inflamatórios antes e depois do probiótico. .</p>

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Tabela 4.4: Tipo de Análise dos Estudos Encontrados

Autor(es)	Diversidade Bacteriana Analisada	Amostra	Avaliação microbiológica
(Firouzi et al., 2015)	<i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i>	Fecal	16S rRNA PCR quantitativo .
(Firouzi et al., 2017)	<i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i>	Fecal	16S rRNA PCR quantitativo
(Hsieh et al., 2018)	<i>L. reuteri, Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., A. muciniphila, Clostridium cluster I, Bacteroidetes, e Firmicutes</i>	Fecal	16S rRNA PCR quantitativo
(Sato et al., 2017)	<i>C. coccoides group, C. leptum subgroup, Bacteroides fragilis group, Bifidobacterium, Atopobium cluster, Prevotella, Akkermansia muciniphila, C. difficile, C. perfringens, Lactobacillus, L. gasseri subgroup, L. brevis, L. casei subgroup, L. fermentum, L. fructivorans, L. plantarum subgroup, L. reuteri subgroup, L. ruminis subgroup, L. sakei subgroup, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Streptococcus, Staphylococcus, Pseudomonas</i>	Fecal	Yakult Intestinal Flora-SCAN (YIF-SCAN) baseado em PCR quantitativo rRNA 16S e 23S - RT-qPCR .

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

4.6 Variáveis Estudadas

As bactéria são classificadas em grupos taxonômicos: reino, filo, classe, ordem, família, gênero e espécie (Binns et al., 2013). Os níveis taxonômicos identificados e reportados nos Ensaio Clínicos Randomizados nesta revisão sistemática são o filo, gênero e espécie.

4.6.1 Filo

A variação do filo foi reportada apenas em um estudo. Hsieh et al. (2018) em sua pesquisa utilizou três grupos (Placebo, ADR-1 e ADR-3) e reportou que os filios *Bacteroidetes* e *Firmicutes* ou a razão de *Bacteroidetes/Firmicutes* não apresentaram diferenças em comparação ao grupo de controle.

Tabela 4.5: Resultado da diversidade microbiana por filo.

Filo	Firouzi, 2015		Firouzi,2017		Hsieh, 2018 ¹		Hsieh, 2018 ²		Sato, 2017	
	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.
Actinobacteria										
Bacteroidetes					⇒	⇒	⇒	⇒		
Firmicutes					⇒	⇒	⇒	⇒		
Proteobacteria										
Verrucomicrobia										

As setas indicam se ocorreu variação da diversidade bacteriana. Uma seta representa $p < .05$; duas setas representam $p < .01$.

Aumento (↑), diminuição (↓) e não há diferença significativa (⇒).

Int. = Intervenção. Cont. = Controle.¹ = ADR-1. ² = ADR-3

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

4.6.2 Gênero

Um total de quatro estudos relataram a alteração dos gêneros de bactérias após a intervenção com probióticos. Firouzi et al. (2015) e Firouzi et al. (2017) relataram variação de *Lactobacillus* e *Bifdobacterium* após administração de probióticos. Hsieh et al. (2018) com probióticos ADR-1 e Sato et al. (2017) tiveram aumento do gênero *Lactobacillus* durante os experimentos, enquanto o grupo com probióticos ADR-3 de Hsieh et al. (2018) relatou mudança significativa em *Bifdobacterium*. Apenas Sato et al. (2017) apresentou mudanças do total de bactérias do gênero *clostridium*.

Os resultados de Hsieh et al. (2018) e Sato et al. (2017) permitiram realizar análise quantitativa por meio de um gráfico de floresta que pode ser visualizado na Figura 4.5. Os estudos que reportaram a variação dos gêneros em escalas que não foram possíveis incluir no gráfico de floresta, podem ser visualizados na Tabela 4.6. abaixo:

Tabela 4.6: Resultado da diversidade microbiana por gênero.

Gênero	Firouzi, 2015		Firouzi, 2017		Hsieh, 2018 ¹		Hsieh, 2018 ²		Sato, 2017		
	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.	
Actinobacteria											
Atopobium										⇒	⇒
Bifidobacterium	↑	⇒	↑	⇒	⇒	⇒	↑↑	⇒	⇒	⇒	
Bacteroidetes											
Bacteroidetes					⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	
Firmicutes											
Clostridium									↑		
Enterococcus									⇒	⇒	
Lactobacillus	↑	⇒	↑	⇒	↑↑	⇒	↑	⇒	↑↑	⇒	
Staphylococcus									⇒	⇒	
Streptococcus									⇒	⇒	
Proteobacteria											
Enterobacter									⇒	⇒	
Pseudomonas									⇒	⇒	
Verrucomicrobia											
Akkermansia					⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	

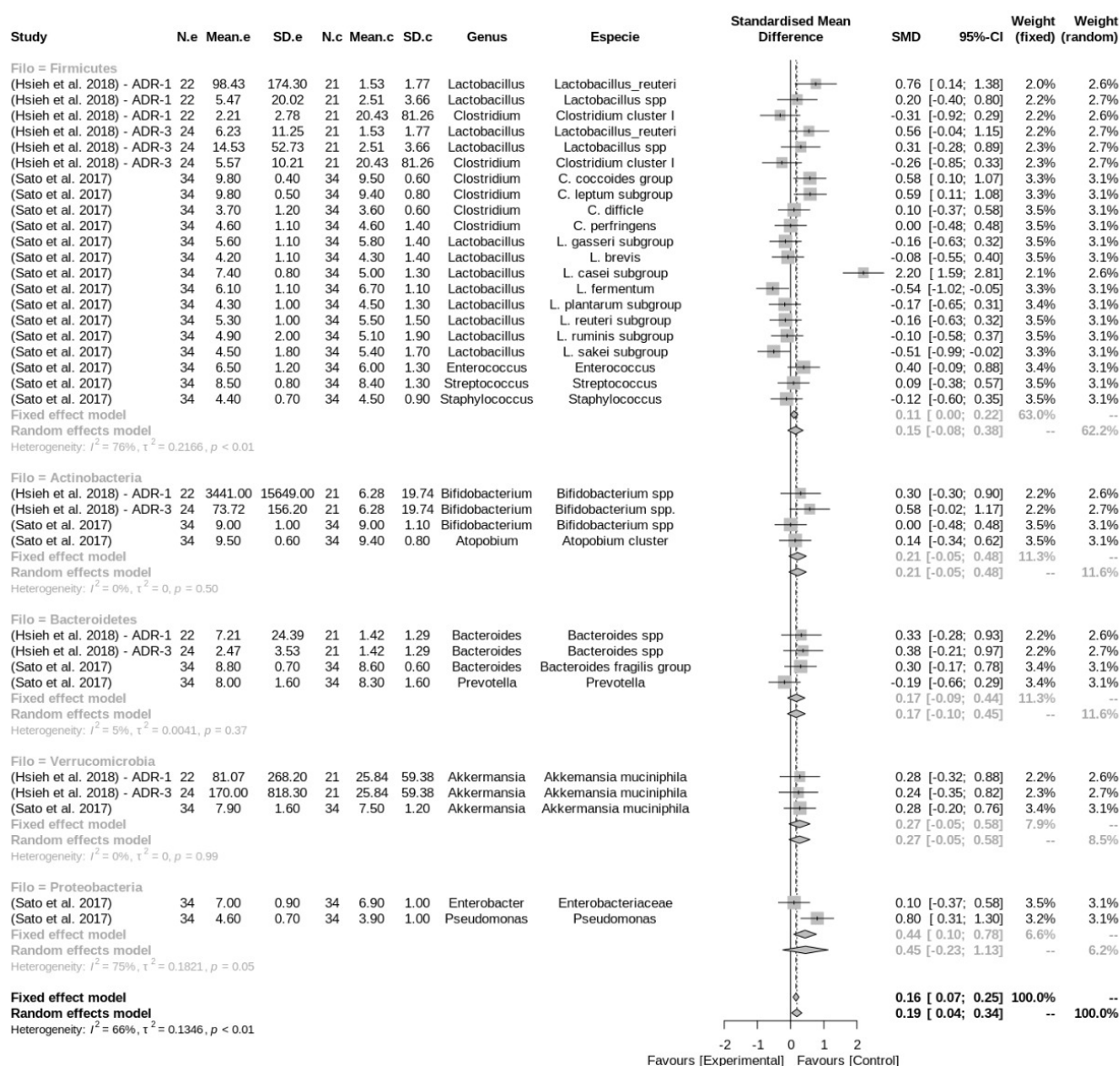
As setas indicam se ocorreu variação da diversidade bacteriana. Uma seta representa $p < .05$; duas setas representam $p < .01$.

Aumento (↑), diminuição (↓) e não há diferença significativa (⇒).

Int. = Intervenção. Cont. = Controle.¹ = ADR-1. ² = ADR-3

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Figura 4.5: Gráfico de Floresta - Alteração da Microbiota Intestinal por Filo/Gênero.



Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Nesta revisão, houve mudança do gênero *Lactobacillus* do filo *Firmicutes* em comparação ao grupo controle (Firouzi et al., 2017), (Sato et al., 2017) e em ambos os grupos ADR-1 e ADR-3 (Hsieh et al., 2018). A abundância das bactérias do gênero *bifidobacterium* do filo *Actinobacteria* também aumentou após o tratamento em ambos os estudos menos do (Sato et al., 2017).

Em todos os resultados apresentados mostram a alteração na microbiota intestinal a partir das intervenções com probióticos e desfechos secundários positivos nos níveis de saúde dos pacientes que variaram nos estudos de redução da pressão arterial, redução nos níveis de substâncias produzida pelo fígado como a uréia e mudanças em série de ácidos orgânicos fecais entre outros. Conforme mostrado na tabela 4.5, foram utilizados probióticos diferentes

para diferentes estudos.

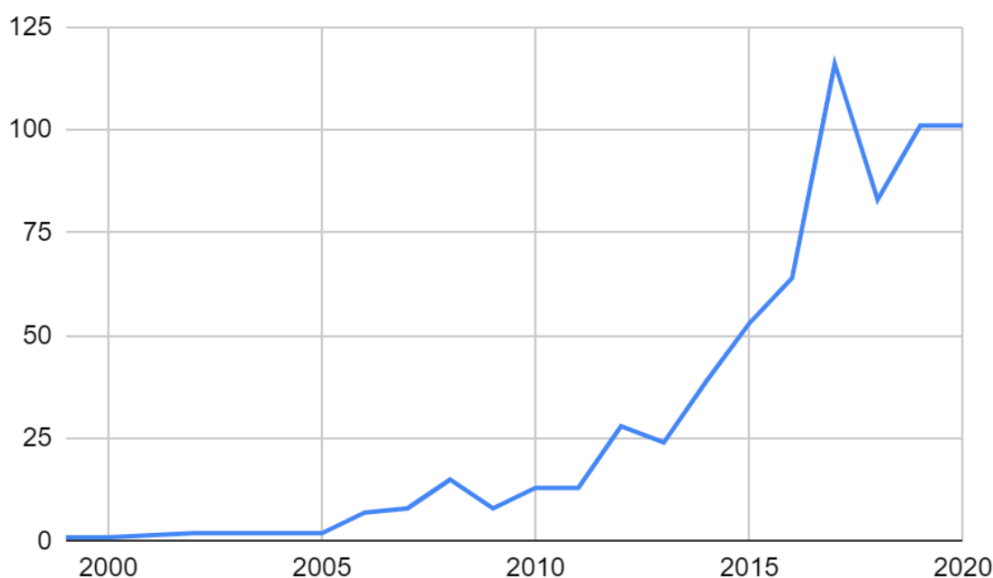
Para responder à pergunta dessa pesquisa e identificar e avaliar as evidências científicas dos efeitos da suplementação com probióticos na composição da microbiota gastrointestinal de adultos com diabetes mellitus do tipo 2 uma metanálise foi conduzida, mesmo com a visível escassez de ECR's que disponibilizaram os dados quantitativos dos resultados após a intervenção. O gráfico de floresta aponta que não há diferença significativa entre o grupo experimental e grupo controle, tanto a nível de filo, quanto a de gênero. No entanto, a análise geral desta revisão, que leva em consideração todos os resultados reportados pelos estudos, em que houve mudança significativa na comunidade bacteriana após o uso de probióticos, permite constatar que algumas cepas podem modular a microbiota de indivíduos diabéticos. Outro ponto a se destacar, nesta revisão sistemática e metanálise, é a heterogeneidade dos estudos, devido a diferentes cepas e gêneros probióticos, doses administradas e a duração das intervenções.

4.7 Dificuldades e Limitações da pesquisa

A maior limitação desta pesquisa foi ter identificado estudos que poderiam responder a pergunta da pesquisa, contudo muitos deles reportavam apenas dados de parâmetros antropométricos e metabólicos, algumas vezes reportam os resultados por meio de gráficos ou em escalas inadequadas para a metanálise. O baixo número de estudos que relatam a alteração da microbiota implica um número relativamente baixo de indivíduos, o que reduz o tamanho do efeito e do poder estatístico.

Sugerimos que os autores de ensaios clínicos com probióticos considerem reportar seus resultados no que concerne a abundância e mudanças das bactérias na microbiota intestinal. Muitos estudos comentam, mas não disponibilizam os dados que poderiam ser usados para mais pesquisas sobre o assunto no futuro, principalmente pelo fato de que esse tipo de intervenção tem crescido significativamente nos últimos anos conforme figura 4.6.

Figura 4.6: Quantidades de artigos a cerca de *diabetes mellitus tipo 2* e (*probióticos ou (Lactobacillus ou Bifidobacterium)*) e *randomized controlled trial* nos últimos 20 anos.



Fonte: Dados da pesquisa, 2021

Outro ponto a destacar é sobre o acesso livre dos textos publicados, pois boa parte só é disponibilizada em plataformas pagas. Contudo, a pandemia do COVID-19, doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, fez com que várias bases passassem a oferecer acesso aberto aos textos. Isto contribuiu para o desenvolvimento da pesquisa. Destacamos ainda, como dificuldade encontrada, o fato de que textos que não estão disponíveis foram reportados nas bases onde a pesquisa foi realizada.

Diante do exposto, este trabalho foi desenvolvido e estruturado para que novos estudos possam ser incorporados, dessa forma, uma atualização desta revisão pode ser conduzida a medida que novos estudos são publicados.

5

CONCLUSÕES

A temática em estudo se reveste de importância cada vez maior, visto que o aumento de casos se dá em larga proporção, cresce exponencialmente e afeta de forma direta a vida de milhões de pessoas. Com o percurso metodológico empreendido neste estudo, foi possível verificar que já existe uma quantidade considerável de publicações que abordam estudos sobre a microbiota gastrointestinal. No que se refere ao uso de probióticos em pacientes com Diabetes Mellitus 2, foi perceptível que, embora ainda sejam incipientes, os que já foram publicados apresentam uma importante contribuição para o avanço da temática, sendo considerados válidos e passíveis de replicação que venha, de algum modo, permitir uma melhor percepção da probabilidade de efeitos clínicos benéficos para os diabéticos. Muito embora, todos os resultados apontem para alteração na microbiota intestinal a partir do uso de probióticos e os desfechos secundários possam ser considerados positivos para a saúde dos envolvidos nos ECR's, alguns deles reportaram que não ocorreram mudanças significativas na diversidade da microbiota intestinal. Isto significa, portanto, que do ponto de vista clínico houve melhorias na saúde dos pacientes que participaram dos ECR's mas, do ponto de vista da diversidade não houve alterações significativas da microbiota intestinal. Desta feita, os resultados obtidos a partir dessa revisão sistemática e metanálise sugerem que o efeito de suplementos probióticos na microbiota intestinal de pacientes diabéticos tem resultado inconclusivo e que se faz necessário um quantitativo maior de Ensaios Clínicos Randomizados que amplie o número de participantes, com intervalo temporal mais longo e que forneça informações detalhadas para avaliar, completamente, o tamanho do efeito desta terapia no tratamento da diabetes mellitus do tipo 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Atlas, I. D. (2019), '9th edn. brussels, belgium: International diabetes federation; 2019', *International Diabetes Federation*.
- Barbosa, F. (2013), 'Introdução a revisão sistemática: a pesquisa do futuro', *Maceió: Fabiano*.
- Binns, N. et al. (2013), *Probiotics, prebiotics and the gut microbiota.*, ILSI Europe.
- Cammarota, G., Ianiro, G., Bibbo, S. & Gasbarrini, A. (2014), 'Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation?', *Internal and emergency medicine* **9**(4), 365–373.
- Cochrane, H. J., Savović, J., Page, M., Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., Welch, V. et al. (2020), 'Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial', *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version*.
- Dermeval, D., Coelho, J. A. d. M. & BITTENCOURT, I. I. (2019), 'Mapeamento sistemático e revisão sistemática da literatura em informática na educação', *JAQUES, Patrícia Augustin; PIMENTEL, Mariano; SIQUEIRA, Sean; BITTENCOURT, Ig.(Org.) Metodologia de Pesquisa em Informática na Educação: Abordagem Quantitativa de Pesquisa. Porto Alegre: SBC*.
- DiBaise, J. K., Zhang, H., Crowell, M. D., Krajmalnik-Brown, R., Decker, G. A. & Rittmann, B. E. (2008), Gut microbiota and its possible relationship with obesity, *in* 'Mayo clinic proceedings', Vol. 83, Elsevier, pp. 460–469.
- EPOC, C. (2017), 'e.g. what study designs can be considered for inclusion in an epoc review and what should they be called? epoc resources for review authors, 2020'. URL www.epoc.cochrane.org/epoc-resources-review-authors.
- Firouzi, S., Majid, H. A., Ismail, A., Kamaruddin, N. A. & Barakatun-Nisak, M.-Y. (2017), 'Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial', *European journal of nutrition* **56**(4), 1535–1550.
- Firouzi, S., Mohd-Yusof, B.-N., Majid, H.-A., Ismail, A. & Kamaruddin, N.-A. (2015), 'Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial', *BMC complementary and alternative medicine* **15**(1), 1–10.
- for Reviews, C. & Dissemination (2009), *CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare*, York Publ. Services. URL https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf.

Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G. M. & Mota, J. F. (2014), 'Gut microbiota, probiotics and diabetes', *Nutrition journal* **13**(1), 1–13.

Haidich, A.-B. (2010), 'Meta-analysis in medical research', *Hippokratia* **14**(Suppl 1), 29.

Higgins, J. (2011), 'Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. version 5.1.0 [updated march 2011]. the cochrane collaboration', *www.cochrane-handbook.org*.

Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. & Welch, V. A. (2019), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, John Wiley & Sons.

Ho, L. K. H., Tong, V. J. W., Syn, N., Nagarajan, N., Tham, E. H., Tay, S. K., Shorey, S., Tambyah, P. A. & Law, E. C. N. (2020), 'Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review', *Gut pathogens* **12**(1), 6.

Holmes, E., Li, J. V., Athanasiou, T., Ashrafian, H. & Nicholson, J. K. (2011), 'Understanding the role of gut microbiome–host metabolic signal disruption in health and disease', *Trends in microbiology* **19**(7), 349–359.

Hsieh, M.-C., Tsai, W.-H., Jheng, Y.-P., Su, S.-L., Wang, S.-Y., Lin, C.-C., Chen, Y.-H. & Chang, W.-W. (2018), 'The beneficial effects of lactobacillus reuteri adr-1 or adr-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial', *Scientific reports* **8**(1), 1–11.

Karamali, M., Dadkhah, F., Sadrkhanlou, M., Jamilian, M., Ahmadi, S., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P. & Asemi, Z. (2016), 'Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Diabetes & metabolism* **42**(4), 234–241.

Lefebvre, C., Eisinga, A., McDonald, S. & Paul, N. (2008), 'Enhancing access to reports of randomized trials published world-wide—the contribution of embase records to the cochrane central register of controlled trials (central) in the cochrane library', *Emerging Themes in Epidemiology* **5**(1), 1–13.

Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M.-I., Noel-Storr, A., Rader, T., Shokraneh, F., Thomas, J. et al. (2019), 'Searching for and selecting studies', *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* pp. 67–107.

Lins Neto, M. . A. (2019), 'Entrevista concedida à lenilda luna', *Rádio UFAL*. URL <https://radio.ufal.br/entrevista/inauguracao-do-instituto-de-habilidades-multidisciplinar-em-microbiota-intestinal>

Luoto, R., Laitinen, K., Nermes, M. & Isolauri, E. (2010), 'Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and

- postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study', *British journal of nutrition* **103**(12), 1792–1799.
- Mazidi, M., Pennathur, S. & Afshinnia, F. (2017), 'Link of dietary patterns with metabolic syndrome: analysis of the national health and nutrition examination survey', *Nutrition & diabetes* **7**(3), e255–e255.
- McGuinness, L. A. & Higgins, J. P. (2021), 'Risk-of-bias visualization (robvis): An r package and shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments', *Research Synthesis Methods* **12**(1), 55–61.
- Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R. & Cheraghi-Sohi, S. (2014), 'Pico, picos and spider: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews', *BMC health services research* **14**(1), 1–10.
- Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Ljungberg, M., Sohlén, M., Bertéus Forslund, H., Perkins, R., Björck, F. et al. (2017), 'Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial', *Diabetes, Obesity and Metabolism* **19**(4), 579–589.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Group, P. et al. (2009), 'Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement', *PLoS medicine* **6**(7), e1000097.
- Mota, F. R. L. (2009), Registro de informação no sistema de informação em saúde: um estudo das bases SINASC, SIAB e SIM no Estado de Alagoas, PhD thesis.
- Nagpal, R., Kumar, M., Yadav, A., Hemalatha, R., Yadav, H., Marotta, F. & Yamashiro, Y. (2016), 'Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation', *Beneficial microbes* **7**(2), 181–194.
- Patterson, E., Ryan, P. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F. & Stanton, C. (2016), 'Gut microbiota, obesity and diabetes', *Postgraduate Medical Journal* **92**(1087), 286–300.
- Petschow, B., Doré, J., Hibberd, P., Dinan, T., Reid, G., Blaser, M., Cani, P. D., Degnan, F. H., Foster, J., Gibson, G. et al. (2013), 'Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation', *Annals of the New York Academy of Sciences* **1306**(1), 1.
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D. et al. (2012), 'A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes', *Nature* **490**(7418), 55–60.

- Rittiphairoj, T., Pongpirul, K., Mueller, N. T. & Li, T. (2019), 'Probiotics for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: protocol for a systematic review', *Systematic reviews* **8**(1), 1–6.
- Santos, C. M. d. C., Pimenta, C. A. d. M. & Nobre, M. R. C. (2007), 'A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências', *Revista Latino-Americana de Enfermagem* **15**(3), 508–511.
- Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K., Ikeda, F., Goto, H., Komiya, K., Kanno, R., Tamura, Y., Asahara, T., Takahashi, T. et al. (2017), 'Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study', *Scientific reports* **7**(1), 1–10.
- Sato, J., Kanazawa, A., Ikeda, F., Yoshihara, T., Goto, H., Abe, H., Komiya, K., Kawaguchi, M., Shimizu, T., Ogihara, T. et al. (2014), 'Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes', *Diabetes care* **37**(8), 2343–2350.
- Shi, L. H., Balakrishnan, K., Thiagarajah, K., Ismail, N. I. M. & Yin, O. S. (2016), 'Beneficial properties of probiotics', *Tropical life sciences research* **27**(2), 73.
- Shi, N., Li, N., Duan, X. & Niu, H. (2017), 'Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system', *Military Medical Research* **4**(1), 1–7.
- Sterne, J. A., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M. et al. (2019), 'Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials', *bmj*.
- Tonucci, L. B., Santos, K., Ferreira, C. et al. (2015), 'Clinical application of probiotics in diabetes mellitus: therapeutics and new perspectives', *Crit Rev Food Sci Nutr*.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R. & Gordon, J. I. (2006), 'An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest', *nature* **444**(7122), 1027–1031.
- Vesterinen, H., Sena, E., Egan, K., Hirst, T., Churolov, L., Currie, G., Antonic, A., Howells, D. & Macleod, M. (2014), 'Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide', *Journal of neuroscience methods* **221**, 92–102.
- Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M. et al. (2016), 'Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants', *The Lancet* **387**(10027), 1513–1530. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616006188>.

Anexo I

Formulário para Elegibilidade e Extração de Dados



Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção - Ensaio Randomizados e não Randomizados

Este formulário pode ser usado como um guia para desenvolver seu próprio formulário de extração de dados. As seções podem ser expandidas e adicionadas, e as seções irrelevantes podem ser removidas. É difícil projetar um formulário único que atenda às necessidades de todas as revisões, portanto, é importante considerar cuidadosamente as informações que você precisa coletar e projetá-lo adequadamente. As informações incluídas neste formulário devem ser abrangentes e podem ser usadas no texto de sua revisão, tabela “Características dos estudos incluídos”, avaliação de risco de viés e análise estatística.

Notas sobre o uso de um formulário de extração de dados:

Seja consistente na ordem e estilo que você usa para descrever as informações de cada estudo incluído.

Registre todas as informações ausentes como incertas ou não descritas, para deixar claro que as informações não foram encontradas no (s) relatório (s) do estudo, não que você tenha esquecido de extraí-las.

Inclua instruções e regras de decisão no formulário de coleta de dados ou em um documento que o acompanha. É importante praticar usando o formulário e dar treinamento a outros autores usando o formulário.

Você precisará proteger o documento para usar os campos do formulário (Ferramentas / Proteger documento)

Título ou ID da Revisão

ID do Estudo (<i>sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001</i>)

IDs de relatórios de outros relatórios deste estudo (<i>Ex: publicações duplicadas, estudos de acompanhamento</i>)

Notas:

1. Informação geral

1. Data do preenchimento do formulário	
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	
3. Título do relatório	
4. ID do relatório	
5. Detalhes de referência	
6. Detalhes de contato do autor do relatório	

7. Tipo de publicação <i>(Ex: relatório completo, resumo, carta)</i>	
8. Fonte de financiamento do estudo <i>(incluindo o papel dos financiadores)</i>	
9. Possíveis conflitos de interesse <i>(para autores do estudo)</i>	
10. Notas:	

2. ELEGIBILIDADE

Características do Estudo	Critérios de inclusão da revisão <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	Sim/ Não / Incerto	Localização no texto
11. Tipo de estudo	Ensaio Clínico Randomizado - ECR		
	Coleta de dados antes e depois da intervenção		
	Grupo de intervenção (Probióticos) e Controle (Placebo)		
	Dosagens e duração do tratamento		
12. Participantes	Inclusão: Pacientes obesos (IMC \geq 30 kg/m ²) Exclusão: Gestantes Pós Cirurgia Bariátrica Pediatría < 12 anos de idade		
13. Tipos de intervenção	Administração de Probióticos (Suplementos)		
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal: O número de indivíduos nos grupos intervenção e controle, a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.		
15. Decisão:			
16. Motivo da exclusão			
17. Notas:			

Anexo II

Sumário dos Domínios para Avaliação de Risco de Viés para Estudos Randomizados

Bias domain	Issues addressed*
<i>Bias arising from the randomization process</i>	Whether: <ul style="list-style-type: none">• the allocation sequence was random;• the allocation sequence was adequately concealed;• baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process.

Bias due to deviations from intended interventions

Whether:

- participants were aware of their assigned intervention during the trial;
- carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.

When the review authors' interest is in the effect of assignment to intervention (see Section 8.2.2):

- (if applicable) deviations from the intended intervention arose because of the experimental context (i.e. do not reflect usual practice); and, if so, whether they were unbalanced between
- an appropriate analysis was used to estimate the effect of assignment to intervention; and, if not, whether there was potential for a substantial impact on the result.

When the review authors' interest is in the effect of adhering to intervention (see Section 8.2.2):

- (if applicable) important non-protocol interventions were balanced across intervention groups;
 - (if applicable) failures in implementing the intervention could have affected the outcome;
 - (if applicable) study participants adhered to the assigned intervention regimen;
 - (if applicable) an appropriate analysis was used to estimate the effect of adhering to the intervention.
-

*Bias due to missing
outcome data*

Whether:

- data for this outcome were available for all, or nearly all, participants randomized;
- (if applicable) there was evidence that the result was not biased by missing outcome data;
- (if applicable) missingness in the outcome was likely to depend on its true value (e.g. the proportions of missing outcome data, or reasons for missing outcome data, differ between intervention groups).

*Bias in measurement of
the outcome*

Whether:

- the method of measuring the outcome was inappropriate;
 - measurement or ascertainment of the outcome could have differed between intervention groups;
 - outcome assessors were aware of the intervention received by study participants;
 - (if applicable) assessment of the outcome was likely to have been influenced by knowledge of intervention received.
-

<i>Bias in selection of the reported result</i>	Whether: <ul style="list-style-type: none">• the trial was analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis;• the numerical result being assessed is likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain;• the numerical result being assessed is likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the data.
---	---

*For see the full risk-of-bias tool at www.riskofbias.info.

Tabela II.1: Domínios para Avaliação de Risco de Viés.

Fonte: (Higgins et al., 2019)

Anexo III

Critérios Gerais de Julgamento de Risco de Viés

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The trial is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The trial is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The trial is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The trial is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

Tabela III.1: Critério Geral de Julgamento Sobre Risco de Viés

Fonte: (Higgins et al., 2019)

Apêndice A

Estratégia de Busca

A.1 MEDLINE

MEDLINE (via Pubmed, 1966 à 07 de janeiro de 2021)		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	(((((diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]) OR (diabetes mellitus, type 2[Title/Abstract])) AND (((Probiotics[MeSH Terms]) OR (Lactobacillus[MeSH Terms])) OR (bifidobacterium[MeSH Terms])) OR (((Probiotic*[Title/Abstract]) OR (Lactobacil*[Title/Abstract])) OR (Bifidobact*[Title/Abstract]))) AND (((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (controlled clinical trial[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (placebo[Title/Abstract])) OR (clinical trials as topic [mesh: noexp])) OR (randomly[Title/Abstract])) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])))	81

Tabela A.1: Estratégia de Busca - MEDLINE

A.2 CENTRAL

Cochrane Library (via CENTRAL, 1996 à 07 de janeiro de 2021)		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	17.229
#2	(Diabetes Mellitus, Type 2):ti,ab,kw	38.991
#3	#1 OR #2	38.992
#4	MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees	6.499
#5	(Probiotic*):ti,ab,kw	7.190
#6	MeSH descriptor: [Lactobacillus] explode all trees	1.616
#7	("Lactobacillus"):ti,ab,kw	4.956
#8	MeSH descriptor: [Bifidobacterium] explode all trees	727
#9	(Bifidobacterium):ti,ab,kw	2647
#10	4 OR 6 OR 8	2.742
#11	5 OR 7 OR 9	9.321
#12	10 OR 11	386
#13	3 AND 12	202

Tabela A.2: Estratégia de Busca - CENTRAL

A.3 EMBASE

EMBASE (via EMBASE.com, 1974 à 06/01/2021)		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	'diabetes mellitus'/exp	
#2	'diabetes mellitus*':ti,ab OR 'diabetes mellitus':ti,ab	
#3	#1 OR #2	
#4	'probiotic agent'/exp	
#5	'lactobacillus'/exp	
#6	'bifidobacterium'/exp	
#7	'probiotic*':ti,ab OR 'lactobacil*':ti,ab OR 'bifidobact*':ti,ab	
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	
#9	([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	
#10	NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	
#11	#3 AND #8	
#12	#9 AND #10	
#13	#11 AND #12	96

Tabela A.3: Estratégia de Busca - EMBASE

A.4 ISI Web of Science

ISI Web of Science (via Webofknowledge.com 1945 à 06/01/2021))		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	TÓPICO: (diabetes mellitus, type 2)	
#2	TI=(diabetes mellitus, type 2)	
#3	#2 OR #1	
#4	TS=(Probiotics) OR TI=(Probiotic*)	
#5	TS=(Lactobacillus) OR TI=(Lactobacil*)	
#6	TS=(Bifidobacterium) OR TS=(Bifidobact*)	
#7	TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)	
#8	#6 OR #5 OR #4	
#9	#8 AND #3	
#10	#9 OR #8	
#11	#9 AND #7	157

Tabela A.4: Estratégia de Busca - ISI Web of Science

A.5 Scopus

Scopus (via Elsevier, 1996 à 06/01/2021)		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	((KEY (diabetes) OR title-abs TITLE-ABS-KEY (diabetes)) AND (KEY (probiotics OR probiotic AND agent OR lactobacillus OR bifidobacterium) OR TITLE-ABS (probiotic* OR lactobacil* OR bifidobact*)) AND TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial"OR "Randomized Controlled Trials as Topic"OR "controlled clinical trial"OR "Controlled Clinical Trials as Topic"OR "random allocation"OR "randomly allocated"OR "Double-Blind Method"OR "Single-Blind Method"OR "Placebo"OR "single blind"OR "double blind")	404

Tabela A.5: Estratégia de Busca - Scopus

Apêndice B

Informações Sobre a Elegibilidade dos Estudos

B.1 Artigos Incluídos



Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção - Ensaio Randomizado e não Randomizados

Este formulário pode ser usado como um guia para desenvolver seu próprio formulário de extração de dados. As seções podem ser expandidas e adicionadas, e as seções irrelevantes podem ser removidas. É difícil projetar um formulário único que atenda às necessidades de todas as revisões, portanto, é importante considerar cuidadosamente as informações que você precisa coletar e projetá-lo adequadamente. As informações incluídas neste formulário devem ser abrangentes e podem ser usadas no texto de sua revisão, tabela "Características dos estudos incluídos", avaliação de risco de viés e análise estatística.

Notas sobre o uso de um formulário de extração de dados:

- Seja consistente na ordem e estilo que você usa para descrever as informações de cada estudo incluído.
- Registre todas as informações ausentes como incertas ou não descritas, para deixar claro que as informações não foram encontradas no (s) relatório (s) do estudo, não que você tenha esquecido de extraí-las.
- Inclua instruções e regras de decisão no formulário de coleta de dados ou em um documento que o acompanha. É importante praticar usando o formulário e dar treinamento a outros autores usando o formulário.
- Você precisará proteger o documento para usar os campos do formulário (Ferramentas / Proteger documento)

Revisar título ou ID

Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial

ID do Estudo (sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001)

Firouzi et al (2015)

IDs de relatórios de outros relatórios deste estudo (Ex: publicações duplicadas, estudos de acompanhamento)

(Clinical trials: #NCT01752803)

Notas:

1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido (dd/mm/aaaa)	11/01/2021
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Victor Lemos Tenório
3. Título do relatório (título do artigo / resumo / relatório do qual os dados são extraídos)	Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial
4. ID do relatório (se houver vários relatos deste estudo)	10.1186 / s12906-015-0952-5 (Clinical trials: #NCT01752803)
5. Detalhes de referência	Não se Aplica

6. Detalhes de contato do autor do relatório	victor.ltenorio@hotmail.com
7. Tipo de publicação <i>(Ex: relatório completo, resumo, carta)</i>	Artigo de pesquisa
8. Fonte de financiamento do estudo <i>(incluindo o papel dos financiadores)</i>	The Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn. Bhd. Universiti Putra Malaysia.
Possíveis conflitos de interesse <i>(para autores do estudo)</i>	The authors declare no conflict of interest.
9. Notas:	

2. Elegibilidade

Características do Estudo	Critérios de inclusão da revisão <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	Sim/ Não / Incerto	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
10. Tipo de estudo	Ensaio randomizado	Sim.	Pag2
	Ensaio não randomizado		
	Estudo controlado antes e depois <ul style="list-style-type: none"> • Coleta de dados contemporânea • Pelo menos 2 grupos de intervenção e 2 de controle 	Sim	Pag2
	Séries temporais interrompidas OU Estudo de medidas repetidas <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos três pontos no tempo antes e 3 após a intervenção • Ponto de intervenção claramente definido 		
	Outro design (especificar):		
11. Participantes	136 type 2 diabetics age 30-70 years old	Sim	Pag 2
12. Tipos de intervenção	Supplementation with daily dosage of 6 × 10 ¹⁰ Colony Forming Units of multi-strain microbial cell preparation Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus lactis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum and Bifidobacterium infantis		Pag 2
13. Tipos de medidas de resultado	Socio-demographic characteristics and compliance rate; Changes in renal profile parameters. Changes in liver function tests; Recovery of probiotics in stool.		Pag 2
14. Decisão:	Incluído.		
15. Motivo da exclusão			
16. Notas:			

***** NÃO PROSSIGA SE O ESTUDO FOI EXCLUÍDO DA REVISÃO *****

3. População e cenário

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
17. Descrição da população <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>	Humans type 2 diabetics age 30-70 years old	Pag 2
18. Configuração <i>(incluindo localização e contexto social)</i>	136 type 2 diabetic subjects (52.2 % male) -with mean age of 53.5 ± 8.5- agreed to join the study and were randomly allocated to probiotic (n = 68) or placebo (n = 68) groups hospital in Kuala Lumpur, Malaysia	Pag 2
19. Critério de inclusão	Type 2 diabetic individuals with stabilized dose of medication, age 30 to 70, with Glycated Hemoglobin A1c (HbA1c) between 6 and 12 %, Fasting Blood Glucose (FBG) <15 mmol/l and Body Mass Index (BMI) between 18.5 and 40 kg/m ² , were eligible to join the study (the levels of BMI and HbA1c extended from the initial plan due to the difficulties fulfilling the sample size).	Pag 2
20. Critério de exclusão	Exclusion criteria include subjects who were treated with insulin, antibiotics and/or other medication which might interfere with the results of the study and having any acute or chronic disease other than diabetes, hyperlipidemia, and hypertension.	Pag 2
21. Método(s) de recrutamento de participantes	A total number of 456 eligible subjects, whose contact numbers were available at the hospital system, were approached by phone contact.	Pag 2
22. Notas:		

4. Métodos

	Descrições conforme declaradas no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
23. Objetivo do estudo	To investigate the effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function tests among type 2 diabetic individuals.	Pag 2
24. Projeto <i>(Ex: paralelo, cruzado, não RCT)</i>	Double blind randomized parallel group, placebo controlled trial	pag3
25. Unidade de alocação <i>(por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)</i>	Blocks of four and eight in order to allow having exact number of 68 in each group.	pag 2
26. Data de início	Não se aplica	
27. Data final	05/2015	Pag 2
28. Duração da participação <i>(do recrutamento ao último acompanhamento)</i>	All the patients attending the diabetes clinic from February 2012 to December 2013, comprising 6967 subjects, were screened for the study.	Pag 2
29. Notas:		

5. Avaliação de risco de viés

Veja o [Capítulo 8](#) do Manual Cochrane. Domínios adicionais podem ser necessários para estudos não randomizados.

Domínio	Risco de viés <i>Baixo/Alto/Incerto</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
30. Geração de sequência aleatória <i>(viés de seleção)</i>	Low	The random allocation sequence was generated by the main researcher using a computer model (accessible through http://www.randomization.com website) with blocks of four and eight in order to allow having exact number of 68 in each group.	pag 2
31. Ocultação de alocação <i>(viés de seleção)</i>	Low	The researchers and the subjects were blinded to the content of the sachets throughout the study and during the statistical analysis.	Pag 2
32. Cegamento de participantes e pessoal <i>(viés de desempenho)</i>	Low	Grupo de resultados: todos /	Pag 2
<i>(se necessário)</i>		Grupo de resultados:	
33. Ocultação da avaliação de resultados <i>(viés de detecção)</i>	Incerto	Grupo de resultados: todos /	
<i>(se necessário)</i>		Grupo de resultados:	
34. Dados de resultado incompletos <i>(viés de atrito)</i>	Incerto		
35. Relatório de resultado seletivo? <i>(viés de relatório)</i>	Low		pag 9
36. Outro viés	incerto		
37. Notas:			

6. Participantes

Forneça dados gerais e, se disponíveis, dados comparativos para cada intervenção ou grupo de comparação.

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
38. Total no. randomizado (ou pop total. no início do estudo para os NRCTs)	136 participantes	Pag. 4
39. Aglomerados (Clusters) (se aplicável, não., tipo, não. pessoas por cluster)	probiotic (n = 68) or placebo (n = 68) groups	Pag. 4
40. Desequilíbrios da linha de base	Não consta	
41. Retiradas e exclusões (se não for fornecido abaixo pelo resultado)	Não consta	
42. Idade	Probiotic group 52.9 ± 9.2 Placebo group 54.2 ± 8.3	Table 1, pag 5
43. Sexo	Probiotic Group = 37 male Women =31 Placebo group = 34 male women = 34	
44. Raça / Etnia	Malay(38, 31) Chinese (18, 17) Indian (16, 11) Other races (3, 2)	Table 1, pag 5
45. Gravidade da doença		
46. Comorbidades	Type 2 diabetic individuals	pag 2
47. Outro tratamento recebido (adicional para estudar a intervenção)	Não aplicável	
48. Outros dados sociodemográficos relevantes	Não se Aplica	
49. Subgrupos medidos	Não se Aplica	
50. Subgrupos relatados	Não se Aplica	
51. Notas:		

7. Grupos de intervenção

Copie e cole a tabela para cada grupo de intervenção e comparação

Grupo de intervenção 1

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
52. Nome do grupo	Probiotic group	Pag 5
53. No. randomizado para agrupar (especifique se não. pessoas ou clusters)	68	Pag 5

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
54. Descrição (incluir detalhes suficientes para replicação. Ex: conteúdo, dose, componentes; se for um experimento natural, descreva a pré-intervenção)	Microbial cell preparation composed of six viable freeze dried microorganism strains including Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus lactis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum and Bifidobacterium infantis with a daily dose of 6×10^{10} . Sachets were kept at a dry place below 25 °C away from direct sunlight and subjects were also asked to do so. Subjects were asked to pour the contents of the sachets in one glass of water (approximately 250 ml) and drink twice per day (morning and evening) with or without a meal.	pag 3
55. Duração do período de tratamento	12 weeks	pag 1
56. Cronometragem (Ex: frequência, duração de cada episódio)	Não consta	
57. Entrega (Ex: mecanismo, médio, intensidade, fidelidade)	Não consta	
58. Fornecedores (Ex: profissão, formação, etnia, etc., se relevante)	(Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn Bhd. Ipoh; Malásia)	
59. Co-intervenções	Não consta	
60. Variáveis econômicas (ou seja, custo de intervenção, alterações em outros custos como resultado da intervenção)	Não consta	
61. Requisitos de recursos para replicar a intervenção (Ex: número de funcionários, cadeia de frio, equipamentos)	Não consta	
62. Notas:		

Grupo de intervenção 2

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
63. Nome do grupo	Placebo group	Pag 5
64. No. randomizado para agrupar (especifique se não. pessoas ou clusters)	68	Pag 5
65. Descrição (incluir detalhes suficientes para replicação. Ex: conteúdo, dose, componentes; se for um experimento natural, descreva a pré-intervenção)	Placebo with a daily dose of 6×10^{10} . Sachets were kept at a dry place below 25 °C away from direct sunlight and subjects were also asked to do so. Subjects were asked to pour the contents of the sachets in one glass of water (approximately 250 ml) and drink twice per day (morning and evening) with or without a meal.	pag 3

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
66. Duração do período de tratamento	12 weeks	pag 1
67. Cronometragem (Ex: frequência, duração de cada episódio)	Não consta	
68. Entrega (Ex: mecanismo, médio, intensidade, fidelidade)	Não consta	
69. Fornecedores (Ex: profissão, formação, etnia, etc., se relevante)	(Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn Bhd. Ipoh; Malásia)	
70. Co-intervenções	Não consta	
71. Variáveis econômicas (ou seja, custo de intervenção, alterações em outros custos como resultado da intervenção)	Não consta	
72. Requisitos de recursos para replicar a intervenção (Ex: número de funcionários, cadeia de frio, equipamentos)	Não consta	
73. Notas:		

8. Resultados

Copie e cole a tabela para cada resultado.

Resultado 1

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
74. Nome do resultado	Socio-demographic characteristics and compliance rate	pag 05
75. Pontos de tempo medidos (especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)	Since the beginning	pag 05
76. Pontos de tempo relatados		

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)																																																																																																																																																												
77. Definição de resultado (com critérios de diagnóstico, se relevante e observe se o resultado é desejável ou indesejável, se isso não for óbvio)	A number of 136 type 2 diabetic subjects (52.2 % male) -with mean age of 53.5 ± 8.5- agreed to join the study and were randomly allocated to probiotic (n = 68) or placebo (n = 68) groups. The mean compliance rate was 86.1 % in the Placebo Group and 89.0 % in the Probiotic Group, which was comparable between groups (p = 0.319).	pag 3																																																																																																																																																												
78. Pessoa que mede / relata	The main researcher was in charge of recruitment, allocation, data collection, educating MNT and statistical analysis.	pag 3																																																																																																																																																												
79. Unidade de medida (se relevante)	Results are expressed as Mean ± SD or n(%) where appropriate	pag 5																																																																																																																																																												
80. Escalas: limites superior e inferior (indicar se a pontuação alta ou baixa é boa)	0 a 100% - The mean compliance rate was 86.1 % in the Placebo Group and 89.0 % in the Probiotic Group, which was comparable between groups (p = 0.319).	pag 4																																																																																																																																																												
81. O resultado / ferramenta é validado?	<table border="1"> <tr> <td>Sim/Não/Incerto</td> <td>Sim</td> </tr> </table>	Sim/Não/Incerto	Sim	Pag 6																																																																																																																																																										
Sim/Não/Incerto	Sim																																																																																																																																																													
82. Imputação de dados ausentes (Ex: suposições feitas para a análise ITT)	<p>Table 1 Baseline data of subjects in each group</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Baseline parameters</th> <th>Probiotic group (n = 68)</th> <th>Placebo group (n = 68)</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>52.9 ± 9.2</td> <td>54.2 ± 8.3</td> <td>0.362</td> </tr> <tr> <td>Gender (male)</td> <td>37 (54.4 %)</td> <td>34 (50 %)</td> <td>0.731</td> </tr> <tr> <td>Ethnicity</td> <td></td> <td></td> <td>0.601</td> </tr> <tr> <td>• Malay</td> <td>31 (45.6 %)</td> <td>38 (55.8 %)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Chinese</td> <td>18 (26.4 %)</td> <td>17 (25 %)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Indian</td> <td>16 (23.6 %)</td> <td>11 (16.2 %)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Other races</td> <td>3 (4.4 %)</td> <td>2 (3 %)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA1c</td> <td>7.6 ± 1.3</td> <td>7.5 ± 1.3</td> <td>0.795†</td> </tr> <tr> <td>Physical characteristics</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Weight (kg)</td> <td>74.6 ± 15.1</td> <td>76.6 ± 15.6</td> <td>0.514</td> </tr> <tr> <td>• Height (cm)</td> <td>160.0 ± 8.4</td> <td>161.8 ± 9.4</td> <td>0.285</td> </tr> <tr> <td>• BMI (kg/m²)</td> <td>29.2 ± 5.6</td> <td>29.3 ± 5.3</td> <td>0.837</td> </tr> <tr> <td>• WC</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male (cm)[‡]</td> <td>100.4 ± 13.5</td> <td>102.0 ± 13.7</td> <td>0.429</td> </tr> <tr> <td>Female (cm)[‡]</td> <td>97.3 ± 14.6</td> <td>96.7 ± 9.5</td> <td>0.618</td> </tr> <tr> <td>Diet intake</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Energy (kcal)</td> <td>1473 ± 402</td> <td>1508 ± 503</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• % of calorie by carbohydrate</td> <td>54.1 ± 7.9</td> <td>53.9 ± 8.2</td> <td>0.917</td> </tr> <tr> <td>• % of calorie by protein</td> <td>16.3 ± 3.9</td> <td>17.1 ± 3.7</td> <td>0.612</td> </tr> <tr> <td>• % of calories by fat</td> <td>29 ± 2</td> <td>28.6 ± 5.4</td> <td>0.917</td> </tr> <tr> <td>• Fibre (gr)</td> <td>7 ± 5</td> <td>6 ± 4</td> <td>0.283†</td> </tr> <tr> <td>• Sodium (gr)</td> <td>1522 ± 639</td> <td>1840 ± 919</td> <td>0.065</td> </tr> <tr> <td>Physical activity level</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Total physical activity score (MET_min/wk)</td> <td>1784 ± 2100</td> <td>1989 ± 1869</td> <td>0.570</td> </tr> <tr> <td>• Sedentary activity (hours/day)</td> <td>6.2 ± 3.3</td> <td>5.5 ± 3.0</td> <td>0.212</td> </tr> <tr> <td>Renal profile</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sodium (mmol/L)</td> <td>138.5 ± 2.2</td> <td>137.9 ± 2.5</td> <td>0.094</td> </tr> <tr> <td>Potassium (mmol/L)</td> <td>4.42 ± 0.30</td> <td>4.40 ± 0.40</td> <td>0.284</td> </tr> <tr> <td>Urea (mmol/L)</td> <td>4.26 ± 1.29</td> <td>4.03 ± 0.89</td> <td>0.069†</td> </tr> <tr> <td>Creatinine (µmol/L)</td> <td>69.20 ± 17.36</td> <td>72.10 ± 18.84</td> <td>0.326</td> </tr> <tr> <td>GFR (ml/min)</td> <td>74.45 ± 18.5</td> <td>73.66 ± 13.38</td> <td>0.423</td> </tr> <tr> <td>Liver function tests</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Albumin (g/L)</td> <td>45.64 ± 3.22</td> <td>45.51 ± 2.53</td> <td>0.713</td> </tr> <tr> <td>Total protein (g/L)</td> <td>74.24 ± 4.93</td> <td>73.87 ± 3.73</td> <td>0.780</td> </tr> <tr> <td>Bilirubin (µmol/L)</td> <td>9.77 ± 3.50</td> <td>10.38 ± 3.92</td> <td>0.417†</td> </tr> <tr> <td>ALT (U/L)</td> <td>23.20 ± 9.65</td> <td>32.53 ± 16.10</td> <td>0.001*†</td> </tr> <tr> <td>ALP (U/L)</td> <td>68.49 ± 23.19</td> <td>73.42 ± 18.11</td> <td>0.088</td> </tr> <tr> <td>AST (U/L)</td> <td>20.1 ± 4.7</td> <td>25.8 ± 7.1</td> <td>0.002*</td> </tr> </tbody> </table> <p>Results are expressed as Mean ± SD or n(%) where appropriate Abbreviation: OAD: Oral Anti-Diabetic Agent, OW/OB: Overweight and obese, HbA1c: Hemoglobin A1c † log transformed independent sample t-test *significant difference between two groups ‡n = 34 in Placebo Group, n = 31 in Probiotic Group, †n = 34 in Placebo Group, n = 37 in Probiotic Group</p>	Baseline parameters	Probiotic group (n = 68)	Placebo group (n = 68)	P value	Age	52.9 ± 9.2	54.2 ± 8.3	0.362	Gender (male)	37 (54.4 %)	34 (50 %)	0.731	Ethnicity			0.601	• Malay	31 (45.6 %)	38 (55.8 %)		• Chinese	18 (26.4 %)	17 (25 %)		• Indian	16 (23.6 %)	11 (16.2 %)		• Other races	3 (4.4 %)	2 (3 %)		HbA1c	7.6 ± 1.3	7.5 ± 1.3	0.795†	Physical characteristics				• Weight (kg)	74.6 ± 15.1	76.6 ± 15.6	0.514	• Height (cm)	160.0 ± 8.4	161.8 ± 9.4	0.285	• BMI (kg/m ²)	29.2 ± 5.6	29.3 ± 5.3	0.837	• WC				Male (cm) [‡]	100.4 ± 13.5	102.0 ± 13.7	0.429	Female (cm) [‡]	97.3 ± 14.6	96.7 ± 9.5	0.618	Diet intake				• Energy (kcal)	1473 ± 402	1508 ± 503		• % of calorie by carbohydrate	54.1 ± 7.9	53.9 ± 8.2	0.917	• % of calorie by protein	16.3 ± 3.9	17.1 ± 3.7	0.612	• % of calories by fat	29 ± 2	28.6 ± 5.4	0.917	• Fibre (gr)	7 ± 5	6 ± 4	0.283†	• Sodium (gr)	1522 ± 639	1840 ± 919	0.065	Physical activity level				• Total physical activity score (MET_min/wk)	1784 ± 2100	1989 ± 1869	0.570	• Sedentary activity (hours/day)	6.2 ± 3.3	5.5 ± 3.0	0.212	Renal profile				Sodium (mmol/L)	138.5 ± 2.2	137.9 ± 2.5	0.094	Potassium (mmol/L)	4.42 ± 0.30	4.40 ± 0.40	0.284	Urea (mmol/L)	4.26 ± 1.29	4.03 ± 0.89	0.069†	Creatinine (µmol/L)	69.20 ± 17.36	72.10 ± 18.84	0.326	GFR (ml/min)	74.45 ± 18.5	73.66 ± 13.38	0.423	Liver function tests				Albumin (g/L)	45.64 ± 3.22	45.51 ± 2.53	0.713	Total protein (g/L)	74.24 ± 4.93	73.87 ± 3.73	0.780	Bilirubin (µmol/L)	9.77 ± 3.50	10.38 ± 3.92	0.417†	ALT (U/L)	23.20 ± 9.65	32.53 ± 16.10	0.001*†	ALP (U/L)	68.49 ± 23.19	73.42 ± 18.11	0.088	AST (U/L)	20.1 ± 4.7	25.8 ± 7.1	0.002*	Pag 5
Baseline parameters	Probiotic group (n = 68)	Placebo group (n = 68)	P value																																																																																																																																																											
Age	52.9 ± 9.2	54.2 ± 8.3	0.362																																																																																																																																																											
Gender (male)	37 (54.4 %)	34 (50 %)	0.731																																																																																																																																																											
Ethnicity			0.601																																																																																																																																																											
• Malay	31 (45.6 %)	38 (55.8 %)																																																																																																																																																												
• Chinese	18 (26.4 %)	17 (25 %)																																																																																																																																																												
• Indian	16 (23.6 %)	11 (16.2 %)																																																																																																																																																												
• Other races	3 (4.4 %)	2 (3 %)																																																																																																																																																												
HbA1c	7.6 ± 1.3	7.5 ± 1.3	0.795†																																																																																																																																																											
Physical characteristics																																																																																																																																																														
• Weight (kg)	74.6 ± 15.1	76.6 ± 15.6	0.514																																																																																																																																																											
• Height (cm)	160.0 ± 8.4	161.8 ± 9.4	0.285																																																																																																																																																											
• BMI (kg/m ²)	29.2 ± 5.6	29.3 ± 5.3	0.837																																																																																																																																																											
• WC																																																																																																																																																														
Male (cm) [‡]	100.4 ± 13.5	102.0 ± 13.7	0.429																																																																																																																																																											
Female (cm) [‡]	97.3 ± 14.6	96.7 ± 9.5	0.618																																																																																																																																																											
Diet intake																																																																																																																																																														
• Energy (kcal)	1473 ± 402	1508 ± 503																																																																																																																																																												
• % of calorie by carbohydrate	54.1 ± 7.9	53.9 ± 8.2	0.917																																																																																																																																																											
• % of calorie by protein	16.3 ± 3.9	17.1 ± 3.7	0.612																																																																																																																																																											
• % of calories by fat	29 ± 2	28.6 ± 5.4	0.917																																																																																																																																																											
• Fibre (gr)	7 ± 5	6 ± 4	0.283†																																																																																																																																																											
• Sodium (gr)	1522 ± 639	1840 ± 919	0.065																																																																																																																																																											
Physical activity level																																																																																																																																																														
• Total physical activity score (MET_min/wk)	1784 ± 2100	1989 ± 1869	0.570																																																																																																																																																											
• Sedentary activity (hours/day)	6.2 ± 3.3	5.5 ± 3.0	0.212																																																																																																																																																											
Renal profile																																																																																																																																																														
Sodium (mmol/L)	138.5 ± 2.2	137.9 ± 2.5	0.094																																																																																																																																																											
Potassium (mmol/L)	4.42 ± 0.30	4.40 ± 0.40	0.284																																																																																																																																																											
Urea (mmol/L)	4.26 ± 1.29	4.03 ± 0.89	0.069†																																																																																																																																																											
Creatinine (µmol/L)	69.20 ± 17.36	72.10 ± 18.84	0.326																																																																																																																																																											
GFR (ml/min)	74.45 ± 18.5	73.66 ± 13.38	0.423																																																																																																																																																											
Liver function tests																																																																																																																																																														
Albumin (g/L)	45.64 ± 3.22	45.51 ± 2.53	0.713																																																																																																																																																											
Total protein (g/L)	74.24 ± 4.93	73.87 ± 3.73	0.780																																																																																																																																																											
Bilirubin (µmol/L)	9.77 ± 3.50	10.38 ± 3.92	0.417†																																																																																																																																																											
ALT (U/L)	23.20 ± 9.65	32.53 ± 16.10	0.001*†																																																																																																																																																											
ALP (U/L)	68.49 ± 23.19	73.42 ± 18.11	0.088																																																																																																																																																											
AST (U/L)	20.1 ± 4.7	25.8 ± 7.1	0.002*																																																																																																																																																											
83. Estimativa de risco assumido (Ex: risco de linha de base ou população observado em Antecedentes)	Não consta																																																																																																																																																													
84. Notas:																																																																																																																																																														



Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção - Ensaio Randomizados e não Randomizados

Este formulário pode ser usado como um guia para desenvolver seu próprio formulário de extração de dados. As seções podem ser expandidas e adicionadas, e as seções irrelevantes podem ser removidas. É difícil projetar um formulário único que atenda às necessidades de todas as revisões, portanto, é importante considerar cuidadosamente as informações que você precisa coletar e projetá-lo adequadamente. As informações incluídas neste formulário devem ser abrangentes e podem ser usadas no texto de sua revisão, tabela "Características dos estudos incluídos", avaliação de risco de viés e análise estatística.

Notas sobre o uso de um formulário de extração de dados:

- Seja consistente na ordem e estilo que você usa para descrever as informações de cada estudo incluído.
- Registre todas as informações ausentes como incertas ou não descritas, para deixar claro que as informações não foram encontradas no (s) relatório (s) do estudo, não que você tenha esquecido de extraí-las.
- Inclua instruções e regras de decisão no formulário de coleta de dados ou em um documento que o acompanha. É importante praticar usando o formulário e dar treinamento a outros autores usando o formulário.
- Você precisará proteger o documento para usar os campos do formulário (Ferramentas / Proteger documento)

Revisar título ou ID

Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemc control and other diabetes-related

ID do Estudo (sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001)

Firouzi et al (2017)

IDs de relatórios de outros relatórios deste estudo (Ex: publicações duplicadas, estudos de acompanhamento)

The protocol was approved by the Clinical Research and Ethics Committee of the Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Center, conformed to the contents of the 1975 Declaration of Helsinki as revised in 1983, and was registered at the US National Institutes of Health Web site (<http://www.clinicaltrials.gov>) #NCT01752803.

Notas: The online version of this article (doi:10.1007/s00394-016-1199-8)

1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido (dd/mm/aaaa)	17/01/2021
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Victor Lemos Tenório
3. Título do relatório (título do artigo / resumo / relatório do qual os dados são extraídos)	Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemc control and other diabetes-related
4. ID do relatório (se houver vários relatos deste estudo)	(doi:10.1007/s00394-016-1199-8) Clinical trials: #NCT01752803
5. Detalhes de referência	Não se Aplica

6. Detalhes de contato do autor do relatório	victor.ltenorio@hotmail.com
7. Tipo de publicação (Ex: relatório completo, resumo, carta)	Artigo de pesquisa
8. Fonte de financiamento do estudo (incluindo o papel dos financiadores)	The Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn. Bhd. Universiti Putra Malaysia.
Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)	The authors declare no conflict of interest.
9. Notas:	

2. Elegibilidade

Características do Estudo	Critérios de inclusão da revisão (Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)	Sim/ Não / Incerto	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
10. Tipo de estudo	Ensaio randomizado	Sim.suplementa	Pag2
	Ensaio não randomizado		
	Estudo controlado antes e depois <ul style="list-style-type: none"> • Coleta de dados contemporânea • Pelo menos 2 grupos de intervenção e 2 de controle 	Sim	Pag2
	Séries temporais interrompidas OU Estudo de medidas repetidas <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos três pontos no tempo antes e 3 após a intervenção • Ponto de intervenção claramente definido 		
	Outro design (especificar):		
11. Participantes	136 type 2 diabetics age 30-70 years old	Sim	Pag 2
12. Tipos de intervenção	3 × 10 ¹⁰ de seis preparações de células microbianas viáveis cepas de ração: três cepas do gênero Lactobacillus, Firmicutes phyla (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus lactis) e três cepas do gênero Filos Bifidobacterium e Actinobacteria(Bifidobacterium bifidum , Bifidobacterium longum e Bifidobacterium infantis)		Pag 2
13. Tipos de medidas de resultado	Socio-demographic characteristics and compliance rate; Changes in renal profile parameters. Changes in liver function tests; Recovery of probiotics in stool.		Pag 3
14. Decisão:	Incluído.		
15. Motivo da exclusão			
16. Notas:			

***** NÃO PROSSIGA SE O ESTUDO FOI EXCLUÍDO DA REVISÃO *****

3. População e cenário

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
17. Descrição da população <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>	Humans type 2 diabetics age 30-70 years old	Pag 1
18. Configuração <i>(incluindo localização e contexto social)</i>	A total of 6976 patients were screened, of which 456 were identified eligible and have an updated contact in the hospital system. A total of 136 (29.8 %) patients were then agreed to participate. The attrition rate at the end of the 12-week intervention was 20.6 % without consideration of non-compliance and 25.7 % with their consideration. The compliance rate was comparable between groups (placebo = 89.05 %, probiotics = 86.15 %, $p = 0.319$). For the purpose of PP analyses, 48 participants in probiotics and 53 participants in placebo group completed the intervention successfully with compliance rate of >85 % (Fig. 1). None of the participants routinely consumed probiotics supplements or food sources that are rich in probiotics.	Pag 5
19. Critério de inclusão	participants with type 2 diabetes, aged 30–70 years	Pag 1
20. Critério de exclusão	The exclusion criteria were pregnancy, lactation, advanced diabetes complications (except for hyperlipidemia and blood pressure) and having other chronic illnesses.	Pag 2
21. Método(s) de recrutamento de participantes	A total of 6976 patients were screened, of which 456 were identified eligible and have an updated contact in the hospital system. A total of 136 (29.8 %) patients were then agreed to participate. The attrition rate at the end of the 12-week intervention was 20.6 % without consideration of non-compliance and 25.7 % with their consideration. The compliance rate was comparable between groups (placebo = 89.05 %, probiotics = 86.15 %, $p = 0.319$).	Pag 5
22. Notas:		

4. Métodos

	Descrições conforme declaradas no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
23. Objetivo do estudo	This study investigated the effect of multi-strain microbial cell preparation—also refers to multi-strain probiotics—on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes.	Pag 1
24. Projeto <i>(Ex: paralelo, cruzado, não RCT)</i>	A randomized, double-blind, parallel-group, controlled clinical trial	pag3

25. Unidade de alocação <i>(por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)</i>	Blocks of four and eight in order to allow having exact number of 68 in each group.	pag 2
26. Data de início	Não se aplica	
27. Data final	03/2016	Pag 2
28. Duração da participação <i>(do recrutamento ao último acompanhamento)</i>	duration of intervention (4–10 weeks).	Pag 2
29. Notas:		

5. Avaliação de risco de viés

Veja o [Capítulo 8](#) do Manual Cochrane. Domínios adicionais podem ser necessários para estudos não randomizados.

Domínio	Risco de viés <i>Baixo/Alto/Incerto</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
30. Geração de sequência aleatória <i>(viés de seleção)</i>	Low	The random allocation sequence was generated by the main researcher using a computer model (accessible through http://www.randomization.com website) with blocks of four and eight in order to allow having exact number of 68 in each group.	??pag?? ??-?? ??wom
31. Ocultação de alocação <i>(viés de seleção)</i>	Low	The researchers and the subjects were blinded to the content of the sachets throughout the study and during the statistical analysis.	P pag 11 - 14
32. Cegamento de participantes e pessoal <i>(viés de desempenho)</i>	Low	Grupo de resultados: todos /	pag 11 - 14
<i>(se necessário)</i>		Grupo de resultados:	
33. Ocultação da avaliação de resultados <i>(viés de detecção)</i>	low	Grupo de resultados: todos /	pag 11 - 14
<i>(se necessário)</i>		Grupo de resultados:	
34. Dados de resultado incompletos <i>(viés de atrito)</i>	low		pag 11 - 14

Domínio	Risco de viés <i>Baixo/Alto/Incerto</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
35. Relatório de resultado seletivo? <i>(viés de relatório)</i>	Incerto		pag 11 - 14
36. Outro viés	incerto		
37. Notas:			

6. Participantes

Forneça dados gerais e, se disponíveis, dados comparativos para cada intervenção ou grupo de comparação.

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
38. Total no. randomizado <i>(ou pop total. no início do estudo para os NRCTs)</i>	136 participantes	Pag. 7
39. Aglomerados (Clusters) <i>(se aplicável, não., tipo, não. pessoas por cluster)</i>	probiotic (n = 68) or placebo (n = 68) groups	Pag. 7
40. Desequilíbrios da linha de base	Não consta	
41. Retiradas e exclusões <i>(se não for fornecido abaixo pelo resultado)</i>	Não consta	
42. Idade	Probiotic group 52.9 ± 9.2 Placebo group 54.2 ± 8.3	Pag. 7
43. Sexo	Não consta	
44. Raça / Etnia	Male and Female	Não consta
45. Gravidade da doença		
46. Comorbidades	Type 2 diabetic individuals	pag 2
47. Outro tratamento recebido <i>(adicional para estudar a intervenção)</i>	Não aplicável	
48. Outros dados sociodemográficos relevantes	Não se Aplica	
49. Subgrupos medidos	Não se Aplica	
50. Subgrupos relatados	Não se Aplica	
51. Notas:		

7. Grupos de intervenção

Copie e cole a tabela para cada grupo de intervenção e comparação

Grupo de intervenção 1

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
52. Nome do grupo	Probiotic group	Pag 5

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
53. No. randomizado para agrupar (especifique se não. pessoas ou clusters)	68	Pag 5
54. Descrição (incluir detalhes suficientes para replicação. Ex: conteúdo, dose, componentes; se for um experimento natural, descreva a pré-intervenção)	Microbial cell preparation composed of six viable freeze dried microorganism strains including Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus lactis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum and Bifidobacterium infantis with a daily dose of 6×10^{10} . Sachets were kept at a dry place below 25 °C away from direct sunlight and subjects were also asked to do so. Subjects were asked to pour the contents of the sachets in one glass of water (approximately 250 ml) and drink twice per day (morning and evening) with or without a meal.	pag 3
55. Duração do período de tratamento	12 weeks	pag 1
56. Cronometragem (Ex: frequência, duração de cada episódio)	Não consta	
57. Entrega (Ex: mecanismo, médio, intensidade, fidelidade)	Não consta	
58. Fornecedores (Ex: profissão, formação, etnia, etc., se relevante)	(Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn Bhd. Ipoh; Malásia)	
59. Co-intervenções	Não consta	
60. Variáveis econômicas (ou seja, custo de intervenção, alterações em outros custos como resultado da intervenção)	Não consta	
61. Requisitos de recursos para replicar a intervenção (Ex: número de funcionários, cadeia de frio, equipamentos)	Não consta	
62. Notas:		

Grupo de intervenção 2

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
63. Nome do grupo	Placebo group	Pag 5
64. No. randomizado para agrupar (especifique se não. pessoas ou clusters)	68	Pag 5

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
65. Descrição (incluir detalhes suficientes para replicação. Ex: conteúdo, dose, componentes; se for um experimento natural, descreva a pré-intervenção)	Placebo with a daily dose of 6×10^{10} . Sachets were kept at a dry place below 25 °C away from direct sunlight and subjects were also asked to do so. Subjects were asked to pour the contents of the sachets in one glass of water (approximately 250 ml) and drink twice per day (morning and evening) with or without a meal.	pag 3
66. Duração do período de tratamento	12 weeks	pag 1
67. Cronometragem (Ex: frequência, duração de cada episódio)	Não consta	
68. Entrega (Ex: mecanismo, médio, intensidade, fidelidade)	Não consta	
69. Fornecedores (Ex: profissão, formação, etnia, etc., se relevante)	(Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn Bhd. Ipoh; Malásia)	
70. Co-intervenções	Não consta	
71. Variáveis econômicas (ou seja, custo de intervenção, alterações em outros custos como resultado da intervenção)	Não consta	
72. Requisitos de recursos para replicar a intervenção (Ex: número de funcionários, cadeia de frio, equipamentos)	Não consta	
73. Notas:		

8. Resultados

Copie e cole a tabela para cada resultado.

Resultado 1

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
74. Nome do resultado	Socio-demographic characteristics and compliance rate	pag 05
75. Pontos de tempo medidos (especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)	Since the beginning	pag 05
76. Pontos de tempo relatados		

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
77. Definição de resultado (com critérios de diagnóstico, se relevante e observe se o resultado é desejável ou indesejável, se isso não for óbvio)	A number of 136 type 2 diabetic subjects (52.2 % male) -with mean age of 53.5 ± 8.5- agreed to join the study and were randomly allocated to probiotic (n = 68) or placebo (n = 68) groups. The mean compliance rate was 86.1 % in the Placebo Group and 89.0 % in the Probiotic Group, which was comparable between groups (p = 0.319).	pag 3
78. Pessoa que mede / relata	The main researcher was in charge of recruitment, allocation, data collection, educating MNT and statistical analysis.	pag 3
79. Unidade de medida (se relevante)	Results are expressed as Mean ± SD or n(%) where appropriate	pag 5
80. Escalas: limites superior e inferior (indicar se a pontuação alta ou baixa é boa)	0 a 100% - The mean compliance rate was 86.1 % in the Placebo Group and 89.0 % in the Probiotic Group, which was comparable between groups (p = 0.319).	pag 4
81. O resultado / ferramenta é validado?	<i>Sim/Não/Incerto</i> Sim	Pag 6
82. Imputação de dados ausentes (Ex: suposições feitas para a análise ITT)	Não consta	
83. Estimativa de risco assumido (Ex: risco de linha de base ou população observado em Antecedentes)	Não consta	
84. Notas:		

9. Resultados

Copie e cole a tabela apropriada para cada resultado, incluindo tabelas adicionais para cada ponto no tempo e subgrupo, conforme necessário.

Para estudo randomizado ou não randomizado – resultado dicotômico

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
85. Comparação		
86. Resultado		
87. Subgrupo		
88. Ponto do tempo (especificar se, desde o início ou o fim da intervenção)		
89. Resultados <i>Observe se:</i>	Intervenção	
	Nº eventos Nº participantes	
	Comparação	
	Nº eventos Nº participantes	

Citação sugerida: Cochrane Effective Practice and Organization of Care (EPOC). Formulário de coleta de dados. Recursos do EPOC para autores da revisão, 2017. epoc.cochrane.org/resources/epoc-specific-resources-review-authors [acessado DD mês AAAA]

Formulário de extração de dados 12/08/2013



Formulário de Coleta de Dados

Revisão da Intervenção - Ensaio Randomizados e não Randomizados

Este formulário pode ser usado como um guia para desenvolver seu próprio formulário de extração de dados. As seções podem ser expandidas e adicionadas, e as seções irrelevantes podem ser removidas. É difícil projetar um formulário único que atenda às necessidades de todas as revisões, portanto, é importante considerar cuidadosamente as informações que você precisa coletar e projetá-lo adequadamente. As informações incluídas neste formulário devem ser abrangentes e podem ser usadas no texto de sua revisão, tabela "Características dos estudos incluídos", avaliação de risco de viés e análise estatística.

Notas sobre o uso de um formulário de extração de dados:

- Seja consistente na ordem e estilo que você usa para descrever as informações de cada estudo incluído.
- Registre todas as informações ausentes como incertas ou não descritas, para deixar claro que as informações não foram encontradas no (s) relatório (s) do estudo, não que você tenha esquecido de extraí-las.
- Inclua instruções e regras de decisão no formulário de coleta de dados ou em um documento que o acompanha. É importante praticar usando o formulário e dar treinamento a outros autores usando o formulário.
- Você precisará proteger o documento para usar os campos do formulário (Ferramentas / Proteger documento)

Revisar título ou ID

Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study

ID do Estudo (sobrenome do primeiro autor e primeiro ano do relatório completo do estudo, Ex: Smith 2001)

Sato 2017

IDs de relatórios de outros relatórios deste estudo (Ex: publicações duplicadas, estudos de acompanhamento)

This study was registered on the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry, which is a non-profit organization in Japan and meets the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (UMIN000018246, registration date: February 20,

Notas:

1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido (dd/mm/aaaa)	11/01/2021
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Victor Lemos Tenório
3. Título do relatório (título do artigo / resumo / relatório do qual os dados são extraídos)	Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study
4. ID do relatório (se houver vários relatos deste estudo)	DOI:10.1038/s41598-017-12535-9
5. Detalhes de referência	Não se aplica
6. Detalhes de contato do autor do relatório	email: akana@juntendo.ac.jp

7. Tipo de publicação <i>(Ex: relatório completo, resumo, carta)</i>	Relatório Completo
8. Fonte de financiamento do estudo <i>(incluindo o papel dos financiadores)</i>	Não se Aplica
Possíveis conflitos de interesse <i>(para autores do estudo)</i>	Não se Aplica
9. Notas:	

2. Elegibilidade

Características do Estudo	Critérios de inclusão da revisão <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	Sim/ Não / Incerto	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
10. Tipo de estudo	Ensaio randomizado	SIM	1
	Ensaio não randomizado	NÃO	
	Estudo controlado antes e depois <ul style="list-style-type: none"> • Coleta de dados contemporânea • Pelo menos 2 grupos de intervenção e 2 de controle 	SIM	1
	Séries temporais interrompidas OU Estudo de medidas repetidas <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos três pontos no tempo antes e 3 após a intervenção • Ponto de intervenção claramente definido 		
	Outro design (especificar):		
11. Participantes	Seventy Japanese patients with type 2 diabetes		
12. Tipos de intervenção	Two groups: the probiotic group drank Lactobacillus casei strain Shirota-fermented milk, while the control group ingested no probiotics.		
13. Tipos de medidas de resultado	Serial changes of fecal microbiota before and after probiotic administration. Serial changes of fecal organic acids and pH before and after probiotic administration. Serial changes of counts and detection rates of gut bacteria in the blood before and after probiotic administration		2, 3 e 4 Table 1, 2, 3, 4 e 5

Características do Estudo	Critérios de inclusão da revisão <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	Sim/ Não / Incerto	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
	Serial changes of clinical parameters and inflammatory markers before and after probiotic administration.		
14. Decisão:	Included		
15. Motivo da exclusão			
16. Notas:			

***** NÃO PROSSIGA SE O ESTUDO FOI EXCLUÍDO DA REVISÃO *****

3. População e cenário

	Descrição <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
17. Descrição da população <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>	Type 2 diabetes patients with stable glycemic control were recruited	7
18. Configuração <i>(incluindo localização e contexto social)</i>	-	
19. Critério de inclusão	The following inclusion criteria were applied at study registration: 1) 30 < age < 79 years, 2) 6.0 ≤ HbA1c (NGSP) < 8.0% and 3) treatment with only diet and exercise or medicines excluding α-glucosidase inhibitors.	7
20. Critério de exclusão	Patients with HbA1c ≥ 8.0% were excluded because their medications might be changed during the study period. The selected patients were excluded from the study if any of the following conditions was diagnosed at registration: 1) serious kidney disease (serum creatinine level ≥ 2.0 mg/dL and / or haemodialysis), 2) serious liver disease excluding fatty liver, 3) inflammatory bowel disease, 4) 20 < body mass index ≤ 35, 5) past history of digestive surgery and 6) not suitable for the study (patients with irregular visits to the hospital and poor adherence to therapy).	7
21. Método(s) de recrutamento de participantes	Type 2 diabetes patients with stable glycemic control were recruited from the outpatient clinic of Juntendo University Hospital between February 2015 and February 2016.	7
22. Notas:		

4. Métodos

	Descrições conforme declaradas no relatório / documento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
23. Objetivo do estudo	Here, we performed an interventional randomised control study to investigate whether probiotics could reduce bacterial translocation and cause changes in the gut microbiota.	
24. Projeto (Ex: paralelo, cruzado, não RCT)	A randomised controlled study	1
25. Unidade de alocação (por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)	Two groups	1
26. Data de início	February 2015	7
27. Data final	February 2016	7
28. Duração da participação (do recrutamento ao último acompanhamento)	16 weeks	Table 5
29. Notas:		

5. Avaliação de risco de viés

Veja o [Capítulo 8](#) do Manual Cochrane. Domínios adicionais podem ser necessários para estudos não randomizados.

Domínio	Risco de viés <i>Baixo/Alto/Incerto</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
30. Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	low		
31. Ocultação de alocação (viés de seleção)	low		
32. Cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho)	low	Grupo de resultados: todos /	
(se necessário)		Grupo de resultados:	
33. Ocultação da avaliação de resultados (viés de detecção)	low	Grupo de resultados: todos /	
(se necessário)		Grupo de resultados:	
34. Dados de resultado incompletos (viés de atrito)	low		
35. Relatório de resultado seletivo? (viés de relatório)	low		

Domínio	Risco de viés <i>Baixo/Alto/Incerto</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
36. Outro viés	low		
37. Notas:			

6. Participantes

Forneça dados gerais e, se disponíveis, dados comparativos para cada intervenção ou grupo de comparação.

	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
38. Total no. randomizado <i>(ou pop total. no início do estudo para os NRCTs)</i>		
39. Aglomerados (Clusters) <i>(se aplicável, não., tipo, não. pessoas por cluster)</i>		
40. Desequilíbrios da linha de base		
41. Retiradas e exclusões <i>(se não for fornecido abaixo pelo resultado)</i>		
42. Idade		
43. Sexo		
44. Raça / Etnia		
45. Gravidade da doença		
46. Comorbidades		
47. Outro tratamento recebido <i>(adicional para estudar a intervenção)</i>		
48. Outros dados sociodemográficos relevantes		
49. Subgrupos medidos		
50. Subgrupos relatados		
51. Notas:		

7. Grupos de intervenção

Copie e cole a tabela para cada grupo de intervenção e comparação

Grupo de intervenção 1

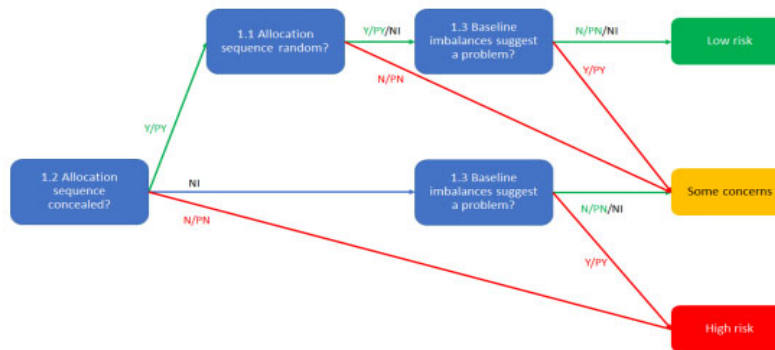
	Descrição conforme declarado no relatório / documento	Localização no texto <i>(pg & ¶ / fig / tabela)</i>
52. Nome do grupo		

B.2 Detalhes da avaliação dos ensaios incluídos em cada domínio

1 - Viés decorrente do processo de randomização

Estudo	1.1 A sequência de alocação foi aleatória?	1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e atribuídos às intervenções?	1.3 As diferenças da linha de base entre os grupos de intervenção sugerem um problema com o processo de randomização?	Risk of bias arising from the randomization process judgement
Sato et al., 2017	Sim: a randomização foi realizada usando um sistema de alocação dinâmica baseado em computador com procedimento de minimização para balancear para a idade dos pacientes.	Sem informação: não informaram sobre ocultação de alocação.	Provavelmente não: a taxa de homens no grupo probiótico foi maior do que no grupo controle. No entanto, outros parâmetros com relação à idade, duração do diabetes, medicamentos para diabetes, índice de massa corporal (IMC), glicemia de jejum e HbA1C são semelhantes. O efeito da diferença na taxa de sexo parece ser pequeno.	Some concerns
Firouzi et al., 2015	Sim: a sequência de alocação aleatória foi gerada pelo pesquisador principal com blocos de quatro e oito usando um modelo de computador.	Sem informação: o julgamento não mencionou quanto ao sigilo de alocação.	Não: as características basais em relação à idade, peso, altura, índice de massa corporal e parâmetros de controle glicêmico foram semelhantes.	Low
Firouzi et al., 2017	Sim: a sequência de alocação aleatória foi gerada pelo pesquisador principal com blocos de quatro e oito usando um modelo de computador.	Sem informação: o julgamento não mencionou quanto ao sigilo de alocação.	Não: as características basais em relação à idade, peso, altura, índice de massa corporal e parâmetros de controle glicêmico foram semelhantes.	Low
Hsieh et al., 2018	Sim: os participantes foram randomizados para grupos de tratamento	Provavelmente sim: para alocação dos participantes, foi usada uma lista de números aleatórios gerada por computador. O processo de designação do tratamento será em modo duplo-cego.	Não: as características basais em relação à idade, sexo, altura, peso, histórico médico e medicamentos para diabetes eram semelhantes.	Low

[The cribsheet summarizing the tool.](#)

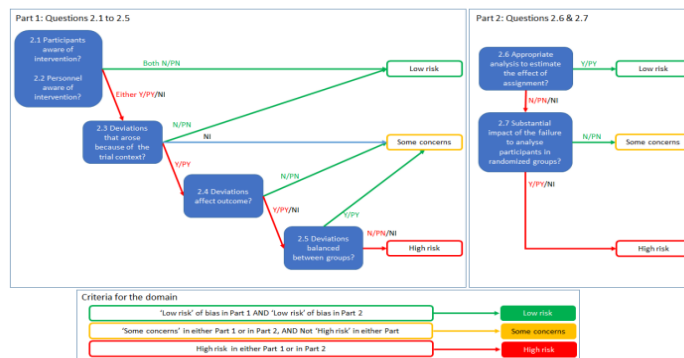


Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process

Y - Sim.
PY - Provalmente sim
N - Não
PN - Prova. Não
NI - Sem informação

2 - Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

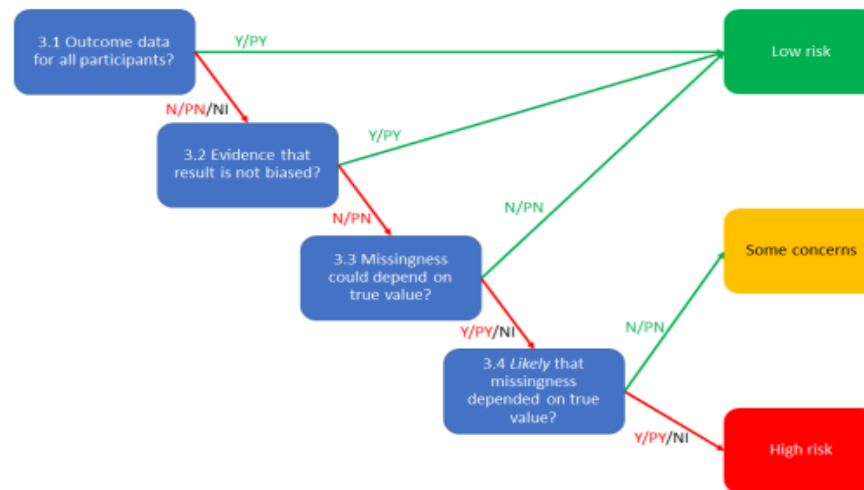
Estudo	2.1 Os participantes estavam cientes de sua intervenção atribuída durante o julgamento?	2.2 Os cuidadores e as pessoas que estavam realizando as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída dos participantes durante o julgamento?	2.3 Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram por causa do contexto experimental?	2.4 Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	2.5 Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre os grupos?	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição à intervenção?	2.7 Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes no grupo para o qual foram randomizados?	Risk of bias arising from the randomization process judgement
Sato et al., 2017	Sim: o julgamento foi aberto.	Sim: o julgamento foi aberto.	Provavelmente não: os participantes continuaram tomando probióticos mesmo provavelmente familiarizados com seus efeitos na microbiota intestinal.	Provavelmente sim: o participante pode ajustar seu estilo de vida ou hábitos alimentares durante o ensaio, levando ao viés dos resultados.	Provavelmente sim.	Não: houve dados de 2 participantes abandonados que não foram realizados na análise final.	Provavelmente não: o número de perda de seguimento foi baixo (1%) e o motivo da perda de seguimento parece improvável de ter um impacto potencial no resultado.	Low
Firouzi et al., 2015	Não: o pesquisador principal e os participantes permanecem cegos quanto ao conteúdo dos sachês durante o procedimento do estudo e a análise estatística. Uma pessoa independente, não relacionada ao estudo e ao produto do estudo, detinha os códigos de cegamento. Os Sachês eram idênticos em termos de valor nutricional, aparência, carga, peso e cheiro e eram diferenciados apenas por um código ("A" ou "B") colocado neles.	Não: o pesquisador principal e os participantes permanecem cegos quanto ao conteúdo dos sachês durante o procedimento do estudo e a análise estatística. Uma pessoa independente, não relacionada ao estudo e ao produto do estudo, detinha os códigos de cegamento. Os Sachês eram idênticos em termos de valor nutricional, aparência, carga, peso e cheiro e eram diferenciados apenas por um código ("A" ou "B") colocado neles.	Não se aplica?	Não aplicável	Não aplicável	Não: o estudo relatou resultados da análise por protocolo.	Provavelmente sim: 23% dos randomizados não foram analisados	High
Firouzi et al., 2017	Não: o pesquisador principal e os participantes permanecem cegos quanto ao conteúdo dos sachês durante o procedimento do estudo e a análise estatística. Uma pessoa independente, não relacionada ao estudo e ao produto do estudo, detinha os códigos de cegamento. Os Sachês eram idênticos em termos de valor nutricional, aparência, carga, peso e cheiro e eram diferenciados apenas por um código ("A" ou "B") colocado neles.	Não: o pesquisador principal e os participantes permanecem cegos quanto ao conteúdo dos sachês durante o procedimento do estudo e a análise estatística. Uma pessoa independente, não relacionada ao estudo e ao produto do estudo, detinha os códigos de cegamento. Os Sachês eram idênticos em termos de valor nutricional, aparência, carga, peso e cheiro e eram diferenciados apenas por um código ("A" ou "B") colocado neles.	Não se aplica?	Não se aplica?	Não aplicável	Não: o estudo relatou resultados da análise por protocolo.	Provavelmente sim: 23% dos randomizados não foram analisados	High
Hsieh et al., 2018	Não: os participantes não tinham conhecimento da intervenção. As cápsulas em 3 grupos tinham aparência idêntica em todos os aspectos.	Não: os cuidadores estavam cegos para a intervenção. As cápsulas em 3 grupos tinham aparência idêntica em todos os aspectos.	Não se aplica?	Não se aplica?	Não aplicável	Provavelmente não: o estudo realizou uma análise por protocolo.	Provavelmente não: 8% dos participantes não foram analisados. É improvável que o motivo da perda de seguimento esteja relacionado ao fator prognóstico.	Low



Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Y - Sim.
 PP - Provavelmente sim
 N - Não
 PN - Prova. Não
 NI - Sem informação

3 - Viés devido à falta de dados de resultado					
Estudo	3.1 Os dados dos resultados estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	3.2 Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	3.3 Poderia a falta no resultado depender de seu verdadeiro valor?	3.4 É provável que a falta no resultado dependesse de seu verdadeiro valor?	Risk of bias due to missing outcome data judgement
Sato et al., 2017	Sim: os dados do resultado estavam disponíveis para quase todos os participantes randomizados (99%)	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Low
Firouzi et al., 2015	Provavelmente não: 23% dos dados do resultado não estavam disponíveis para serem analisados.	Provavelmente não: o ensaio não mencionou nem a análise de sensibilidade nem o método de análise que corrige o viés	Sim: a maior parte das faltas devido à perda de acompanhamento e efeito adverso	Sim: a maior parte das faltas devido à perda de acompanhamento e efeito adverso	High
Firouzi et al., 2017	Provavelmente não: 23% dos dados do resultado não estavam disponíveis para serem analisados.	Provavelmente não: o ensaio não mencionou nem a análise de sensibilidade nem o método de análise que corrige o viés	Sim: a maior parte das faltas devido à perda de acompanhamento e efeito adverso	Sim: a maior parte das faltas devido à perda de acompanhamento e efeito adverso	High
Hsieh et al., 2018	Sim: os dados do resultado estavam disponíveis para quase todos os participantes randomizados (92%).	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Low



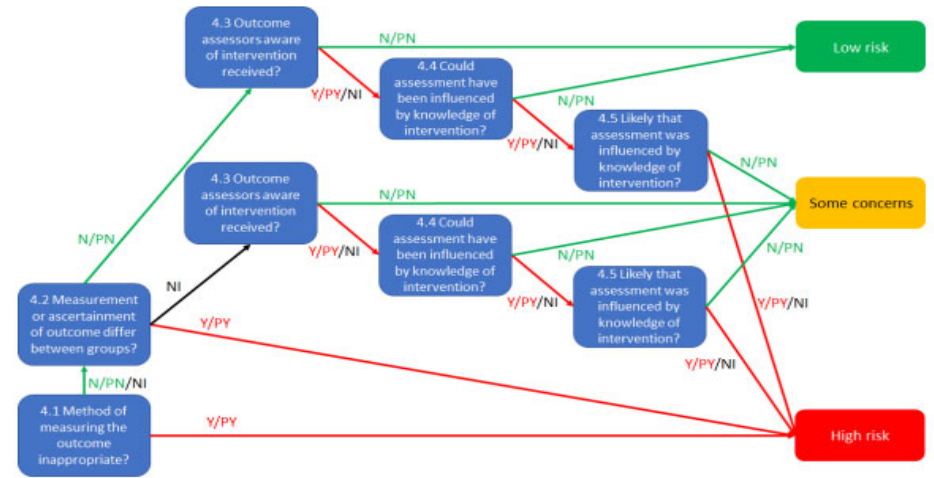
Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to missing outcome data

Y - Sim.
PY - Provavelmente sim
N - Não
PN - Prova. Não
NI - Sem informação

4 - Viés na medição do resultado

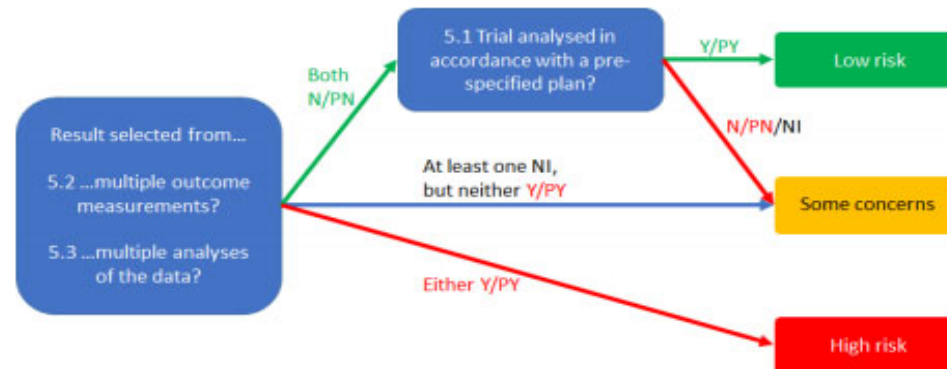
Estudo	O método de medição do resultado foi inadequado?	A medição ou averiguação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Os avaliadores dos resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Risk of bias in measurement of the outcome judgement
Sato et al., 2017	Não: Os ensaios bioquímicos foram medidos com técnicas padrão em ambos os grupos.	Não: é improvável. Os ensaios bioquímicos foram medidos com técnicas padrão em ambos os grupos.	Sem informações: o ensaio foi aberto.	Não: é improvável. Os resultados foram ensaios bioquímicos. Parece improvável que influencie pelo conhecimento da intervenção recebida	Não aplicável	Low
Firouzi et al., 2015	Não: o estudo usou a Hemoglobina A1c (HbA1c) entre 6 e 12%, jejum Glicose no sangue (FBG) <15 mmol / le índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 40 kg / m 2	Não: o estudo realizou o mesmo método de medição padrão para cada resultado em ambos os grupos.	Provavelmente não: os pesquisadores principais permanecem cegos quanto ao conteúdo dos sachês durante o procedimento do estudo e a análise estatística.	Não aplicável	Não aplicável	Low
Firouzi et al., 2017	Não: o estudo usou a glicose plasmática em jejum e HbA1C para avaliar o efeito glicêmico. O colesterol sérico, triglicérideo, HDL e LDL foram usados para avaliar o efeito lipídico. Esses indicadores são sensíveis a efeitos de intervenção plausíveis.	Não: o estudo realizou o mesmo método de medição padrão para cada resultado em ambos os grupos.	Provavelmente não: os pesquisadores principais permanecem cegos quanto ao conteúdo dos sachês durante o procedimento do estudo e a análise estatística.	Não aplicável	Não aplicável	Low
Hsieh et al., 2018	Não: os resultados foram pré-especificados.	Não: os resultados foram avaliação bioquímica. O ensaio usou o mesmo método de medição padrão.	Sem informações: o estudo não mencionou quem eram avaliadores do resultado ou eles eram cegos.	Não: o resultado foi avaliação bioquímica. É improvável que eles possam ter sido influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida.	Não: o resultado foi avaliação bioquímica. É improvável que eles possam ter sido influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida.	Low

Y - Sim.
PY - Provavelmente sim
N - Não
PN - Prova. Não
NI - Sem informação



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in measurement of the outcome

Estudo	5 - Viés na seleção do resultado relatado			Risk of bias in selection of the reported result judgement
	O ensaio foi analisado de acordo com um plano pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não cegos do resultado estivessem disponíveis para análise?	É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, a partir de múltiplas medições de resultados (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, a partir de análises múltiplas dos dados?	
Sato et al., 2017	Provavelmente sim: o plano pré-especificado foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análise.	Sem informações: nenhum plano de resultados disponível, portanto, não está claro se a abordagem relatada para esses resultados foi pré-especificada ou influenciada pelos resultados	Sem informações: nenhum plano de resultados disponíveis, portanto, não está claro se a abordagem relatada para esses resultados foi pré-fonte ou influenciada pelos resultados	Some concerns
Firouzi et al., 2015	Sim: o plano pré-especificado foi finalizado antes que os dados não cegos dos resultados estivessem disponíveis para análise.	Sem informações: o plano de resultados não foi relatado em detalhes suficientes, por isso não está claro se a abordagem relatada para esses resultados foi pré-especificada ou influenciada pelos resultados	Sem informações: nenhum plano de análise estatística disponível, portanto, não está claro se a abordagem relatada para analisar esse resultado foi pré-especificada ou influenciada pelos resultados.	Some concerns
Firouzi et al., 2017	Sim: o plano pré-especificado foi finalizado antes que os dados não cegos dos resultados estivessem disponíveis para análise.	Sem informações: o plano de resultados não foi relatado em detalhes suficientes, por isso não está claro se a abordagem relatada para esses resultados foi pré-especificada ou influenciada pelos resultados	Sem informações: nenhum plano de análise estatística disponível, portanto, não está claro se a abordagem relatada para analisar esse resultado foi pré-especificada ou influenciada pelos resultados.	Some concerns
Hsieh et al., 2018	Sim: o plano pré-especificado foi finalizado antes que os dados não cegos dos resultados estivessem disponíveis para análise.	Não: o resultado em termos de escalas, definições e pontos de tempo foram pré-especificados.	Não: as intenções de análise foram pré-especificadas.	Low



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in selection of the reported result

Estudo	Domínio1	Domínio2	Domínio3	Domínio4	Domínio5	Overall bias
Sato et al., 2017	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns
Firouzi et al., 2015	Low	High	High	Low	Some concerns	High
Firouzi et al., 2017	Low	High	High	Low	Some concerns	High
Hsieh et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

B.3 Artigos Excluídos

Ficha padronizada de artigos incluídos para segunda etapa - Para Leitura Integral

Item	System Id	Ano	Title	Autor
1	110461389	2010	Effects of Lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects	Andreasen, Anne Sofie; Larsen, Nadja; Pedersen-Skovsgaard, Theis; Berg, Ronan M G; Møller, Kirsten; Svendsen, Kira Dyngnes; Jakobsen, Mogens; Pedersen, Bente Klarlund;
2	110461388	2011	Effect of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus	Ejtahed, H S; Mohtadi-Nia, J; Homayouni-Rad, A; Niafar, M; Asghari-Jafarabadi, M; Mofid, V; Akbarian-Moghari, A;
3	110461563	2012	Effects of probiotic Gaz enriched with Inolin in diabetes treat	IRCT201201195623N1
4	110462096	2012	Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients	Ejtahed, Hanie S; Mohtadi-Nia, Javad; Homayouni-Rad, Aziz; Niafar, Mitra; Asghari-Jafarabadi, Mohammad; Mofid, Vahid;
5	110462418	2013	Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A clinical trial	Mazloom, Z; Yousefinejad, A; Dabbaghmanesh, M H;
6	110461526	2013	Effect of probiotic supplements on patients with type 2 diabetes	IRCT2013100714925N1;
7	110461436	2013	Study to Explore the Effects of Probiotics on Endotoxin Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	NCT01765517
8	110461383	2013	Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes.	Asemi, Zatollah; Zare, Zohreh; Shakeri, Hossein; Sabihi, Sima-Sadat; Esmailzadeh, Ahmad;
9	110462432	2014	Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes	Mohamadshahi, M; Veissi, M; Haidari, F; Shahbazian, H; Kaydani, G.-A.; Mohammadi, F;
10	110462433	2014	Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial	Mohamadshahi, Majid; Veissi, Masoud; Haidari, Fatemeh; Javid, Ahmad Zare; Mohammadi, Fatemeh; Shirbeigi, Esmat;
11	110462114	2015	Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study	Hove, K D; Brøns, C; Færch, K; Lund, S S; Rossing, P; Vaag, A;
12	110461414	2015	Metabolic effects of dietary supplementation with Lactobacillus reuteri DSM 17938: A randomised proof-of-concept study in type 2 diabetes	Mobini, R; Kovatcheva, P; Tremaroli, V; Karlsson, F; Levin, M; Ljungberg, M; Sohlén, M; {Bert(e)}us Forslund, H; Sta hlman, M; Connolly, E; B{a}ckhed, F; Jansson, P.-A.;

13	110462449	2015	Effect of Probiotic Fermented Milk (Kefir) on Glycemic Control and Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial	Ostadrahimi, Alireza; Taghizadeh, Akbar; Mobasseri, Majid; Farrin, Nazila; Payahoo, Laleh; Gheshlaghi, Zahra Beyramalipoor; Vahedjabbari, Morteza;
14	110462147	2015	Effects of Probiotics on Glycemic Control and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study	Martino, Hercia; Tonucci, Livia; Santos, Karina; Oliveira, Leandro; Ribeiro, Sonia;
15	110461527	2015	Pro-biotic on inflammation factors in patients with type 2 diabetes mellitus	Tahere Tofighiyan ¹ , Akram Kooshki ^{2,*} , Bibi Leila Hoseini ³ , Maryam Mohammadi ⁴
16	110462070	2015	Effect of multispecies probiotic supplements on serum minerals, liver enzymes and blood pressure in patients with type 2 diabetes	Asemi, Zatollah; Bahmani, Sahar; Shakeri, Hossein; Jamal, Atefeh; Faraji, Ali-Mohammad;
17	110462104	2015	A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial on probiotic soy milk and soy milk: effects on epigenetics and oxidative stress in patients with type II diabetes	Hariri, Mitra; Salehi, Rasoul; Feizi, Awat; Mirlohi, Maryam; Ghiasvand, Reza; Habibi, Nahal;
18	110461319	2015	Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial	Firouzi, Somayyeh; Mohd-Yusof, Barakatun-Nisak; Majid, Hazreen-Abd; Ismail, Amin; Kamaruddin, Nor-Azmi;
19	110461567	2016/2018	Effects of probiotics on lipid profile, glycemic index, oxidative stress and inflammatory markers in patients with diabetes type 2	Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefnejad, A. (2018).
20	110462183	2016	Effects of probiotics in patients with diabetes mellitus type 2: A study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Sabico, S; Alokail, M; Al-Daghri, N; McTernan, P;
21	110461444	2016	Probiotics Effect on Glucose and Lipid Metabolism and Gut Microbiota in Patients With Type 2 Diabetes	NCT02728414
22	110461616	2017	A study to assess the efficacy and safety of LactoSpore in comparison with Placebo in Diabetes associated with abnormal lipid profile	CTRI/2017/01/007639
23	110461308	2017	Kidney Function Improvement by Soy Milk Containing Lactobacillus plantarum A7 in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy: a Double-Blinded Randomized Controlled Trial	Abbasi, Behnood; Ghiasv, Reza; Mirlohi, Maryam;
24	110461398	2017	Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Tonucci, Livia Bordalo; {Olbrich Dos Santos}, Karina Maria; {Licursi de Oliveira}, Le; ro; {Rocha Ribeiro}, Sonia Machado; {Duarte Martino}, Hercia Stampini;
25	110461305	2017	The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial	Kassaian, Nazila; Aminorroaya, Ashraf; Feizi, Awat; Jafari, Parvaneh; Amini, Masoud;
26	110461397	2017	Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	Mobini, Reza; Tremaroli, Valentina; St{aa}hlman, Marcus; Karlsson, Fredrik; Levin, Max; Ljungberg, Maria; Sohlin, Maja; {Bert{e}us Forslund}, Hel{e}ne; Perkins, Rosie; B{a}ckhed, Fredrik;

				Jansson, Per-Anders;
27	110461316	2017	Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial	Firouzi, Somayyeh; Majid, Hazreen Abdul; Ismail, Amin; Kamaruddin, Nor Azmi; Barakatun-Nisak, Mohd-Yusof
28	110461366	2017	Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study	Sato, J; Kanazawa, A; Azuma, K; Ikeda, F; Goto, H; Komiya, K; Tamura, Y; Kanno, R; Asahara, T; Takahashi, T; Nomoto, K; Yamashiro, Y; Watada, H;
29	110462185	2017	Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial	Sabico, Shaun; Al-Mashharawi, Ayah; Al-Daghri, Nasser M; Yakout, Sobhy; Alnaami, Abdullah M; Alokail, Majed S; McTernan, Philip G;
30	110462063	2018	Effects of probiotic soy milk on lipid panel in type 2 diabetic patients with nephropathy: A double-blind randomized clinical trial	Abbasi, Behnood; Mirlohi, Maryam; Daniali, Mahdis; Ghiasvand, Reza
31	110461347	2018	Beneficial effects of probiotic combination with omega fatty acids in NAFLD: A randomized clinical study	Kobyliak, N; Abenavoli, L; Falalyeyeva, T; Mykhalchyshyn, G; Boccuto, L; Kononenko, L; Kyriienko, D; Komisarenko, I; Dynnyk, O;
32	110461291	2018	A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial	Kobyliak, Nazarii; Abenavoli, Ludovico; Mykhalchyshyn, Galyna; Kononenko, Liudmyla; Boccuto, Luigi; Kyriienko, Dmytro; Dynnyk, Oleg;
33	110461290	2018	An efficacy and safety study of bifidobacterium tetragenous viable bacteria tablets in the treatment of constipation in patients with type 2 diabetes mellitus	Yuan, T; Zhao, W G; Cao, Y; Li, Q; Yao, M X; Hao, X X; Yu, H; Jiang, C E; Wang, H F; Wang, S P; Wei, X B; Qiu, W;
34	110462177	2018	The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease	Raygan, Fariba; Rezavandi, Zohreh; Bahmani, Fereshteh; Ostadmohammadi, Vahidreza; Mansournia, Mohammad Ali; Tajabadi-Ebrahimi, Maryam; Borzabadi, Shokoofeh; Asemi, Zatollah;
35	110462223	2018	The Roles of 27 Genera of Human Gut Microbiota in Ischemic Heart Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, and Their Risk Factors: A Mendelian Randomization Study.	Yang, Qian; Lin, Shi Lin; Kwok, Man Ki; Leung, Gabriel M; Schooling, C Mary;
36	110461289	2018	Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial	Kobyliak, Nazarii; Falalyeyeva, Tetyana; Mykhalchyshyn, Galyna; Kyriienko, Dmytro; Komissarenko, Iuliia;
37	110461282	2018	The beneficial effects of Lactobacillus reuteri ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Hsieh, Ming-Chia; Tsai, Wan-Hua; Jheng, Yu-Pang; Su, Shih-Li; Wang, Shu-Yi; Lin, Chi-Chen; Chen, Yi-Hsing; Chang, Wen-Wei;
38	110461544	2019	Effect of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes	IRCT20090901002394N44

39	110462379	2019	Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial	Khalili, Leila; Alipour, Beitullah; Jafarabadi, Mohammad Asghari; Hassanailou, Tohid; Abbasi, Mehran Mesgari; Faraji, Ismail;
40	110461446	2019	Probiotics in Metformin Intolerant Patients With Type 2 Diabete	NCT04089280
41	110462178	2019	The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial	Razmpoosh, Elham; Javadi, Amir; Ejtahed, Hanieh Sadat; Mirmiran, Parvin; Javadi, Maryam; Yousefinejad, Abbas;
42	110462516	2019	Impact of probiotics on health-related quality of life in Type II diabetes mellitus: A randomized single-blind, placebo-controlled study	Venkataraman, R; Jose, P; Jose, J;
43	110462400	2019	Metagenomic insights on the role of gut microbiota in type-2 diabetes} - 2019 7th E-Health and Bioengineering Conference, EHB 2019	Lobiuc, A; Pavel, I; Todorean, R; Avatamanitei, S; Covasa, M;
44	110461439	2019	Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Treatment With BPL-1 in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	NCT04191525
45	110461299	2019	Probiotic Soy Milk Consumption and Renal Function Among Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy: a Randomized Controlled Clinical Trial	Miraghajani, Maryam; Zaghian, Nafiseh; Dehkohneh, Abolfazl; Mirlohi, Maryam; Ghiasv, , Reza;
46	110461283	2019	Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Sabico, Shaun; Al-Mashharawi, Ayah; Al-Daghri, Nasser M; Wani, Kaiser; Amer, Osama E; Hussain, Danish S; {Ahmed Ansari}, Mohammed Ghouse; Masoud, Mohammad S; Alokail, Majed S; McTernan, Philip G;
47	110462165	2020	Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: A randomised controlled pilot study	Palacios, T; Vitetta, L; Coulson, S; Madigan, C D; Lam, Y Y; Manuel, R; Briskey, D; Hendy, C; Kim, J.-N.; Ishoey, T; Soto-Giron, M J; Schott, E M; Toledo, G; Catterson, I D;
48	110462426	2020	Effects of probiotic, cinnamon, and synbiotic supplementation on glycemic control and antioxidant status in people with type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Mirmiranpour, Hossein; Huseini, Hasan Fallah; Derakhshanian, Hoda; Khodaii, Zohreh; Tavakoli-Far, Bahareh;
49	110461583	2015	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of probiotic intervention in preventing the conversion of impaired glucose tolerance (IGT) to type 2 diabetes mellitus	ChiCTR-TRC-13004024
50	110461287	2019	The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial	Khalili, Leila; Alipour, Beitullah; {Asghari Jafar-Abadi}, Mohammad; Faraji, Ismail; Hassanailou, Tohid; {Mesgari Abbasi}, Mehran; Vaghef-Mehrabany, Elnaz; {Alizadeh Sani}, Mahmood;
51	110461538	2015	Inflated levels of SCFA, Bifidobacteria and Lactobacillus improves the status of pre hypertension and type 2 diabetes mellitus in subjects residing in north east India-A randomized control trial with synbiotic supplementation	{Sheth M}, Ch; V; Thakuria, A;

Este trabalho foi redigido em \LaTeX utilizando uma modificação do estilo IC-UFAL e ajustado para essa dissertação por Elton Matos. As referências bibliográficas foram preparadas no JabRef e administradas pelo \BIBTeX com o estilo LaCCAN. O texto utiliza fonte Fourier-GUTenberg e os elementos matemáticos a família tipográfica Euler Virtual Math, ambas em corpo de 12 pontos.