

Dissertação de Mestrado

# **O Efeito dos Exercícios de Endurance na Microbiota Intestinal: Uma Revisão Sistemática**

**Lucas Monteiro Freire**

lucas\_monteiro@laccan.ufal.br

**Orientadores:**

Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho

André Luiz Lins de Aquino

Maceió, 24 de setembro de 2021

Lucas Monteiro Freire

# **O Efeito dos Exercícios de Endurance na Microbiota Intestinal: Uma Revisão Sistemática**

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.

Orientadores:

Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho

André Luiz Lins de Aquino

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

F866e Freire, Lucas Monteiro.  
O efeito dos exercícios de *Endurance* na microbiota intestinal : uma revisão sistemática / Lucas Monteiro Freire. – 2021.  
239 f. : il.

Orientador: Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho.  
Co-orientador: André Luiz Lins de Aquino.  
Dissertação (mestrado em Modelagem Computacional do Conhecimento) –  
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Computação. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 69-82.  
Apêndices: f. 83-184.  
Anexos: f. 185-239.

1. Treino aeróbico. 2. Aptidão física. 3. Microbiota gastrointestinal. 4. Revisão sistemática. I. Título.

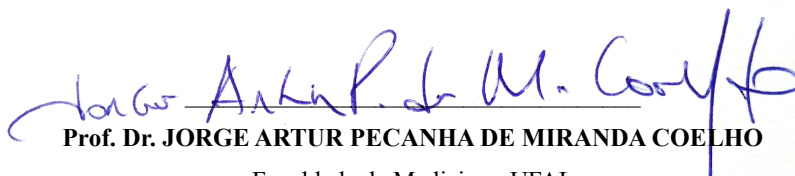
CDU: 796.015.572:616.34

**Folha de Aprovação**

LUCAS MONTEIRO FREIRE

O EFEITO DOS EXERCÍCIOS DE ENDURANCE NA MICROBIOTA INTESTINAL –  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

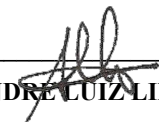
Dissertação submetida ao corpo docente do  
Programa de Pós-Graduação em Modelagem  
Computacional de Conhecimento da Universidade  
Federal de Alagoas e aprovada em 24 de  
SETEMBRO de 2021.



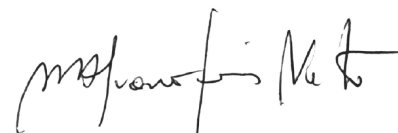
**Prof. Dr. JORGE ARTUR PECANHA DE MIRANDA COELHO**

Faculdade de Medicina - UFAL  
Presidente e Orientador


**Banca Examinadora:**



**Professor Dr. ANDRÉ LUIZ LINS DE AQUINO**  
Instituto de Computação - UFAL  
Examinador interno



**Professor Dr. MANOEL ALVARO DE FREITAS LINS NETO**  
Faculdade de Medicina - UFAL  
Examinador externo



**Professor Dr. BRAULIO CESAR DE ALCANTARA MENDONCA**  
Examinador externo

À memória da minha amada mãe,  
Yasmin de Fátima Silveira Monteiro;  
aos meus familiares;  
e em especial à minha amada esposa,  
Lisiane Roberta Serafim da Rocha,  
dedico este trabalho.

## RESUMO

**Contexto:** O exercício de Endurance é definido como aquele executado por período prolongado e em intensidades moderadas, podendo ser realizado em diferentes modalidades. Estudos sugerem que a microbiota intestinal possui diversas funções relacionadas à saúde do hospedeiro. A prática de exercícios de Endurance pode alterar a microbiota intestinal. Esta revisão sistemática tem como objetivo verificar os efeitos dos exercícios de endurance na microbiota intestinal.

**Métodos:** A revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de avaliar os resultados de Ensaio Clínico Randomizados (ECR's) e Ensaio Clínico não Randomizados (NECR's) sobre alterações microbianas intestinais em praticantes de exercícios de endurance. 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:** 1965 registros foram identificados durante a pesquisa bibliográfica. Após a revisão dos títulos e resumos, 27 publicações foram selecionadas para a leitura completa dos textos, dos quais apenas quatro atenderam aos critérios de seleção. Nenhum estudo deixou de demonstrar diferença significativa no filo bacteriano, com algumas ressalvas. Quatro estudos mostraram apenas mudanças significativas apenas em alguns gêneros. A comparação dos estudos demonstra a existência de alterações na microbiota intestinal de pessoas praticantes de exercícios de endurance.

**Conclusões:** Os resultados desta revisão sugerem que o exercício de endurance tem potencial para oferecer mudanças benéficas na microbiota intestinal. Baseada nas evidências desta revisão, algumas amostras dos trabalhos selecionados tiveram alteração na microbiota intestinal. No entanto, alguns estudos reportaram que não ocorreram mudanças significativas na diversidade da microbiota intestinal de indivíduos praticantes de exercícios de endurance. Esta situação sugere que mais estudos são necessários para determinar o tamanho do efeito dos exercícios de endurance.

**Palavras-chave:** Exercício de Endurance, Endurance, Microbiota Intestinal, Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Background:** Endurance exercise is defined as that performed for a prolonged period and at moderate intensities, which can be performed in different modalities. Studies suggest that the intestinal microbiota has several functions related to the health of the host. The practice of Endurance exercises can alter the intestinal microbiota. This systematic review aims to verify the effects of endurance exercises on the intestinal microbiota.

**Methods:** The systematic review was conducted with the aim of evaluating the results of Randomized Clinical Trials (RCTs) and Non-Randomized Clinical Trials (NECR's) on intestinal microbial alterations in endurance exercise practitioners. 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:** 1965 records were identified during the bibliographic search. After reviewing the titles and abstracts, 27 publications were selected for the complete reading of the texts, of which only four met the selection criteria. No study failed to demonstrate a significant difference in the bacterial phylum, with some caveats. Four studies showed only significant changes in only a few genders. The comparison of studies demonstrates the existence of alterations in the intestinal microbiota of people who practice endurance exercises.

**Conclusions:** The results of this review suggest that endurance exercise has the potential to offer beneficial changes in the gut microbiota. Based on the evidence from this review, some samples of the selected works had alterations in the intestinal microbiota. However, some studies reported that there were no significant changes in the diversity of the gut microbiota of individuals engaged in endurance exercise. This situation suggests that further studies are needed to determine the size of the effect of endurance exercise.

**Keywords:** Endurance Exercise, Endurance, Gut Microbiota, Systematic Review.

## AGRADECIMENTOS

Àquele que conseguiu a minha amizade e o meu respeito por meio de suas orientações sábias, paciência além do limite e sua presença de espírito: Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho.

Ao meu amigo Elton Rafael Castro Silva Mato, pela contribuição, não apenas na condução sistematizada de busca dos estudos identificados para elegibilidade, como também na sagacidade de apoio e incondicionais ensinamentos durante o decorrer dessa jornada.

Aos Discentes Vitor Lemos Tenório e Waldnis Espírito Santo da Silva, pelos excelentes momentos juntos, com apontamentos significativos que privilegiaram a acurácia deste trabalho.

Ao Dr. Felipe Camilo Santiago Veloso, pela imprescindível contribuição na construção e submissão do Protocolo de Revisão Sistemática.

À minha querida e amada tia, Cleuda Custódio Freire, pelo apoio nos momentos de pandemia;

Ao Professor Dr. Amandio Aristides Rihan Geraldês pelo incentivo à pesquisa científica desde os primeiros anos da graduação no curso de Educação Física da Universidade Federal de Alagoas;

Aos autores dos estudos selecionados, principalmente àqueles autores que desenvolveram Ensaio Clínico Aleatório, enriquecendo o meio científico e que me deram a honra de respostas aos e-mails enviados.

E a todos que tornaram possível a realização de toda esta pesquisa, em especial meu amigo e co-orientador André Lins Luiz de Aquino, Coordenador do Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica - LaCCAN pela parceria de sempre, desde a infância até a atualidade,

Ao LaCCAN e ao InHaMMI, pelo suporte e estrutura fornecida para o desenvolvimento da pesquisa que possibilitou a realização deste trabalho.

o meu muito obrigado!

**Lucas Monteiro Freire**



*“Apesar de a ignorância aparentar ser uma benção, pela beleza visível que ela demonstra, ainda devemos acreditar na virtude e excelência da busca pelo desconhecido.”*

**Lucas Monteiro Freire**

*"Presentemente, eu posso me considerar um sujeito de sorte; Porque, apesar de muito moço, me sinto são e salvo e forte"*

**Belchior**

## LISTA DE FIGURAS

2.1	Gráfico original do tempo de desempenho recorde mundial no eixo X versus velocidade de desempenho no eixo Y . . . . .	18
2.2	Influências na microbiota intestinal/ eixo do cérebro no período perinatal. . . . .	21
2.3	O conceito de um microbioma humano central . . . . .	22
2.4	Interações bidirecionais dentro do eixo microbiota intestinal / cérebro. . . . .	24
2.5	Pirâmide de Evidências Científicas . . . . .	27
2.6	Artigos adicionados à plataforma Web of Science (2011 a 2016). . . . .	28
3.1	Diagrama de fluxo da metodologia implementada para execução da revisão sistemática . . . . .	32
3.2	Tela inicial - Rayyan QCRI . . . . .	39
4.1	Fluxograma do resultados das buscas, seleção e inclusão dos estudos. . . . .	45
4.2	Sumário da qualidade metodológica dos estudos para o risco de viés - ECR's. . . . .	51
4.3	Sumário dos critérios avaliados para a qualidade metodológica dos estudos - ECR's. . . . .	52
4.4	Sumário da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os domínios para avaliação de risco de viés - ECR's. . . . .	52
4.5	Sumário da qualidade metodológica dos estudos para o risco de viés - NECR's. . . . .	53
4.6	Sumário dos critérios avaliados para a qualidade metodológica dos estudos - NECR's. . . . .	53
4.7	Sumário da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os domínios para avaliação de risco de viés - NECR's. . . . .	54
5.1	Crescimento de estudos de Exercícios de Endurance e Microbiota Intestinal. . . . .	67

## LISTA DE TABELAS

2.1	Recomendações da níveis de atividade física para manutenção da saúde. . . . .	16
3.1	PICOS . . . . .	36
3.2	Lista de Textos e Termos Controlados Seleccionados. . . . .	38
4.1	Sumário de Ensaio Clínicos Randomizados e não Randomizados para a análise quantitativa. . . . .	46
4.2	Tipo de Análise e Resultados dos Estudos. . . . .	47
4.3	Resultado da diversidade microbiana por filo. . . . .	49
4.4	Resultado da diversidade microbiana por gênero. . . . .	50
A.2	Estratégia de Busca - CENTRAL . . . . .	85
A.3	Estratégia de Busca - EMBASE . . . . .	86
A.4	Estratégia de Busca - ISI Web of Science . . . . .	87
A.5	Estratégia de Busca - Scopus . . . . .	88
C.1	Domínios para Avaliação de Risco de Viés. . . . .	201
D.1	Critério Geral de Julgamento Sobre Risco de Viés . . . . .	202

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AHA/NHLBI</b>	<i>American Heart Association/ National Heart, Lung e Blood Institute</i>
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>CC</b>	Circunferência da Cintura
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CENTRAL</b>	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
<b>COVID-19</b>	<i>COrona Virus Disease - 2019</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>ECR</b>	Ensaio Clínico Randomizado
<b>EM</b>	Elton Matos - Revisor 1
<b>EMBASE</b>	<i>Excerpta Medica Database</i>
<b>EP</b>	Erro Padrão
<b>exp</b>	<i>Explosion in Emtree</i>
<b>HDL</b>	<i>High Density Lipoproteins</i>
<b>IDF</b>	<i>International Diabetes Federation</i>
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>InHaMM</b>	Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal
<b>JC</b>	Jorge Coelho - Revisor Sênior
<b>LaCCAN</b>	Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica
<b>EM</b>	Elton Rafael Castro Silva Matos - Revisor 2
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
<b>MESH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MS</b>	Ministério da Saúde - Brasil

<b>N</b>	Número de Participantes
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PICOS</b>	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study Design</i>
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>PROSPERO</b>	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
<b>PT</b>	<i>Publication Type</i>
<b>RCQ</b>	Relação Cintura-Quadril
<b>RoB</b>	<i>Risk of Bias</i>
<b>ti,ab,kw</b>	<i>Title, Abstract, Keyword</i>
<b>TMF</b>	Transplante de Microbiota Fecal
<b>TI</b>	<i>Title</i>
<b>TS</b>	<i>Topic in Emtree</i>

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
1.1	Contexto . . . . .	9
1.2	Hipótese . . . . .	11
1.3	Intervenção . . . . .	11
1.4	Objetivos . . . . .	11
1.4.1	Objetivo Geral . . . . .	11
1.4.2	Objetivos Específicos . . . . .	11
1.5	Estrutura . . . . .	11
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>13</b>
2.1	Atividade Física, Aptidão Física e Exercício Físico . . . . .	13
2.2	Prevalência de Indivíduos Ativos Fisicamente . . . . .	14
2.3	Níveis de Atividade Física e Saúde . . . . .	15
2.3.1	Exercícios de Endurance . . . . .	17
2.4	Indivíduos Saudáveis e Obesidade . . . . .	19
2.5	Microbiota Intestinal . . . . .	20
2.5.1	Microbiota Intestinal e Endurance . . . . .	24
2.5.2	Modulação da Microbiota e Balanço Calórico . . . . .	25
2.6	Revisão Sistemática e Metanálise . . . . .	26
2.7	Atualização e Aprimoramento da Revisão Sistemática . . . . .	29
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>31</b>
3.1	Princípios Éticos . . . . .	31
3.2	Local do Estudo . . . . .	31
3.3	Tipo de Estudo . . . . .	31
3.4	Protocolo . . . . .	33
3.5	Amostra . . . . .	33
3.5.1	Critérios de Inclusão . . . . .	33
3.5.2	Critérios de Exclusão . . . . .	34
3.5.3	Amostragem . . . . .	34
3.5.3.1	Identificação dos Estudos . . . . .	34
3.5.3.2	Seleção e Elegibilidade dos Estudos . . . . .	39
3.5.3.3	Extração de Dados . . . . .	40
3.5.3.4	Avaliação de Qualidade e Risco de Viés . . . . .	40
3.6	Variáveis . . . . .	41
3.7	Quantificação e Análise Estatística . . . . .	41
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>43</b>
4.1	Artigos Originais Identificados . . . . .	43
4.2	Variáveis Estudadas . . . . .	48
4.2.1	Filo . . . . .	48
4.2.2	Gênero . . . . .	49
4.3	Qualidade metodológica dos estudos . . . . .	51
4.3.1	Ensaio Clínicos Randomizados . . . . .	51

4.3.2 Ensaio Clínico Não Randomizado	52
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>55</b>
5.1 Pergunta de Pesquisa	55
5.2 Limitações do Estudo	64
5.3 Implicações para futuras pesquisas	65
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>68</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>69</b>
<b>A Estratégia de Busca</b>	<b>83</b>
A.1 MEDLINE	83
A.2 CENTRAL	85
A.3 EMBASE	86
A.4 ISI Web of Science	87
A.5 Scopus	88
<b>B Informações Sobre a Elegibilidade dos Estudos</b>	<b>89</b>
B.1 Artigos Incluídos	89
B.2 Artigos Excluídos	134
<b>A Formulário para Elegibilidade e Extração de Dados</b>	<b>171</b>
<b>B Ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2)</b>	<b>174</b>
<b>C Sumário dos Domínios para Avaliação de Risco de Viés para Estudos Randomizados</b>	<b>199</b>
<b>D Critérios Gerais de Julgamento de Risco de Viés</b>	<b>202</b>
<b>E Sumário dos Domínios para Avaliação de Risco de Viés para Estudos não Randomizados</b>	<b>203</b>

# 1

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Contexto

O corpo humano é habitado por um grande número de bactérias, arqueias, vírus e eucariotos unicelulares. A coleção de microrganismos que vivem em coexistência pacífica com seus hospedeiros tem sido referida como microbiota, microflora ou, simplesmente, flora, estando, esta última nomenclatura, em desuso na atualidade, uma vez que subentende-se haver uma vasta "floresta" em nosso sistema intestinal, o que não é verdade. Assim, [Domingo & Sánchez Sánchez \(2018\)](#) relatam que em 2001, o termo "flora intestinal" obteve uma evolução, passando a se chamar "microbiota" por Joshua Lederberg, biólogo molecular estadunidense que foi um dos três investigadores que obtiveram em 1958 o Prêmio Nobel de Medicina.

Atualmente, o microbioma, composto por trilhões de microrganismos (não humanos), é o termo usado para se referir a uma coleção de microrganismos de um particular ecossistema; Microbioma Humano é o conjunto de microrganismos que habitam as várias partes do corpo como pele, cabelo, cavidade oral, vias aéreas, trato gastrointestinal e trato urogenital de um indivíduo saudável ([Khoruts et al., 2010](#)).

A microbiota constitui-se de um conjunto de microrganismos que vivem no interior dos seres humanos, particularmente em seus tecidos ([Turnbaugh et al., 2007](#)), é responsável pelo fornecimento de características que os humanos não precisam desenvolver por conta própria, pelo fato de esses microrganismos atuarem como simbioses, tendo o ser humano como hospedeiro ([Turnbaugh et al., 2007](#); [Haller, 2018](#)). Mais especificamente, a microbiota gastrointestinal constitui uma variedade de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal dos mamíferos ([Sekirov et al., 2010](#)). Dessa forma, estudos têm demonstrado vários fatores que podem causar influência sobre o intestino humano. Em 2008, os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos iniciaram um projeto para realizar o mapeamento do microbioma, suscitando uma enorme quantidade de fascinantes estudos científicos ([Turnbaugh et al., 2007](#)).



Assim, pesquisas têm demonstrado grande influência do microbioma na saúde de um indivíduo, principalmente com implicações diretas para a obesidade (Cani & Delzenne, 2009; Turnbaugh et al., 2006; Ley et al., 2006). Dessa forma, indivíduos que possuem disbiose podem sofrer mais com algum tipo de patologia ou doença (Levy & Borenstein, 2013). Consequentemente, o equilíbrio do microbioma parece ser essencial para prevenir e até mesmo reverter doenças graves, como diabetes (Devaraj et al., 2013), cardiopatia (Ettinger et al., 2014), autismo (Han et al., 2019) e outros distúrbios de desenvolvimento.

Estudos sobre a microbiota intestinal humana revelaram notáveis diferenças entre dois ou mais indivíduos, mesmo aqueles pertencentes a populações saudáveis (Huttenhower et al., 2012). Devido às grandes diferenças interindividuais na microbiota intestinal e seus fatores associados, a relação entre o microbioma intestinal e o metabolismo do hospedeiro é muito complexa (Taniguchi et al., 2018). Em consequência disso, pressupõe-se que o exercício físico regular provoca uma modulação na microbiota intestinal (Dhakal et al., 2020; Grembi et al., 2020) e essa modulação parece ser o segredo para a melhoria da saúde humana.

Assim, a presente pesquisa possui relevância significativa no meio acadêmico e científico, haja vista existirem escassos estudos relacionados à microbiota intestinal em indivíduos treinados fisicamente.

A relevância desses achados sugeriu a seguinte pergunta de pesquisa: **qual o efeito dos exercícios de endurance na microbiota intestinal?** A elaboração dessa pergunta de pesquisa gerou um protocolo registrado na fundação *International Prospective Register of Systematic Reviews* - PROSPERO<sup>1</sup>, com critérios de avaliação, considerando a qualidade das informações obtidas, sintetizando os dados coletados de maneira compreensível para auxiliar na avaliação da microbiota intestinal em indivíduos praticantes de exercícios de endurance.

Por isso, optou-se pela revisão sistemática com metanálise de Ensaio Clínico Randomizado e Não Randomizado sobre o efeito do exercício de endurance na microbiota intestinal pelo fato de a Revisão Sistemática ser um delineamento de pesquisa mais rápido, prático e metodologicamente rigoroso para a obtenção da resposta à pergunta deste estudo. Além disso, a Revisão Sistemática pode colaborar na tomada de decisão por profissionais de saúde com o intuito de alavancar políticas públicas na resolução dos agravos a saúde e também por profissionais de saúde em práticas clínicas. A análise estatística de uma revisão sistemática é conhecida como metanálise, que permite a realização da avaliação do efeito combinado de vários estudos para uma mesma intervenção (Barbosa et al., 2019).

Finalmente, esta dissertação tem o intuito de responder à pergunta da pesquisa, objetivando a busca e a coleta de dados em artigos originais que envolvem intervenções clínicas com metodologias consideradas padrão ouro e, consequentemente, contribuir para o meio acadêmico, científico e, principalmente, para a prática de saúde baseada em evidências.

---

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

## 1.2 Hipótese

A hipótese dessa revisão sistemática é que os exercícios de endurance, praticados por indivíduos saudáveis, provocam um aumento da diversidade de bactérias da Microbiota Intestinal, além de contribuir para uma maior abundância de espécies microbianas benéficas para o ser humano. A hipótese foi baseada em uma busca por estudos que demonstraram que o exercício de endurance causa maior diversidade entre o filo de firmicutes (incluindo *Faecalibacterium prausnitzii* e espécies do gênero *Oscillospira*, *Lachnospira* e *Coprococcus*), que contribuem para um ambiente intestinal mais saudável (Clarke et al., 2014; Petersen et al., 2017; Taniguchi et al., 2018; Keohane et al., 2019).

## 1.3 Intervenção

O exercício de Endurance pode ser definido por (Joyner & Coyle, 2008; Holloszy & Coyle, 1984) como aquele executado por período prolongado e em intensidades moderadas, podendo ser realizado em diferentes modalidades. Os tipos de exercícios podem ser diversos, como corrida, esqui cross-country, ciclismo, exercícios aeróbicos ou natação. Nesta Revisão Sistemática foram avaliados os Ensaio Clínicos que comparavam exercícios de endurance com grupo placebo em adultos saudáveis maiores de 18 anos.

## 1.4 Objetivos

### 1.4.1 Objetivo Geral

Avaliar a efetividade do exercício de endurance no aumento da diversidade bacteriana da Microbiota Intestinal.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

- Realizar a revisão sistemática da literatura relacionada à microbiota em praticantes de exercícios de endurance.
- Reunir e verificar Ensaio Clínicos Randomizados e Não Randomizados, tendo como público-alvo indivíduos saudáveis que praticam exercícios de endurance e que tenham relação com a microbiota intestinal.

## 1.5 Estrutura

Esta dissertação encontra-se estruturada da seguinte forma:

- **CAPÍTULO 1** - Aborda os conceitos gerais, hipótese e objetivos que norteiam o desenvolvimento do trabalho;
- **CAPÍTULO 2** - Apresenta a Revisão da Literatura, onde aborda os conceitos de maior relevância sobre Atividade Física, Exercício Físico, Exercícios de Endurance e Microbiota Intestinal, assim como os conceitos de Revisão Sistemática e Metanálise;
- **CAPÍTULO 3** - Relata a descrição completa dos procedimentos metodológicos da Revisão Sistemática: tipo de estudo, população estudada, intervenção e variáveis selecionadas, ferramentas de seleção, além da coleta e análise estatística dos dados;
- **CAPÍTULO 4** - Demonstra os resultados da Revisão Sistemática: Coleção de dados, análise de qualidade e a modelagem estatística;
- **CAPÍTULO 5** - Apresenta a discussão, interpretação e análise dos resultados; além disso, demonstram-se as limitações da pesquisa;
- **CAPÍTULO 6** - Reporta as considerações finais do trabalho.

# 2

## REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo são apresentados os conceitos de maior relevância sobre Exercício e Atividade Física, adentrando ao conceito de exercícios de endurance e como esta condição de saúde está ligada à microbiota intestinal. Expõe o conceito de microbiota intestinal e como esta pode ser modulada através de Exercícios Físicos. Além disso, denota como essa intervenção pode melhorar a qualidade de vida e saúde de um indivíduo. Finalmente, apresenta também os principais conceitos de revisão sistemática e metanálise.

### 2.1 Atividade Física, Aptidão Física e Exercício Físico

A atividade física (*Physical Activity*), a Aptidão Física (*physical fitness*) e o exercício Físico (*physical exercise*), apesar de não serem sinônimos, estão intimamente relacionados. Enquanto a **atividade física** é definida como qualquer movimento corporal produzido pelo músculo esquelético que resulta em gasto de energia, a **aptidão física**, em contraste, é um conjunto de atributos que as pessoas possuem ou alcançam (Caspersen et al., 1985).

Além das duas definições anteriores, há que se ressaltar também a definição de uma terceira nomenclatura. Assim, o **exercício físico**, um dos principais componentes da atividade física, é conceituado como uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva, com objetivo finalístico ou intermediário propiciar o aumento ou manutenção da saúde/aptidão física (Caspersen et al., 1985).

Consequentemente, a atividade física e a aptidão física estão intimamente relacionadas, uma vez que a aptidão física é determinada pelos níveis de atividade física nas últimas semanas ou meses. As contribuições genéticas para a aptidão parecem ser fundamentais, mas provavelmente são responsáveis por uma menor influência na aptidão do que fatores ambientais, principalmente a atividade física (Bouchard et al., 1994). Para a maioria dos indivíduos, incrementos na atividade física produzem, por consequência, aumentos na aptidão física, embora a quantidade de adaptação na aptidão a uma dose de exercício padrão

varie amplamente e esteja sob controle genético (Blair et al., 2001). Por isso, podemos dizer que atletas recreativos ou até mesmo desportistas de alto nível, ao possuírem níveis adequados de **aptidão física** (e os possuem), têm também, obrigatoriamente, altos índices de **atividade física**.

Além das definições amplamente delineadas, Roy et al. (2010) relatam que o US *Department of Health and Human Services* ainda divide a aptidão física em duas categorias: aptidão relacionada à saúde e aptidão relacionada ao desempenho. Estudos que relacionam este tipo de aptidão, além de indivíduos que praticam exercícios para melhoria da qualidade de vida, concentram-se mais na aptidão relacionada à saúde; enquanto atletas de alto nível, treinadores especializados, militares e outros grupos seletos se concentram na preparação física relacionada ao desempenho, que é a quantidade de treinamento físico necessária para atingir um objetivo físico, como vencer uma corrida de 100 metros rasos ou saltar uma altura objetivando ultrapassar o recorde mundial deste esporte.

No presente trabalho iremos nos ater à aptidão física relacionada à saúde. Este tipo de aptidão, consiste, de acordo com Corbin et al. (2000), nos componentes da aptidão física que se relacionam com a boa saúde. Os componentes são comumente definidos como composição corporal, **aptidão cardiovascular**, flexibilidade, **resistência muscular** e força, sendo o foco primordial dado tanto na aptidão cardiovascular quanto na resistência muscular, uma vez que este último possui como sinônimo o termo "endurance".

Dessa forma, a resistência muscular (*muscular endurance*) pode ser conceituada como o componente da aptidão física relacionado à saúde que se relaciona à capacidade do músculo de continuar a desempenhar determinada atividade sem alcançar a fadiga, enquanto a aptidão cardiorrespiratória (physical fitness) é o componente da aptidão física relacionado à saúde que se relaciona à capacidade dos sistemas circulatório e respiratório de fornecer oxigênio durante a atividade física sustentada (Corbin et al., 2000).

Ambos os tipos de aptidão física relacionados à saúde têm íntima ligação com o objetivo deste estudo, e por isso serão objeto de maiores explicações no tópico posterior.

## 2.2 Prevalência de Indivíduos Ativos Fisicamente

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020), mostra que, na população de 18 anos ou mais de idade, 40,3% foram classificados como insuficientemente ativos, ou seja, não praticaram atividade física ou praticaram por menos do que 150 minutos por semana considerando lazer, trabalho e deslocamento para o trabalho.

Ainda de acordo com o IBGE (2020), no Brasil, 47,5% das mulheres eram pouco ativas em 2019. Já os homens apresentaram uma taxa de 32,1%. Mais da metade (59,7%) das pessoas de 60 anos ou mais de idade era insuficientemente ativa, e o grupo de idade menos sedentário

foi o de 18 a 24 anos de idade (32,8%), seguido do grupo de 25 a 39 anos (32,9%).

Na PNS 2019, 34,2% dos homens com 18 anos ou mais praticaram o nível recomendado de atividade física no lazer, enquanto para as mulheres este percentual foi de 26,4%. No mesmo período, a média brasileira foi de 30,1%. Em 2013, esta média foi de 22,7%, enquanto os percentuais de homens e mulheres foram de 27,3% e 18,6%, respectivamente (IBGE, 2020).

No âmbito doméstico, estimou-se que 15,8% dos adultos praticavam atividade física por no mínimo 150 minutos semanais, tais como faxina pesada ou atividades que requerem esforço físico intenso. Este indicador mostrou-se fortemente concentrado no público feminino, no qual 21,8% praticavam 150 minutos de atividade física nas tarefas domésticas, enquanto no público masculino foi de 9,1% (IBGE, 2020).

A partir do levantamento realizado sobre indivíduos sedentários no Brasil, podemos observar um alto índice da população nacional que abdicam de realizar qualquer tipo de exercício físico, contribuindo ainda mais para o aumento do sedentarismo e, conseqüentemente, para uma população mais propícia à aquisição de doenças relacionadas à inaptidão física.

## 2.3 Níveis de Atividade Física e Saúde

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) define atividade física como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requer gasto de energia. A atividade física se refere a todos os movimentos, incluindo durante o tempo de lazer, para transporte para ir e voltar de lugares, ou como parte do trabalho de uma pessoa. Dessa forma, a OMS (2020) corrobora com diversos outros estudos no sentido de que a atividade física de intensidade moderada e vigorosa contribui para uma melhoria dos padrões de saúde de um indivíduo.

Formas populares de ser ativo incluem, de acordo com a OMS (2020), caminhadas, ciclismo, esportes, recreação ativa e jogo, podendo ser realizados em qualquer nível de habilidade e para o prazer de todos.

Sabe-se que a atividade física regular ajuda a prevenir e controlar doenças não transmissíveis, como doenças cardíacas, derrame, diabetes e vários tipos de câncer (Caspersen et al., 1985; Dishman et al., 1985; Hallal et al., 2012). Também ajuda a prevenir a hipertensão (Diaz & Shimbo, 2013), manter o peso corporal saudável e pode melhorar a saúde mental, tanto em adultos jovens (Paluska & Schwenk, 2000) quanto em idosos (Cheik et al., 2008), a qualidade de vida e o bem-estar (Bize et al., 2007; OMS, 2020).

A partir dos objetivos traçados na Revisão Sistemática, é interessante notar que a OMS (2020) cita diretrizes e recomendações que fornecem detalhes para diferentes grupos etários e grupos populacionais específicos sobre a quantidade de atividade física necessária para uma boa saúde. Como o objetivo deste estudo possui como faixa etária pessoas com mais de 18 anos, demonstraremos as recomendações da OMS (2020) que relatam essa faixa etária

populacional, de acordo com a tabela 2.1.

<b>Recomendações de atividade física - OMS</b>	
<b>População</b>	<b>Recomendações de Exercícios Físicos</b>
Adultos de 18 a 64 anos	deve fazer pelo menos 150–300 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada; ou pelo menos 75-150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa; ou uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada e vigorosa ao longo da semana; deve também realizar atividades de fortalecimento muscular em intensidade moderada ou vigorosa que envolvem todos os principais grupos musculares em 2 ou mais dias por semana, uma vez que estes fornecem benefícios adicionais para a saúde. pode aumentar a atividade física aeróbica de intensidade moderada para mais de 300 minutos; ou fazer mais de 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa; ou uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada e vigorosa ao longo da semana para benefícios adicionais à saúde;
Adultos com 65 anos ou mais	O mesmo que para adultos; e como parte de sua atividade física semanal, os idosos devem fazer atividades físicas variadas que enfatizem o equilíbrio funcional e o treinamento de força em intensidade moderada ou vigorosa, em 3 ou mais dias por semana, para aumentar a capacidade funcional e prevenir quedas.

Tabela 2.1: Recomendações da níveis de atividade física para manutenção da saúde.

Fonte: Adaptado de OMS (2020)

Além das recomendações expostas pela OMS, outro tema relevante a ser mencionado refere-se à crise epidemiológica que o mundo vive na atualidade - a pandemia do Novo Coronavírus (COVID-19). Assim, de acordo com Leandro et al. (2020) níveis de aptidão física parecem estar relacionados com a diminuição da probabilidade de um indivíduo contrair coronavírus (COVID-19).

Os autores relatam que o exercício físico concomitante ao treinamento físico de endurance (treinamento de resistência aeróbia) parece aumentar a fagocitose de macrófagos e o *burst* oxidativo, mas salientam que não se sabe se tais alterações induzidas pelo exercício no sistema imunológico seriam protetoras contra a infecção por SARS-CoV-2 nessas populações e mais estudos serão necessários. No entanto, é interessante considerar que o exercício pode desempenhar um papel na neutralização dos efeitos negativos do estresse de isolamento e confinamento sobre a competência imunológica nessa população (Leandro et al., 2020).

Por isso, níveis adequados de aptidão física, além de serem benéficos ao desenvolvimento de padrões adequados de saúde, parecem diminuir os riscos de contrair o vírus COVID-19, como demonstram recentes estudos (Salgado-Aranda et al., 2021; Sallis et al., 2021).

### 2.3.1 Exercícios de Endurance

De acordo com o conceito de resistência muscular (*muscular endurance*) visto anteriormente, é importante definir o que vem a ser Exercício de endurance, uma vez que este será objeto de nosso estudo.

Dessa maneira, o exercício de Endurance pode ser definido por (Joyner & Coyle, 2008; Holloszy & Coyle, 1984) como aquele executado por período prolongado e em intensidades moderadas, podendo ser realizado em diferentes modalidades. Os tipos de exercícios podem ser diversos, como corrida, esqui cross-country, ciclismo, exercícios aeróbicos ou natação. Além disso, é necessário que as demandas fisiológicas e bioquímicas do exercício de resistência provoquem respostas tanto baseadas nos músculos quanto nas sistêmicas (Mach & Fuster-Botella, 2017).

Ao longo dos anos, estudos relatando o desempenho humano e animal em eventos atléticos puderam fornecer informações relevantes, além de levantar questões críticas sobre o transporte de oxigênio, desempenho muscular e metabolismo, controle cardiovascular e a operação de vários componentes do sistema nervoso (Joyner, 1991; Powers & Howley, 2007).

Uma das primeiras pesquisas sobre recordes mundiais foi realizada em 1925. Neste estudo, Hill (1925) demonstrou uma relação direta do declínio da velocidade de corrida com o aumento da distância da corrida ao tópico de fadiga muscular (Fig. 2.1). Porém, antes do estudo de Hill (1925), o fisiologista italiano Mosso, que se interessava pela fadiga associada ao trabalho manual, notou que era o músculo que fica desgastado após o intenso trabalho do cérebro e não os nervos periféricos, como acreditava o Hill (Joyner & Coyle, 2008).

A partir dos estudos pioneiros supracitados, novas pesquisas foram sendo realizadas ao longo dos anos, com o intuito de verificar a fisiologia por trás dos exercícios de longa duração. Estudos realizados com o objetivo de demonstrar a necessidade do transporte de oxigênio como substrato energético para os músculos prolongarem sua capacidade de contração foram amplamente divulgados. Por exemplo, Holloszy (1975) relatam que o músculo esquelético



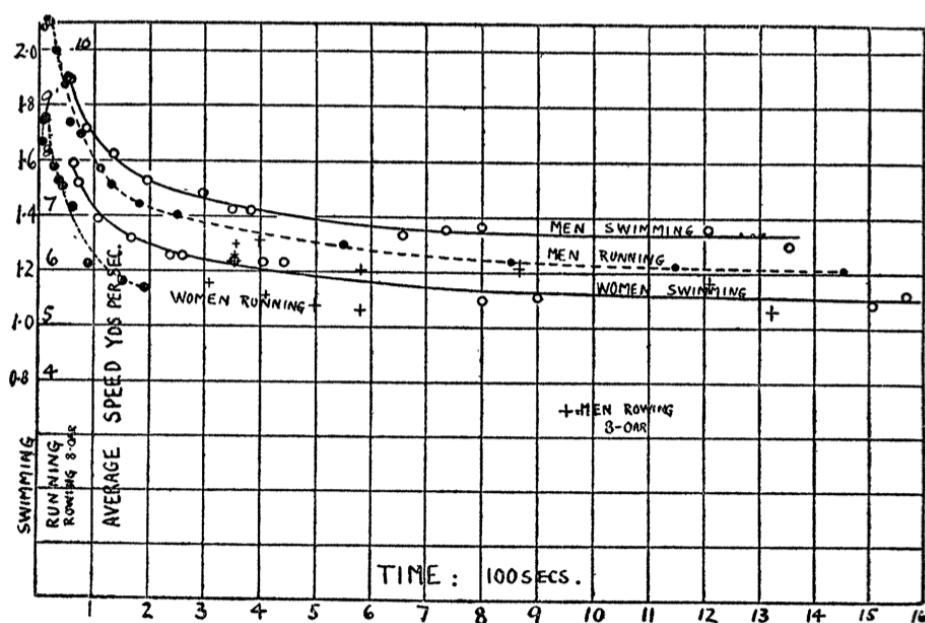


Figura 2.1: Gráfico original do tempo de desempenho recorde mundial no eixo X versus velocidade de desempenho no eixo Y

Fonte: (Hill, 1925)

se adapta a exercícios de endurance, como corrida de longa distância, com aumento da capacidade de metabolismo aeróbio. Isso se reflete em um aumento da capacidade de as mitocôndrias musculares oxidar o piruvato e os ácidos graxos de cadeia longa. Por trás desse aumento na capacidade de obter energia pela respiração está um aumento nos níveis de várias enzimas mitocondriais. Ou seja, quanto mais um indivíduo é treinado aerobicamente, maior a capacidade de seus músculos sintetizarem oxigênio como combustível para desempenhar atividades mais prolongadas.

Em outro estudo, [Nystoriak & Bhatnagar \(2018\)](#) relata que os exercícios também têm efeitos benéficos no coração. Os autores demonstraram que o exercício aumenta o débito cardíaco e a pressão arterial de maneira aguda; além disso, os indivíduos adaptados ao exercício apresentam menor frequência cardíaca em repouso e hipertrofia cardíaca, corroborando o conceito de que indivíduos treinados em exercícios de endurance melhoram as condições cardiorrespiratórias, inclusive.

Além da melhoria do débito cardíaco e pressão arterial de repouso, [Carter et al. \(2003\)](#) reforçam o entendimento de que o treinamento de endurance de longo prazo influencia significativamente como o sistema nervoso autônomo controla a função cardíaca. O treinamento de resistência aumenta a atividade parassimpática e diminui a atividade simpática no coração humano em repouso. Por isso há diminuição da Frequência Cardíaca de repouso, por exemplo.

Além dos vastos benefícios para a função cardiorrespiratória, [Snow-Harter et al. \(1992\)](#) demonstram que 8 meses de treinamento progressivo supervisionado em corrida ou exercícios

de resistência aumentam modestamente o mineral da coluna lombar em mulheres jovens. Dessa forma, o efeito benéfico do aumento da densidade mineral óssea em mulheres jovens também parece ser mais um benefício da prática de exercícios de endurance.

Podemos salientar, por fim, que estudos relatando o benefício de curta duração e alta intensidade com o objetivo de ganho de aptidão cardiorrespiratória parecem ser identicamente satisfatórios. Por exemplo, o ato de executar dois minutos de exercício com intervalo de sprint pode exercer o mesmo efeito que realizar essa mesma atividade durante 30 minutos de exercício de resistência de forma contínua (Hazell et al., 2012).

A partir dos estudos delineados, pode-se concluir que a atividade de endurance possui vários benefícios para a saúde, não apenas em jovens mas em crianças e idosos; enfim, os benefícios deste tipo de atividade são vastos e podem ocorrer em todas as faixas etárias.

## 2.4 Indivíduos Saudáveis e Obesidade

A saúde é fator primordial para o desenvolvimento humano, sendo também fundamental para uma boa qualidade de vida e bem-estar. Desde os primórdios as definições de saúde vêm sofrendo alterações. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (WHO) passa a entender que saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afecções e enfermidades, conforme definido anteriormente pela mesma instituição de saúde.

Com a evolução nos conceitos de saúde ao longo do tempo, várias doenças (principalmente doenças crônicas) começaram a afetar a qualidade de vida e a saúde dos seres humanos. Algumas dessas doenças podem ser desencadeadas por vários fatores; porém, na maioria das vezes, fatores relacionados à má alimentação (Gérard, 2016) e sedentarismo (Nybo et al., 2010) são os principais percussores para o desenvolvimento de doenças crônicas como depressão (Liu, 2017; Heijtz et al., 2011), dislipidemia (Varady & Jones, 2005), hipertensão arterial (Nybo et al., 2010; Wang et al., 2019) e obesidade (Upadhyay et al., 2018).

Em se tratando de obesidade, muitos estudos consideram essa alteração metabólica como doença. Por exemplo, Abdelaal et al. (2017) relata que tanto a obesidade quanto o sobrepeso são definidos como doenças sistêmicas caracterizadas pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Porém, há estudos que reconhecem que a obesidade, por si só, não é considerada uma doença metabólica. Dessa forma, Schulze (2019) apresenta em seu estudo um subgrupo de indivíduos obesos, e relata que estes podem não ter um risco aumentado de complicações cardiovasculares; o autor, dessarte, conclui que esses indivíduos têm obesidade metabolicamente saudável. Assim, pode-se concluir que a obesidade, apesar de possuir predisposição à saúde deficiente, podendo desencadear outros tipos de doenças metabólicas ou sistêmicas esta, por si só, não é considerada doença, uma vez que as comorbidades que sucedem à obesidade é que o são.

Outro fator a ser considerado é a classificação de indivíduos obesos. Na definição apresentada por [Abdelaal et al. \(2017\)](#), nota-se que é preponderante o acúmulo **excessivo** (grifo nosso) de gordura corporal. Mas como poderíamos classificar tal acúmulo e quais os parâmetros de definição da distribuição de gordura pelo corpo e sua correlação com a obesidade?

A classificação da obesidade, pelo motivo exposto, é de difícil aferição. Existem medidas frequentemente utilizadas em estudos epidemiológicos e que possuem relação com a obesidade. Os mais comuns são os que realizam medidas antropométricas no corpo humano, como o Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC) e Relação Cintura-Quadril (RCQ) ([Leitzmann et al., 2011](#); [De Koning et al., 2007](#)). Dentre os citados, o mais utilizado é o IMC, que é definido como o peso de uma pessoa em quilogramas dividido pelo quadrado de sua altura em metros ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ).

Apesar de o índice de massa corporal (IMC) ser a pedra angular do sistema de classificação atual para obesidade, este, por si só, não pode ser parâmetro para classificação de indivíduos nessa população. Consequentemente, como todas as medidas antropométricas, é apenas uma medida substituta da gordura corporal ([Prentice & Jebb, 2001](#)). Como vimos, a obesidade é definida como um acúmulo excessivo de gordura corporal, e é a quantidade desse excesso de gordura que se correlaciona com problemas de saúde.

Assim, na presente revisão sistemática, iremos adotar como indivíduos saudáveis aquela população em estudos de ensaios clínicos randomizados que por ventura esteja dentro da classificação de indivíduos obesos, mas que, *per si*, não apresentam outra característica metabólica que poderiam excluí-los dos critérios de inclusão desta pesquisa.

## 2.5 Microbiota Intestinal

O corpo humano é habitado por um grande número de seres unicelulares e, em consequência disso, estudos foram sendo delineados com o intuito de buscar mais conhecimento sobre os variados microrganismos existentes no corpo humano, descobrindo-se uma vasta e inexplorada quantidade de organismos unicelulares que utilizam o ser humano como hospedeiro. A coleção de microrganismos que vivem em coexistência com estes hospedeiros é conhecida como microbiota, particularmente em seus tecidos ([Turnbaugh et al., 2007](#)). Já o Microbioma é definido como o conjunto desses simbioses microbianos e de seus genes que têm o ser humano como hospedeiro ([Turnbaugh et al., 2007](#); [Haller, 2018](#)). Por outro lado, [Clemente et al. \(2012\)](#) relata a existência de Fungos, bactérias e demais microrganismos habitando nosso corpo (em local específico, como pele, boca, vasos sanguíneos etc). Esses microrganismos constituem a Microbiota ([Sekirov et al., 2010](#)). O microbioma, por outro lado, é a ampliação desse universo, com uma visão geral desses microrganismos juntamente com seus genes. Na medida em que há modificação dos genes por esses microrganismos, são os compostos unicelulares da microbioma que estão agindo para esta modificação ([Clemente et](#)

al., 2012).

Juntos, os genomas desses microrganismos fornecem características que os humanos não precisavam desenvolver por conta própria. A partir disso, cada conjunto de ecossistemas no corpo humano possui uma nomenclatura referente à microbiota. Nesta Revisão Sistemática, daremos ênfase à definição de microbiota intestinal, uma vez que este é o objeto da nossa pesquisa. Dessa forma, a microbiota intestinal é um dos vastos ecossistemas existentes no corpo humano. Este ecossistema, assim como os demais, evoluiu com o passar dos anos de acordo com o seu hospedeiro - o ser humano. Atualmente, diversos estudos sobre microbiota intestinal têm relatado a participação direta desses microrganismos nas ações metabólicas, imunológicas e endócrinas junto ao seu hospedeiro, fazendo com que haja enorme influência, tanto benéfica quanto maléfica na saúde humana (Gérard, 2016).

Atualmente, há um crescimento exponencial do número de pesquisas científicas utilizando essas duas terminologias. Estudos relatando a importância de se desenvolver um microbioma saudável desde o nascimento até a terceira idade (Clemente et al., 2012) são extremamente relevantes ao demonstrar que o desenvolvimento de uma boa saúde e qualidade de vida dependem de uma microbiota intestinal saudável. Nesse sentido, Caporaso et al. (2011); Torrazza & Neu (2011) relatam que a microbiota individual primária do recém nascido pode ser reflexo da transferência materna de espécies de “ecologia de sementes” no nascimento, ou seja, desde a gestação é possível haver uma interação entre gestante e recém nascido para adequação de uma microbiota mais saudável. A figura 2.2 nos mostra as influências na microbiota intestinal no período pré-natal.

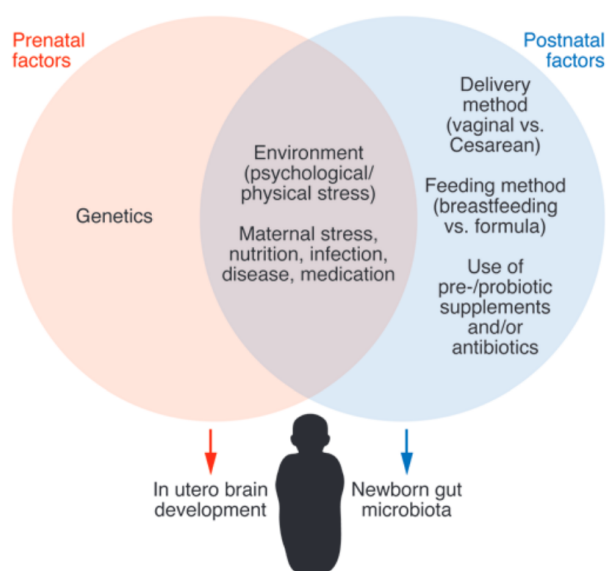


Figura 2.2: Influências na microbiota intestinal/ eixo do cérebro no período perinatal.

Fonte: de:(Mayer et al., 2015)

A figura 2.2 explica os vários fatores que afetam a microbiota intestinal no período pe-

rinatal, além de influenciar o desenvolvimento do feto no útero por meio de metabólitos microbianos, metabólitos químicos derivados e alterações inflamatórias. Após o nascimento, a microbiota do recém-nascido é fortemente influenciada pela microbiota materna vaginal ou derivada da pele (dependendo do modo de parto) durante o nascimento e por vários fatores nutricionais (leite materno vs. alimentação infantil com fórmula) (Mayer et al., 2015).

A partir disso, a formação subsequente do ambiente microbiano é então conduzida por uma série de interações complexas e dinâmicas ao longo da vida, incluindo dieta, **estilo de vida**, doença e uso de antibióticos (fig. 2.3). Essa trajetória de desenvolvimento do microbioma, incorporando os micróbios e seus genomas coletivos, modula o fenótipo metabólico do hospedeiro e influencia muito a bioquímica deste, tanto na manutenção da saúde quanto na maior suscetibilidade de aquisição de doenças (Nicholson & Wilson, 2003). Em outras palavras, pode-se perceber que o microbioma humano pode variar de acordo com vários fatores, principalmente pela alimentação (Gérard, 2016), estilo de vida (Conlon & Bird, 2015), assim como saúde mental (Liu, 2017), sendo o estresse um fator preponderante para a depleção de bactérias benéficas ao organismo humano (Heijtz et al., 2011). Além disso, Nicholson et al. (2012), relatam que, apesar de os micro-organismos colonizarem todas as superfícies do corpo humano expostas ao meio-ambiente, a maioria deles reside no trato gastrointestinal, que é o foco desta Revisão Sistemática.

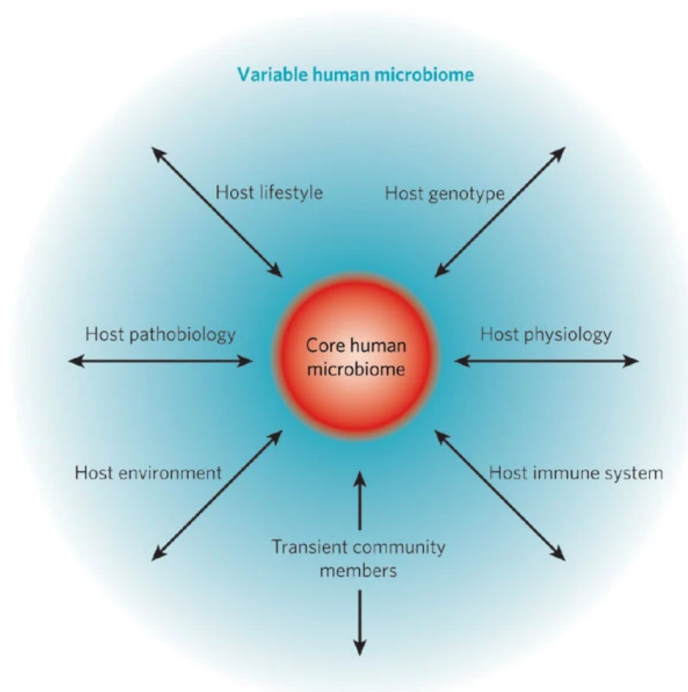


Figura 2.3: O conceito de um microbioma humano central

Fonte: (Turnbaugh et al., 2007)

De acordo com a figura 2.3, os autores demonstram que o microbioma humano central (vermelho) é o conjunto de fatores presentes em um determinado habitat. O habitat pode

ser definido em uma gama de escalas, de todo o corpo a uma área de superfície específica, como o intestino ou uma região dentro do intestino (Turnbaugh et al., 2007). O microbioma humano variável (azul) é o conjunto de fatores presentes em um determinado habitat em um subconjunto menor de humanos. Esta variação pode resultar de uma combinação de fatores como genótipo do hospedeiro, estado fisiológico do hospedeiro (incluindo as propriedades dos sistemas imunes inato e adaptativo), patobiologia do hospedeiro (estado da doença), estilo de vida do hospedeiro (incluindo dieta e exercícios), ambiente do hospedeiro (em casa e / ou trabalho) e a presença de populações transitórias de microrganismos que não podem colonizar persistentemente um habitat (Turnbaugh et al., 2007). A gradação da cor do núcleo indica a possibilidade de que, durante a microevolução humana, novos fatores podem ser incluídos no microbioma central, enquanto outros podem ser excluídos.

A composição e a atividade da microbiota intestinal se desenvolvem em conjunto com o hospedeiro desde o nascimento e estão sujeitas a uma interação complexa que depende do genoma do hospedeiro, da nutrição e do estilo de vida, conforme mencionado. A microbiota intestinal está envolvida na regulação de múltiplas vias metabólicas do hospedeiro, dando origem a eixos metabólicos, de sinalização e imuno-inflamatórios interativos da microbiota hospedeira que conectam fisiologicamente o intestino, o fígado, os músculos e o cérebro. Uma compreensão mais profunda destes eixos é um pré-requisito para otimizar estratégias terapêuticas para manipular a microbiota intestinal para combater doenças e melhorar a saúde (Nicholson et al., 2012). Sobre a conexão da microbiota intestinal com o cérebro, denominada eixo cérebro-intestino (do inglês, *brain-gut axis*), vários estudos também têm sido divulgados com o objetivo a conexão sistêmica do cérebro com o intestino (Mayer et al., 2015) representado pela figura 2.4. Nesta figura, tem-se uma rede de células alvo / transdutoras especializadas na parede intestinal funcionando como uma interface entre a microbiota e o lúmen do hospedeiro (Mayer et al., 2015). Em resposta às demandas externas e corporais, o cérebro modula essas células especializadas dentro dessa rede por meio dos ramos do ANS (eferentes simpáticos e parassimpáticos / vagais) e do eixo hipotálamo / pituitária / adrenal (HPA). Tal modulação pode ser transitória, como em resposta a perturbações transitórias, ou de longa duração, como em resposta à produção cerebral cronicamente alterada (Mayer et al., 2015). A microbiota está em comunicação bidirecional constante com essa interface por meio de várias vias de sinalização microbiana, e essa comunicação é modulada em resposta a perturbações da microbiota ou do cérebro. A saída integrada da interface microbiana do intestino - cérebro é transmitida de volta ao cérebro por meio de várias vias de sinalização aferentes, incluindo endócrinas (metabólitos, citocinas e moléculas de sinalização microbiana) e neurócrinas (aferentes vagais e espinhais) (Mayer et al., 2015).

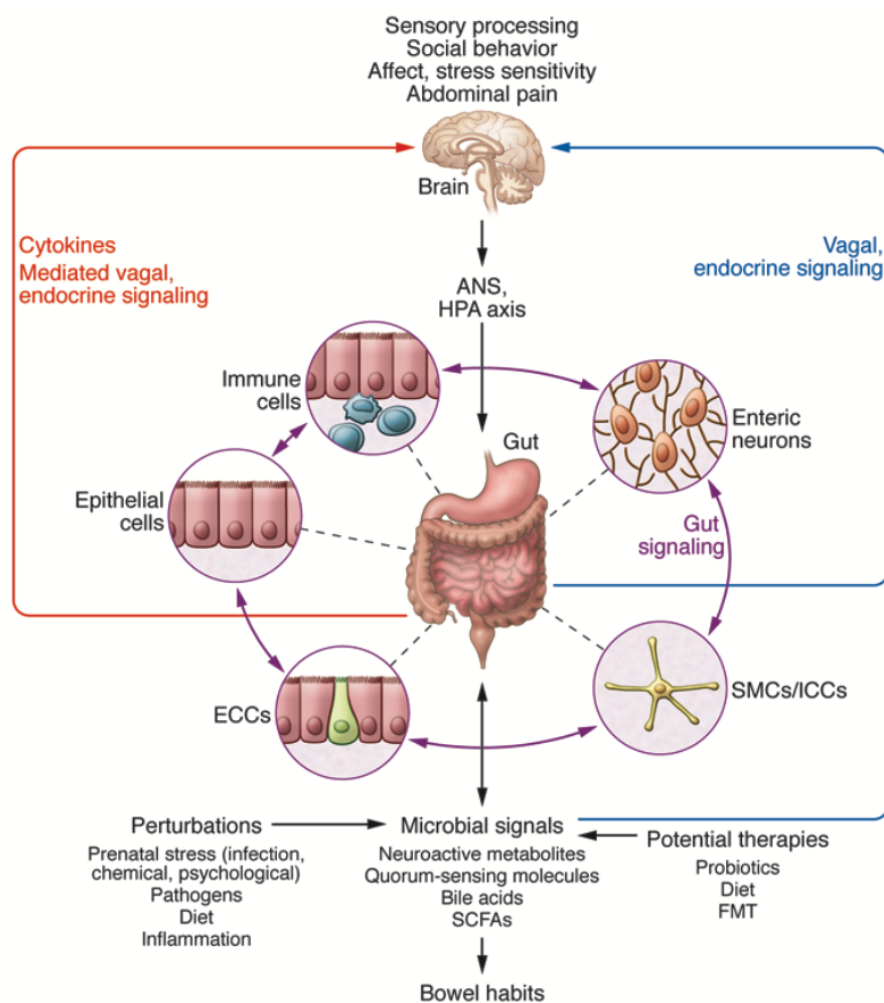


Figura 2.4: Interações bidirecionais dentro do eixo microbiota intestinal / cérebro.

Fonte: (Mayer et al., 2015)

A microbiota está envolvida na coleta e armazenamento de energia, bem como em uma variedade de funções metabólicas, como fermentar e absorver carboidratos não digeridos (Gill et al., 2006), uma característica que provavelmente atuou como uma forte força evolutiva em direção ao estabelecimento de bactérias como simbiotes humanos. Talvez ainda mais importante, a microbiota intestinal interage com o sistema imunológico, fornecendo sinais para promover a maturação das células imunológicas e o desenvolvimento normal das funções imunológicas (Chow et al., 2010), sendo este tema objeto do próximo tópico.

### 2.5.1 Microbiota Intestinal e Endurance

O exercício físico é um dos principais fatores que regulam a composição microbiana intestinal. A microbiota intestinal parece diferir em qualidade e quantidade em indivíduos ativos fisicamente e indivíduos sedentários. A partir disso, pesquisas recentes têm demonstrado correlação entre Atletas de Endurance e o aumento da diversidade de bactérias da

Microbiota Intestinal, além de uma maior abundância de espécies microbianas benéficas para o ser humano (Clarke et al., 2014; Petersen et al., 2017; Taniguchi et al., 2018; Keohane et al., 2019). Especificamente, esses estudos demonstraram que o exercício de endurance causa maior diversidade entre o filo de firmicutes (incluindo *Faecalibacterium prausnitzii* e espécies do gênero *Oscillospira*, *Lachnospira* e *Coproccoccus*), que contribuem para um ambiente intestinal mais saudável.

Pelo fato de o exercício físico ser apenas um dos fatores que regulam a composição da microbiota intestinal, podemos destacar outros fatores que podem influenciar nessa regulação, como fatores genéticos, hábitos alimentares e fatores ambientais. Dentre estas causas, encontra-se consumo de antibióticos, que parece interferir na interação entre o microbioma e o sistema imunológico, resultando em distúrbios imunológicos (Roduit et al., 2009; Mårild et al., 2013), além de influenciar no aumento da suscetibilidade do hospedeiro a patógenos (Sekirov et al., 2008; Chang et al., 2008). Uma vez que a microbiota desempenha, conforme relatado, várias funções no corpo humano, o uso exacerbado de antibióticos parece estar relacionado à depleção abrupta de bactérias saudáveis no trato gastrointestinal.

Porém, nem sempre o exercício físico é benéfico para a comunidade bacteriana. Lamprecht & Frauwallner (2012) relatam que atletas de endurance apresentam alta prevalência de infecções do trato respiratório superior e problemas gastrointestinais, incluindo aumento da permeabilidade da parede epitelial gastrointestinal, também chamada de “intestino solto”, rompimento da espessura da mucosa e maiores taxas de translocação bacteriana. Ou seja, até o exercício físico deve ser prescrito de maneira moderada caso o intuito seja a manutenção da saúde e proliferação de uma microbiologia saudável no interior do intestino.

É possível realizar a recolonização da microbiota intestinal para propiciar uma melhor saúde intestinal de várias maneiras e uma delas, como vimos, parece acontecer através do exercício. Porém, devido à vasta amplitude de exercícios físicos, não se sabe ainda quais são aqueles mais benéficos para essa recolonização. Alguns estudos demonstram que os exercícios de endurance promovem essa proliferação (O’Toole & Jeffery, 2015; Keohane et al., 2019; Okamoto et al., 2019) sendo de fundamental importância a comprovação dessa hipótese através de uma Revisão Sistemática e Metanálise.

### 2.5.2 Modulação da Microbiota e Balanço Calórico

Atualmente tem sido difundido entre os especialistas da área da saúde que trabalham com perda de peso, emagrecimento e bem-estar que, para que haja diminuição do peso corporal de maneira saudável, deve-se realizar um balanço calórico negativo, ou seja, aquele que deseja perder peso deve ingerir menos calorias do que o gasto energético diário para que se resulte em um peso corporal desejado.

Recentemente, estudos delineando os vários benefícios que o microbioma propicia ao ser humano estão ganhando notoriedade. O crescente campo da microbiota revelou como o



ambiente interno pode moldar a saúde e o bem-estar humanos (Dhakal et al., 2020). Em outras palavras, um microbioma equilibrado fará com que o indivíduo tenha vontade de comer alimentos saudáveis, em detrimento de doces e outros alimentos maléficos aos organismos unicelulares do intestino. Além disso, irá propiciar saciedade nas horas certas, acelerando o metabolismo e fazendo com que o organismo haja diretamente na queima de gordura, ao invés de armazená-la. Por exemplo, as proteínas do intestino *E. coli* modulam o apetite ao interagir com os antígenos envolvidos na sinalização da saciedade do hospedeiro (Breton et al., 2016). Ademais, existem estudos demonstrando também que as composições de bactérias intestinais também podem contribuir e ajudar a prever disfunções fisiológicas em pacientes (Kim et al., 2020; Korpela et al., 2014); essa contribuição parece estar associada à proliferação de bactérias benéficas ao trato gastrointestinal e essa proliferação acontece por vários fatores, não apenas por uma débito calórico.

Sobre o assunto, Johnston et al. (2014) salientam que nem sempre diferentes intervenções dietéticas, como dietas com baixo teor de carboidratos e de gordura, podem levar à perda de peso, permanecendo uma alta variabilidade nos resultados de sucesso da dieta entre obesos saudáveis, principalmente; por conseguinte, tal afirmação parece se coadunar com as ideias anteriores, ou seja, que apenas a dieta ou o déficit calórico não é suficiente para o objetivo de perda de peso ou emagrecimento.

Além disso, a adesão às estratégias de intervenção dietética continua sendo um grande desafio, apesar da clara relação dose-resposta (geralmente em curto prazo) com a perda de peso para indivíduos em dietas com baixo teor de carboidratos e gorduras (Dansinger et al., 2005; Alhassan et al., 2008). Assim, os praticantes começaram a procurar características individuais (por exemplo, atributos fisiológicos, características culturais ou de estilo de vida, preferências alimentares, etc.) que poderiam influenciar a perda de peso sustentada de um indivíduo, possivelmente melhorando a adesão a um regime alimentar específico.

Diante de toda discussão, podemos dizer que a afirmação sobre o balanço calórico negativo com o objetivo de perda de peso parece ser muito simples para a resolução de um problema que assola indivíduos do mundo todo, principalmente indivíduos obesos. O aumento de peso, por consequência, não é uma simples questão de sobrecarga calórica, mas sim fruto de uma interação entre os microrganismos do intestino. Dessa forma, é interessante uma maior discussão quanto ao tema, principalmente inserindo nesse campo a microbiota intestinal e sua modulação.

## 2.6 Revisão Sistemática e Metanálise

Uma análise da literatura sobre determinado tema é apenas uma fração de um todo referente a qualquer pesquisa científica, em que o estudioso está sempre ciente sobre eventos anteriores e de que maneira eles podem influenciar na pesquisa atual (Thomas et al.,

2015). Algumas vezes a revisão de literatura configura o próprio trabalho de pesquisa, o que provavelmente diminui a relevância desta.

Dermeval et al. (2019) argumentam que até pouco tempo atrás, o *status quo* desta etapa na pesquisa em computação, e que, particularmente, também se aplica à área da saúde, era a realização de maneira aleatória e não sistemática dessa busca pelo estado da arte. Por isso, uma maneira mais eficiente de analisar a literatura científica pode ser demonstrada através da revisão sistemática, definida como um tipo de revisão da literatura que tem o objetivo de identificar todos os estudos relevantes para responder a uma determinada questão de pesquisa, diminuindo as tendenciosidades (ou os vieses) na avaliação dos dados de pesquisas originais (Vesterinen et al., 2014). De acordo com Akers et al. (2009), as Revisões Sistemáticas estão assumindo maior importância para influenciar os formuladores de políticas e a opinião clínica em todo o mundo. Além disso, as Revisões Sistemáticas estão no topo da pirâmide de evidências científicas, que explica a importância do tipo de estudo científico. Dessa forma, a base da pirâmide é formada por tipos de estudo menos importantes cientificamente, enquanto o topo da pirâmide destaca evidências científicas mais robustas e relevantes, de acordo com a figura 2.5.

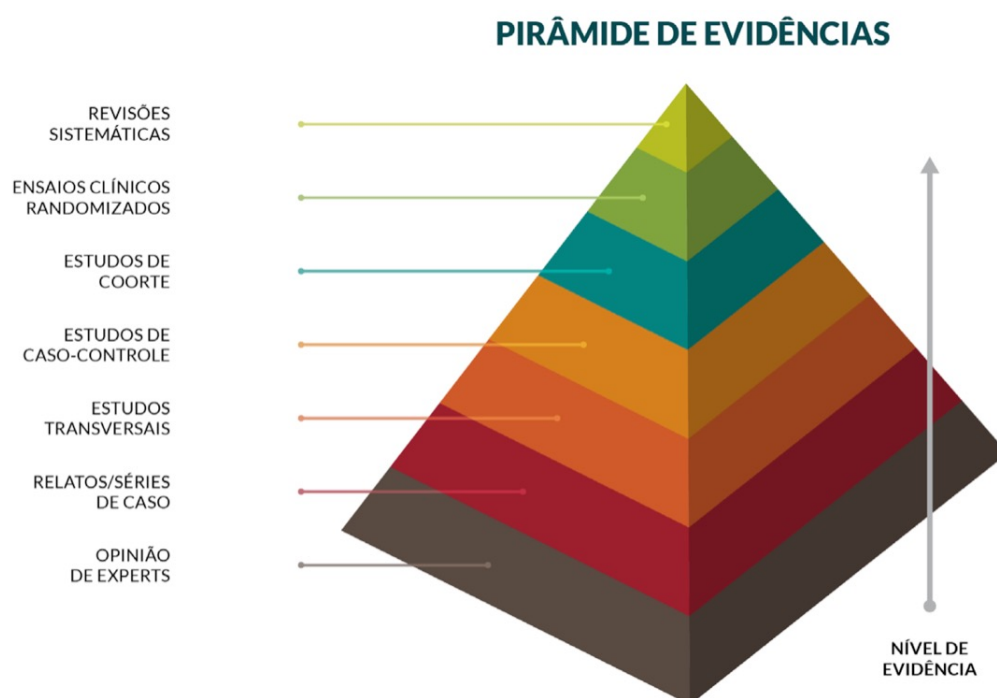


Figura 2.5: Pirâmide de Evidências Científicas

Fonte: (MS, 2020)

A influência nos formuladores de políticas e opinião clínica mundiais pode ser consubstanciada através de estudos mais robustos e de alta relevância científica. A partir disso, surge a medicina baseada em evidências (MBE), conceituada por Wright et al. (2007) como a com-

binação das melhores evidências de pesquisa disponíveis com a experiência clínica e as necessidades do paciente. Por isso, o uso de Revisões Sistemáticas em estudos científicos é o meio mais adequado de se realizar pesquisa científica quando o objetivo é a obtenção de melhores evidências para alicerçar melhores decisões clínicas, tornando o conceito de MBE cada vez mais popular nos últimos tempos.

Com o aumento da quantidade de artigos produzidos na última década, ficou praticamente inviável para tomadores de decisão a verificação da vasta literatura disponível em sites especializados sem uma metodologia adequada para isso. A figura 2.6 trás um exemplo do número de publicações adicionadas à plataforma Web of Science (ISI) entre 2011 e 2016, com o Brasil alcançando o 13º lugar nesse período.

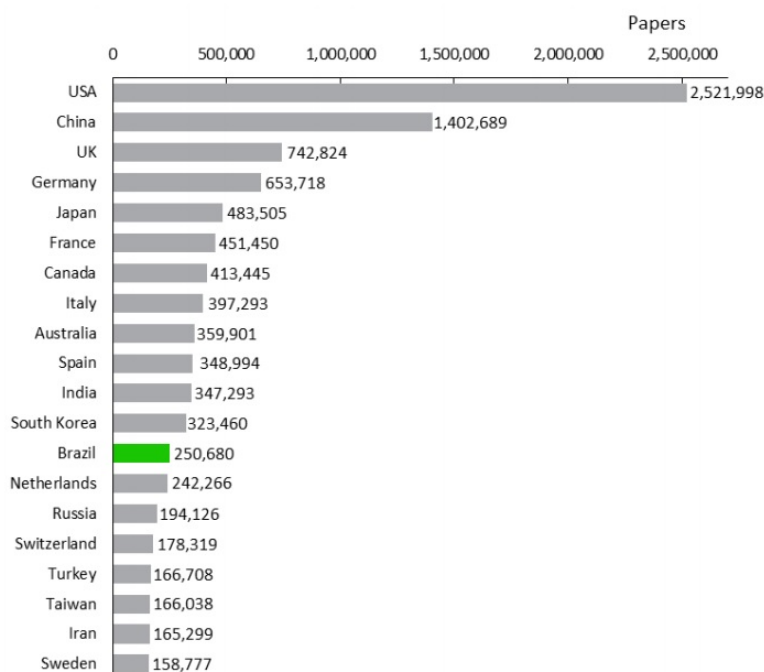


Figure 1. Papers added to Web of Science 2011 - 2016

Figura 2.6: Artigos adicionados à plataforma Web of Science (2011 a 2016).

Fonte: (CROSS et al., 2018)

Com o objetivo de promover uma melhor avaliação do atual estado de conhecimento sobre determinado tema, independentemente da área de atuação do pesquisador, as revisões sistemáticas buscam minimizar vários problemas da busca pelas pesquisas publicadas, dentre os quais destacam-se o tempo dispendido com outros tipos de revisão e a diminuição de tendenciosidade por parte do pesquisador (Higgins et al., 2019), uma vez que existem métodos para se realizar uma revisão sistemática, diferentemente da revisão de literatura anteriormente citada (os métodos para realização da revisão sistemáticas são explicados na metodologia desta dissertação).

Conforme explicada no capítulo 3, a metodologia da revisão sistemática deve ser especificada com antecedência para reduzir seu risco de viés. Viés é definido como um erro sistemático ou desvio dos verdadeiros resultados. Viés nos estudos podem gerar avaliações inadequadas do verdadeiro efeito da intervenção. Logo, ao realizar uma revisão sistemática, os autores devem levar em consideração o risco de viés nos resultados dos estudos incluídos durante a interpretação dos resultados de sua revisão (Higgins et al., 2019). O registro do protocolo deve ser efetuado *à priori*, por exemplo em bases de dados como a Colaboração Cochrane<sup>1</sup> e a fundação *International Prospective Register of Systematic Reviews* - PROSPERO<sup>2</sup>.

Por fim, tem-se mais uma etapa importante em trabalhos desse nível além da revisão sistemática: a consideração da combinação dos resultados numéricos de todos os estudos que reportam dados quantitativos. A essa consideração denominamos metanálise, que produz uma estatística geral (com seu intervalo de confiança), resumindo a eficácia de uma intervenção experimental (tratamento) em confronto com uma intervenção de comparação (placebo). Embora o uso de métodos de síntese estatística sirvam para dar maior garantia e fidedignidade nos resultados de uma revisão, esse uso não garante que os resultados de uma revisão sejam válidos, pelo fato de esses métodos estatísticos serem mal utilizados. Caso sejam mal utilizados, levam a resultados enganosos. Para tanto, faz-se necessário a realização de análises estatísticas complementares e secundárias para avaliar a qualidade dos dados (Higgins et al., 2019; Barbosa et al., 2019), sendo necessário o uso da Metanálise para a análise quantitativa da Revisão Sistemática.

## 2.7 Atualização e Aprimoramento da Revisão Sistemática

Uma análise da literatura é uma das partes de todos os tipos de pesquisa científica. Porém, em alguns tipos de estudo, a revisão de literatura configura, *per se*, um trabalho de pesquisa, envolvendo tanto a análise da literatura quanto sua avaliação e sua integração (Thomas et al., 2015).

Por outro lado, a Revisão Sistemática é uma forma mais avançada de realizar pesquisa científica, pois utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema. Esse tipo de revisão disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma maneira de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada (Sampaio & Mancini, 2007).

Assim, o principal objetivo de uma revisão sistemática é proporcionar a melhor e mais atual evidência disponível no momento em que foi realizada. Tanto para a prática médica, quanto para a área da saúde de uma maneira mais abrangente, passando pela avaliação de outras áreas de pesquisa, esse tipo de revisão é o mais adequado para ser realizado quando tratamos de ciência, uma vez que há maior dificuldade do pesquisador em conduzir as revi-

<sup>1</sup> *The Cochrane Library* - Disponível em: <http://www.cochranelibrary.com/>

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

sões por suas próprias preferências. Por fim, é a revisão sistemática um tipo de investigação científica que tem por objetivo reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários, com o objetivo de responder a uma pergunta claramente formulada (Cook et al., 1997), utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar as pesquisas relevantes, coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão (Clarke & Horton, 2001).

Dessa forma, as atualizações desta e de todas as revisões sistemáticas são realizadas a cada dois anos. Mesmo que não sejam publicados novos ensaios clínicos aleatórios importantes para essa atualização e nem sejam efetuadas correções, a data da última busca de ensaios clínicos aleatórios é adicionada à seção estratégia de busca da revisão. A versão atualizada desta pesquisa pode ser encontrada na edição eletrônica da revista da PROSPERO, disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=145331](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=145331).

# 3

## MÉTODOS

Neste capítulo são apresentados os métodos aplicados à revisão sistemática. Demonstra 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 qualitativo.

### 3.1 Princípios Éticos

Este estudo foi executado de acordo com os requerimentos previamente definidos no protocolo (ver seção 3.4) para revisão sistemática e metanálise submetido à fundação *International Prospective Register of Systematic Reviews* - PROSPERO<sup>1</sup>. Nossa Revisão Sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2009).

### 3.2 Local do Estudo

A presente pesquisa foi desenvolvida na Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus AC Simões, Maceió/AL, sendo suas atividades realizadas no espaço do Laboratório de Computação Científica e Análise Numérica (LaCCAN) em conjunto com integrantes do Instituto de Habilidades Multidisciplinar em Microbiota Intestinal (InHaMMI).

### 3.3 Tipo de Estudo

Adotou-se como método de pesquisa uma revisão sistemática de Ensaios Clínicos sobre alterações na microbiota gastrointestinal em indivíduos submetidos a exercícios de endurance

---

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

e que expressaram essa alteração pela quantidade de bactérias na microbiota gastrointestinal (Figura 3.1).

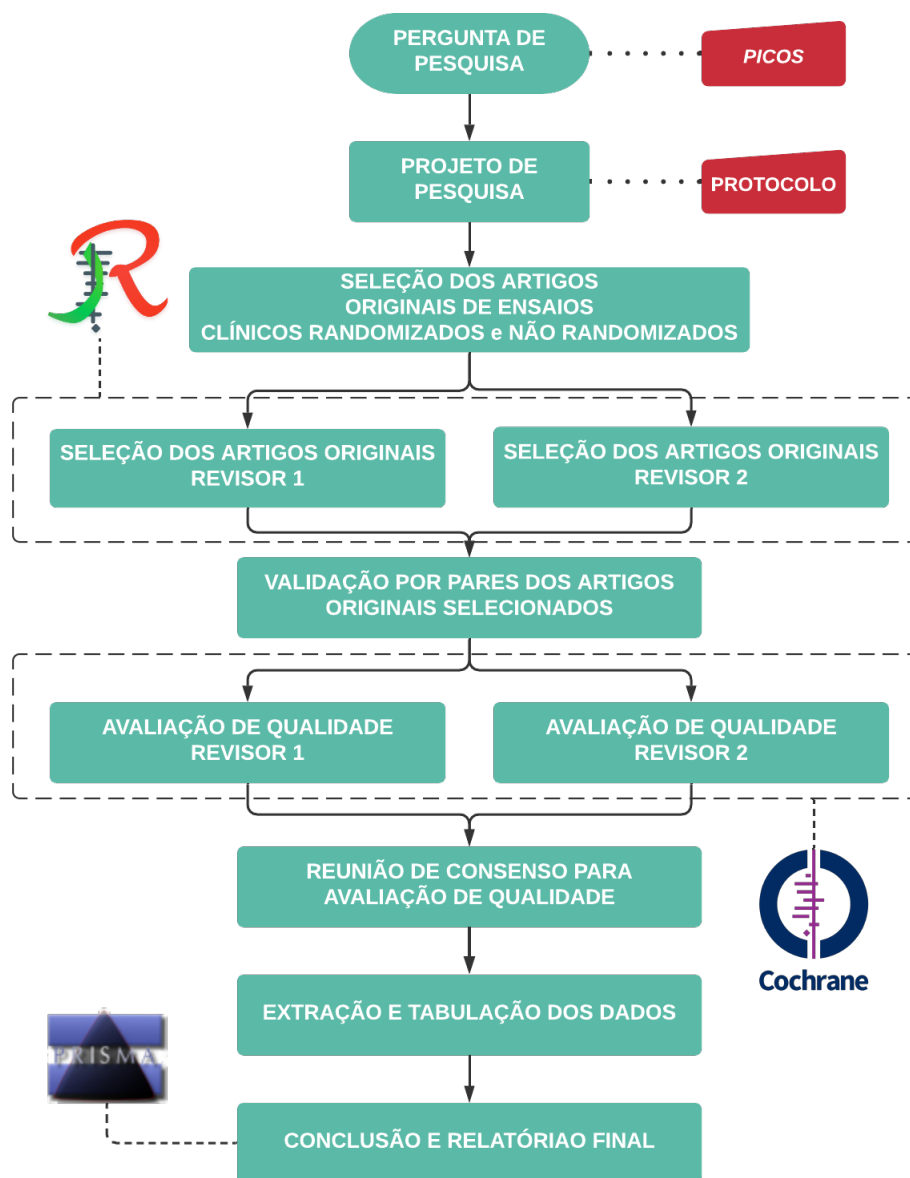


Figura 3.1: Diagrama de fluxo da metodologia implementada para execução da revisão sistemática

Revisor 1 - Lucas Monteiro Freire (LM); Revisor 2 - Elton Rafael Castro Silva Matos (EM).

Fonte: (Autor, 2021)

### 3.4 Protocolo

O protocolo para este estudo foi registrado e publicado em agosto de 2019 sob o número [CRD42019145331]<sup>2</sup>, devendo ser elaborado preventivamente, ou seja, antes de iniciada a pesquisa delineada em tal protocolo, para que algumas recomendações sejam supridas. Requer, dessa forma, a submissão e registro em banco de dados internacional de revisões sistemáticas para que sejam evitadas duplicidades de estudos.

A elaboração antecipada de um protocolo de pesquisa é a etapa inicial na condução de uma Revisão Sistemática pela forma de escrita detalhada de um estudo. Requer submissão e posterior registro em um banco de dados internacional de revisões sistemáticas para que não haja duplicidade de esforços na busca de um resultado. A não ser que exista uma lacuna temporal considerável, é insensato refazer uma revisão em curso.

O protocolo retrata as fases de uma revisão, sendo um componente essencial neste processo. Ajuda a garantir a consistência, transparência e a integridade da pesquisa, reduzindo o seu viés e evitando a parcialidade dos pesquisadores. Caso haja necessidade de alterações no protocolo, estas devem ser claramente registradas e justificadas.

### 3.5 Amostra

Fizeram parte da amostra os estudos do tipo ensaios clínicos randomizados e não randomizados em indivíduos que praticassem exercícios aeróbicos e que tivessem seu microbioma gastrointestinal avaliado por meio da caracterização molecular de bactérias em comparação com grupo placebo (controle). Além disso, o grupo controle (placebo) teria que explicitar que não realizariam nenhum tipo de exercício físico, expressando alteração pela quantidade e qualidade das bactérias na microbiota gastrointestinal.

#### 3.5.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos os artigos originais de ensaios clínicos que investigaram alterações na microbiota gastrointestinal em indivíduos submetidos a exercícios de endurance e expressaram essa alteração pela quantidade de bactérias na microbiota gastrointestinal.

Ensaio clínicos randomizados e ensaios clínicos não randomizados que compararam a mudança na microbiota intestinal em praticantes de exercícios de endurance, no mínimo 3 vezes por semana e 30 minutos por dia, com o grupo controle foram os estudos elegíveis. Além disso, estudos cuja população fossem indivíduos adultos com mais de 18 anos de idade foram incluídos. Buscou-se artigos originais sobre o tema; o artigo original é a síntese de uma pesquisa baseado no relatório final e publicado em uma única revista científica.

---

<sup>2</sup>Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=145331](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=145331)



Exercício de endurance é o exercício realizado por período prolongado e em intensidades moderadas, podendo ser realizados em diversas modalidades (Joyner & Coyle, 2008; Holloszy & Coyle, 1984). Essas modalidades podem ser as mais variadas possíveis, como corrida, ciclismo, natação etc., desde que haja uso do oxigênio como substrato energético e que essa atividade seja prolongada por um período maior que dois minutos (Powers & Howley, 2007).

A Microbiota, composta pelo conjunto de micro-organismos que vivem no interior dos seres humanos, particularmente em seus tecidos (Turnbaugh et al., 2007), é responsável pelo fornecimento de características que os humanos não precisam desenvolver por conta própria, pelo fato de esses microrganismos atuarem como simbioses, tendo o humano como hospedeiro (Haller, 2018; Turnbaugh et al., 2007).

### 3.5.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os artigos duplicados, artigos cuja descrição dos dados de condução da pesquisa estivesse incompleta e com estudos em pessoas com distúrbios gastrointestinais inflamatórios principais (doença de Crohn, doença celíaca, Doença Inflamatória Intestinal); Estudos que envolvessem crianças também foram excluídos, além das pesquisas que apresentaram sua população com algum tipo de comorbidade. Foram excluídos, por fim, artigos com estudos não humanos.

Na tabela 3.1, discriminamos sucintamente os critérios de seleção (inclusão e exclusão) para condução da revisão. Entende-se que não se aplica o critério de exclusão para a estratégia **O - Desfecho (outcome)**, onde determina qual será o resultado esperado da investigação, visto que, mesmo não alcançando o resultado esperado, ainda assim, poderá haver uma demonstração de conclusão.

### 3.5.3 Amostragem

#### 3.5.3.1 Identificação dos Estudos

As buscas sistematizadas pelo estado da arte foram conduzidas a fim de especificar o escopo das pesquisas sobre o microbioma gastrointestinal de indivíduos praticantes de exercícios de endurance e comparadores não praticantes dessa atividade. Para esta especificação, a seguir detalharemos como foi realizado a identificação dos estudos, sua seleção e elegibilidade, e por fim, a sua quantificação e análise estatística.

Sabemos que qualquer estudo científico, independentemente de seu delineamento, deve ser partir de uma pergunta de pesquisa, pois a definição explícita da questão de investigação é imprescindível para condução de estudos relevantes para a comunidade.

Dessa forma, para identificação dos estudos, realizamos uma busca sistemática com o intuito de identificar estudos que investigaram o efeito dos exercícios de endurance na microbiota intestinal. Estudos selecionáveis foram identificados nas bases eletrônicas: *Medical*

*Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLINE via PubMed)<sup>3</sup>, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)<sup>4</sup>, *Excerpta Medica Database* (EMBASE)<sup>5</sup>, *ISI Web of Science*<sup>6</sup> e *SciVerse Scopus* (Scopus via Elsevier)<sup>7</sup>, desde o ano de criação das bases até 20 de outubro de 2020, sem restrição de idioma.

Em se tratando de Revisões Sistemáticas e Metanálise, existem maneiras preestabelecidas de realizarmos a identificação e catalogação dos estudos.

A revisão sistemática da literatura é o tipo de pesquisa que organiza, critica e integra as evidências disponíveis publicadas na área da saúde. A sistematização leva a menos vieses, entretanto a qualidade das revisões sistemáticas nem sempre pode ser percebida devido à forma como têm sido descritas nos artigos (Barbosa et al., 2019).

Por isso, o método mais difundido pela comunidade científica mundial dá-se através da distribuição do questionamento do estudo em consonância com o modelo definido pelo acrônimo PICO(S), no qual cada letra da sigla corresponde a um componente da questão ora retratada (Lima, 2012). PICOS é um acrônimo para *Population, Intervention, Comparison(s), Outcome e Study Design*, que em livre tradução significa População, Intervenção, Comparação, Resultados e Desenho do Estudo. O PICOS representa o escopo geral da revisão sistemática e define a formulação da pergunta de pesquisa (Higgins et al., 2019). Os termos usados no presente estudo estão elencados na tabela 3.1. Assim, a elaboração da estratégia PICO(S) foi preponderante para elaborarmos a pergunta da revisão: **quais os efeitos do exercício de endurance na microbiota intestinal?**

- **P - POPULAÇÃO:** caracteriza os indivíduos incluídos nos estudos, bem como sua situação clínica. Assim, na presente pesquisa, a população analisada foram Adultos saudáveis com idade igual ou superior a 18 anos;
- **I - INTERVENÇÃO:** estabelece a conduta a ser investigada. Ainda que os ECs (randomizados ou não-randomizados), geralmente verifiquem a eficácia das medicações, em nosso estudo a intervenção consistiu na condição após o exercício de endurance;
- **C - COMPARAÇÃO:** aliado a cada intervenção, deve ser estabelecido um comparador ou grupo controle delineado. A fim de identificarmos estatisticamente em nosso estudo as possíveis alterações do filo bacteriano, houve a comparação dos praticantes de exercícios de endurance com grupos controle dos respectivos estudos;
- **O - DESFECHO (*Outcome*):** determina qual será o resultado esperado da investigação, com predileção em relevância clínica. Neste estudo, sugerimos que o microbioma gastrointestinal de indivíduos praticantes de exercícios de endurance é significativamente

<sup>3</sup>MEDLINE - Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>4</sup>CENTRAL - Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/>

<sup>5</sup>EMBASE - Disponível em: <https://www.embase.com/>

<sup>6</sup>ISI Web of Science - Disponível em: <https://www.webofknowledge.com/>

<sup>7</sup>Scopus - Disponível em: <https://www.scopus.com/>

diverso dos seus comparadores (controle), evidenciando que o exercício de endurance parece melhorar a saúde bacteriana do trato gastrointestinal;

- **S - CONTEXTO (*Study Design*):** opção para recuperação de pesquisas que considerem o desenho do estudo, apresenta o delineamento de estudo que se encaixa melhor na análise.

Questão de Revisão - Escopo	
P - População	Adultos saudáveis (idade igual ou superior a 18 anos)
I - Intervenção	Condição após o exercício de endurance
C - Comparação	Placebo (Controle)
O - Resultado	Alteração da Microbiota Intestinal
S - Desenho do Estudo	Ensaio Clínicos Randomizados (ECR's); Ensaio Clínicos Não Randomizados (NECR's);

Tabela 3.1: PICOS

Fonte: (Autor, 2020)

A efetividade da estratégia PICO(S) foi sendo estruturada de tal maneira que várias bases de dados, principalmente na área da saúde (isso ainda é um fator limitante, uma vez que Revisões Sistemáticas podem ser realizadas em qualquer área), fossem otimizadas para favorecer o pesquisador no momento de busca de novos estudos. Dessa forma, bases de dados como MEDLINE/PubMed, bem como Scopus (dentre outras), se aprimoram cada vez mais para inserção direta dos quatro componentes da estratégia PICO(S), facilitando assim as buscas pelos pesquisadores que se interessam neste tipo de pesquisa.

Santos et al. (2007) ensinam que para definir a estratégia de busca, deve-se, em primeiro lugar, diferenciar o que são termos controlados e o que são termos não controlados. A partir disso, os autores definem **Termos controlados** como "títulos de assuntos médicos" sendo utilizados como indexadores e organizados hierarquicamente nas bases de dados eletrônicas. Neste estudo, utilizamos para os vocabulários controlados os termos MeSH (*Medical Subject Headings*). Já a definição dos **termos não controlados** é referenciada pelos autores como uma representação das palavras textuais e seus sinônimos, siglas e termos homólogos. Além disso, devem ser utilizados operadores lógicos booleanos<sup>8</sup>, que servem como delimitadores das

<sup>8</sup>são palavras que têm o objetivo de definir para o sistema de busca como deve ser feita a combinação entre os termos ou expressões de uma pesquisa.

buscas em sites especializados e são retratados pelos termos conectores AND, OR e NOT. Esses delimitadores podem ser manuseados com o intuito de combinar termos descritores que serão utilizados na estratégia de busca. Assim, tem-se as nomenclaturas mais utilizadas o **AND** (que representa uma combinação com conjunção); o **OR** (que representa uma combinação disjuntiva); e o **NOT** (o qual representa uma combinação excludente).

A pesquisa foi estabelecida com três conjuntos de termos, de acordo com a orientação da Colaboração Cochrane: (i) termos para pesquisar a condição de saúde de interesse (população); (ii) termos para procurar as intervenções avaliadas; e (iii) termos para seleção de estudos relacionados à microbiota intestinal (Hausner et al., 2012). A estratégia de busca foi definida baseada nas práticas recomendadas pelo guia *How to develop a search strategy for an intervention review, Cochrane - Effective Practice and Organisation of Care*.

Os termos foram selecionados com o auxílio da ferramenta *PubMed PubReminer* (PubRe-Miner, 2020), mediante mineração de literatura em MEDLINE. Consequentemente, é possível gerar uma tabela de frequência de termos com base em texto e termos controlados relacionados ao escopo da pesquisa. A lista completa com todos os termos consultados e elencados pode ser verificada em detalhes na tabela 3.2. Além disso, também pode-se verificar o registro de todas as buscas realizadas em imagens (disponíveis em <https://url.gratis/FvRSz>).

Com base na tabela de frequência e sua relevância para a pergunta de pesquisa, foram adotadas, inicialmente, as seguintes palavras-chaves: ((Adult OR Athlete) AND (Physical Endurance OR Exercise)). A estratégia de busca foi validada por dois revisores independentes (LF e EM). As estratégias de busca foram adaptadas de acordo com a sintaxe e termos de entrada de cada base de dados.

Filtros de sensibilidade foram usados para otimizar a busca para estudos com humanos e para limitar a Ensaios Clínicos Randomizados (Hausner et al., 2012; Scells et al., 2020). Após a primeira seleção, notou-se que haviam poucas pesquisas que abarcavam ECR's. Dessa forma, o autor optou pela inclusão de Ensaios Clínicos Não Randomizados de pesquisa na busca de artigos originais. As estratégias de busca para cada base eletrônica de dados podem ser vistas em detalhes no Apêndice A (A.1, A.2, A.3, A.4, A.5).

Por fim, foram ativados alertas de mensagens em todas as bases de dados - serviços de vigilância de literatura - para gerar notificações de novas publicações que, baseadas nesta estratégia de pesquisa, fossem adicionadas ao banco de dados. Esta técnica possibilita que novas publicações sejam acrescentadas enquanto ocorrer o processo de seleção dos estudos.

<b>Textos e Termos Controlados</b>	
<b>População</b>	
<b>Termo</b>	<b>Tipo de Consulta</b>
Adult*	Adult, Adults - MESH Terms.
Adult*	Adult, Adults - Title and Abstract.
Athlete*	Athlete, Athletes - Title and Abstract.
Athlet*	Humans - MESH Terms.
Humans	Humans - MESH Terms.
Active*	Active, actives - MESH Terms.
Healthy Volunteers	Healthy Volunteers - MESH Terms.
Healthy Volunteers	Healthy Volunteers - Title and Abstract.
<b>Intervenção</b>	
<b>Termo</b>	<b>Tipo de Consulta</b>
Endurance exercise	Endurance exercise - MESH Terms.
Endurance	Endurance - Title and Abstract.
Exercise*	Exercise, exercises - MESH Terms.
Runn*	Running, runner - MESH Terms.
Runn*	Running, runner - Title and Abstract.
Swim*	Swim, swimming, swimmer - MESH Terms.
Swim*	Swim, swimming, swimmer - Title and Abstract.
cyclist*	Cyclist, cyclists - MESH Terms.
Walk*	Walk, walking, walker - Title and Abstract.
<b>Termos - Microbiota</b>	
<b>Termo</b>	<b>Tipo de Consulta</b>
Microbiota	Microbiota - Mesh Terms.
Microbiota*	Microbiota, Microbiotas* - Title and Abstract.
Gut*	Gut, Guts - Title and Abstract.
Gut microbiota	Gut microbiota - MESH Terms.
<b>Tipo de Estudo - Desenho</b>	
<b>Termo</b>	<b>Tipo de Consulta</b>
Randomized Controlled Trials as Type Publication	RCT's - MESH Terms.
Random*	Random, Randomized, Randomised, Randomly, Randomization - Title and Abstract.
Controlled	Controlled - Title and Abstract.
Trial*	Trial, Trials - Title and Abstract.
Animals, Humans	No Animals - MESH Terms.

Tabela 3.2: Lista de Textos e Termos Controlados Selecionados.

Fonte: (Autor, 2020)

### 3.5.3.2 Seleção e Elegibilidade dos Estudos

Dois revisores (LF e EM) verificaram, de maneira independente, os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados. Essa verificação, no primeiro momento, consistiu em selecionar estudos aparentemente selecionáveis através de seus títulos e resumos, apenas, resgatando os estudos que pareceram preencher os critérios de inclusão.

A partir disso, desenvolveu-se uma coletânea de estudos que foram avaliadas pelos revisores. Essa coletânea foi catalogada na ferramenta Rayann, desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute (QCRI)<sup>9</sup>, como uma ferramenta auxiliar para arquivamento, organização e seleção dos estudos primários (Ouzzani et al., 2016).

A Figura 3.2 apresenta a primeira tela da ferramenta Rayann, demonstrando os estudos selecionados para a presente pesquisa, após todos os direcionamentos descritos.

The screenshot displays the Rayann QCRI interface. On the left, there are several sidebar panels: 'Duplicates' (Unresolved: 0, Deleted: 189, Not duplicates: 0, Resolved: 15), 'Inclusion decisions (Clear)' (Undecided: 0, Maybe: 3, Included: 16, Excluded: 1757, Conflict: 0), 'Decision by' (listing Mr. Lucas Freire, Dr. Jorge Coelho, Mr. Elton Matos), 'Minimum collaborator decisions' (At least 1: 1776, At least 2: 1773, At least 3: 0), 'Maximum collaborator decisions' (At most 0: 0, At most 1: 3, At most 2: 1776), 'Search methods (Add new)' (listing various search methods and their counts), and 'Keywords for Include (Add new)' (listing keywords and their counts). The main content area shows a search result for '2020-10-05: O Efeito dos exercícios de endurance na microbiota intestinal: uma revisão sistemática e metanálise'. Below this, there is a table of 13 unique entries (filtered from 1,776 total unique entries). The table has columns for Date, Title, Authors, and Rating. Each entry has a row of colored buttons (Lucas, Elton, Elegível, Acompanhando) indicating the reviewer's status. The first entry is 'The effect of exercise and diet on gut microbial diversity' by Marlicz, W.; Loniewski, I. The second is 'Comparative {Analysis} of {Gut} {Microbiota} {Following} {Changes} in {Training} {' by Hampton-Marcell, Jarrad TL... The third is 'Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men' by Taniguchi, H.; Tanisawa, K; ... The fourth is 'Correlation between gut microbiota and athletics' by DRKS00011108. The fifth is 'The effects of dietary pattern during intensified training on stool microbiota of elite rac...' by Lucas, Elton, Elegível. The sixth is 'The Effect of Probiotics on GI Symptoms' by NCT03959722. The seventh is 'Effect of Exercise Programme on Gut Microbiota, CVD Risk Factors and A...' by NCT03344133. The eighth is 'To study the effect of exercise on the composition of college students' g...' by ChICTR1900223253. The ninth is 'The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endur...' by Kulecka, M.; Fraczek, B.; Ml... The tenth is 'Mutual interactions among exercise, sport supplements and microbiota' by Zeppa, S.D.; Agostini, D.; ... The eleventh is 'Rapid gut microbiome changes in a world-class ultramarathon runner' by Grosicki, G.J.; Durk, R.P.; B... The twelfth is 'Four men in a boat: Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome' by Keohane, D.M.; Woods, T.; ... The thirteenth is 'Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic m...' by Munukka, E.; Ahtaiainen, J.P... At the bottom, there is a 'REVIEW CHAT' button and a 'Lucas' profile icon.

Figura 3.2: Tela inicial - Rayann QCRI

Fonte: (Autor, 2021)

Após a seleção inicial dos estudos, foi realizado um levantamento daqueles estudos que foram incluídos, excluídos ou que ainda deixaram um lastro de dúvidas quanto à sua inclusão ou exclusão. Esses pontuais conflitos foram resolvidos por consenso ou em consulta com o terceiro revisor sênior (JC).

As referências dos estudos incluídos também foram analisadas para identificar estudos com potencial para responder à pergunta da presente pesquisa. O contato com os autores dos artigos originais foi executado através de *e-mails*. Apesar da dificuldade na obtenção

<sup>9</sup>disponível em <https://rayann.qcri.org/welcome>

de respostas de alguns autores, este contato foi proveitoso e pudemos obter dados que não estavam divulgados pelos autores nos artigos originais.

### 3.5.3.3 Extração de Dados

Na medida em que foram lidos os títulos e resumos dos estudos selecionáveis, uma coleção de estudos para realização da leitura integral dos artigos originais foi obtida e, em seguida, catalogada. O objetivo foi verificar se os estudos cumpriam os critérios de inclusão. Esta etapa foi realizada, de forma independente, por dois revidores (LF e EM). Divergências foram resolvidas por reunião de consenso com o revisor sênior (JC). Adotou-se um modelo de formulário padronizado (EPOC, 2017) com o intuito de extrair todas as informações relevantes sobre os estudos clínicos: participantes, metodologia da intervenção, comparadores, resultados e desenho do estudo. Este documento pode ser visto no Apêndice A. Todas as informações dos estudos que foram submetidos à leitura integral e os critérios que levaram a inclusão ou exclusão encontram-se, respectivamente, nos Apêndices B.1 e B.2.

### 3.5.3.4 Avaliação de Qualidade e Risco de Viés

Avaliar a Qualidade e Risco de Viés no contexto de Revisões Sistemáticas é essencial para promover uma pesquisa de excelência, uma vez que os estudos selecionados necessitam de critérios para classificação da condução da pesquisa realizada pelos autores desses estudos.

Nesta dissertação, selecionamos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e Ensaios Clínicos Não Randomizados (NECR). Os ECR's são conceituados como estudos clínicos nos quais os participantes são alocados de maneira aleatória em, no mínimo, dois grupos - Grupo Intervenção e Grupo Controle. Os Ensaios Clínicos Não Randomizados, como podemos antever, são semelhantes aos ECR's, porém, não possuem alocação aleatória em grupos distintos. Os ECR's são considerados pela literatura tipos de estudo padrão ouro (do inglês, *gold standard*) entre todos os métodos de investigação clínica, permitindo produzir estudos com menor probabilidade de erro. Mesmo sendo considerado padrão de excelência no âmbito acadêmico e científico para execução de pesquisas em humanos, esse tipo de estudo pode ser influenciado por vieses (ou, do inglês, *Bias*) (Carvalho et al., 2013).

A tabela para avaliação de risco de viés para os ECR's difere-se da tabela de avaliação de risco de viés dos NECR's. Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos de Ensaios Clínicos Randomizados e Não Randomizados, utilizamos duas tabelas para avaliação do risco de viés desenvolvida pela Colaboração Cochrane. A primeira tabela, que avalia os ECR's, possui os seguintes domínios de análise: i) Viés decorrente do processo de randomização; ii) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; iii) viés devido à falta de dados dos resultados; iv) viés na medição do resultado; v) viés na seleção do relato do resultado. Para o julgamento do risco de viés nesse tipo de Ensaio Clínico, a Cochrane atribui três níveis de classificação possíveis em que devemos atribuir um desses três níveis para cada domínio,

quais sejam: "baixo risco de viés"; "algumas preocupações"; ou "alto risco de viés" (Higgins et al., 2019). Para avaliar o viés em estudos controlados randomizados incluídos nas revisões, a Cochrane recomenda utilizar a ferramenta RoB 2<sup>10</sup> (McGuinness & Higgins, 2021). Trata-se de um aplicativo *web* construído em linguagem R, que possui um conjunto de ferramentas para realizar a síntese de evidências.

Quanto à análise da qualidade metodológica dos estudos de Ensaios Clínicos Não Randomizados, também desenvolvida pela colaboração Cochrane, possui os seguintes domínios para análise: i) viés devido à confusão; ii) viés na seleção dos participantes do estudo; iii) viés na classificação das intervenções; iv) Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; v) viés devido à falta de dados; vi) viés na medição dos resultados; vii) viés na seleção do resultado reportado. Para julgamento de risco de viés dos NECR's incluídos nessa Revisão Sistemática, foi atribuído um dos cinco níveis de classificação para cada domínio: "baixo risco de viés"; "risco moderado de viés"; "Sério risco de viés"; "risco crítico de viés"; "sem informação" (Sterne et al., 2016). Para avaliar o viés em estudos controlados não randomizados incluídos na presente dissertação, a Cochrane recomenda utilizar a ferramenta ROBINS-I<sup>11</sup> (Jüni et al., 2016).

O sumário dos domínios para análise de risco de viés para ECR's e NECR's, assim como os critérios gerais de julgamento de risco de viés recomendados pela colaboração Cochrane estão disponíveis com maiores detalhes nos Anexos B e C.

### 3.6 Variáveis

O Microbioma, conforme relatado no presente estudo, habita vários órgãos e tecidos humanos. No trato gastrointestinal existe a colonização de diversos microrganismos, que realizam uma espécie de simbiose com o hospedeiro humano (Haller, 2018). Os microrganismos são classificados em categorias hierárquicas, denominados níveis taxonômicos. Dessa forma, os níveis taxonômicos identificados em estudos clínicos foram reportados nesta revisão pelo filo e o gênero.

### 3.7 Quantificação e Análise Estatística

Todos os resultados relatados foram organizados em tabelas demonstrando diferenças detalhadas no microbioma intestinal do filo até a espécie entre indivíduos praticantes de exercícios de endurance e grupos de controle. Quando os estudos implementaram intervenções, também notamos diferenças relatadas antes e depois das intervenções. Os resultados de cada estudo foram resumidos como aumento, diminuição ou nenhuma mudança na

<sup>10</sup>RoB 2 - *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* - Versão 2. Disponível em: [www.riskofbias.info](http://www.riskofbias.info)

<sup>11</sup>ROBINS-I - *The Risk of Bias Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) assessment tool* - Versão 1 August 2016. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919.full>



abundância relativa (porcentagem), abundância absoluta (contagens) ou variedade de cada microrganismo. Para garantir uma revisão rigorosa, os dados observacionais sem estatísticas inferenciais não foram incluídos. Para resultados com comparações estatísticas, tanto os achados positivos quanto os negativos foram relatados, considerando fielmente os níveis de significância abordados pelos autores dos estudos originais.

Dos quatro estudos identificados (Taniguchi et al., 2018; Morita et al., 2019; Kern et al., 2020; Zhong et al., 2020), os quatro reportaram alteração da microbiota após a intervenção; entretanto reportaram os dados em um formato que não foi possível realizar a metanálise até a finalização dessa dissertação, com exceção de Zhong et al. (2020), único estudo a reportar os dados com possibilidade de incluir em uma metanálise e, por este motivo, não foi possível realizar tal comparação estatística.

Pelo fato de não ter sido possível avançar com a metanálise, 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 dos estudos selecionados Taniguchi et al. (2018); Morita et al. (2019); Kern et al. (2020); Zhong et al. (2020). Deste modo, adotou-se o mesmo procedimento das setas de Ho et al. (2020).

# 4

## RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados todos os desfechos da pesquisa. Menciona ainda os resultados das buscas nas bases de dados eletrônicas, informações sobre a coleção de dados após a seleção inicial dos estudos originais, as características gerais dos estudos elegíveis, a avaliação de risco de viés e a metanálise dos resultados dos Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs), Ensaio Clínicos Não Randomizados (NECRs).

### 4.1 Artigos Originais Identificados

A busca nas bases de dados resultou em um total de 1965 artigos. A busca inicial foi realizada em 16 de junho de 2020 e foram identificados 233 estudos. A segunda busca, após melhor utilização dos termos chave, iniciou-se em 20 de outubro de 2020. Durante o período de 27 de maio à 08 de julho de 2021, foram recebidos alertas de mensagens, via correio eletrônico, por todas as bases de dados que geraram notificações que, baseadas na estratégia de busca, identificassem novas publicações com os *mesh terms*. Este mecanismo, apesar de demonstrar novas publicações sobre temas semelhantes, não conseguiu inserir novos estudos que se coadunem com a presente dissertação.

A verificação de artigos duplicados foi realizada com o auxílio da ferramenta digital *Rayyan* (Ouzzani et al., 2016), que identificou um total de 179 documentos. Assim, após a leitura do título e resumo de 1786 artigos, foram resgatados 27 estudos para a leitura integral, sendo os demais descartados por não atenderem aos critérios de inclusão. Após a leitura integral, 3 estudos (ERC's) e 1 estudo (NECR's) foram incluídos para a análise quantitativa dos dados. Todo este processo de seleção, em detalhes, está exposto no diagrama de fluxo representado pela Figura 4.1. As características gerais dos estudos incluídos na análise estão disponíveis na tabela 4.1 e 4.2.

Um formulário padronizado foi preenchido com todas os dados relevantes de cada um dos estudos durante a leitura integral. Estas informações podem ser visualizadas detalhadamente

nos apêndices [B.1](#) e [B.2](#), em estudos incluídos e excluídos, respectivamente. Foi estabelecido contato com os autores dos estudos na tentativa de esclarecer dúvidas sobre as variáveis relatadas dos experimentos, as unidades de medida utilizadas, solicitação de acesso aos dados brutos e informações adicionais sobre os grupos estudados.

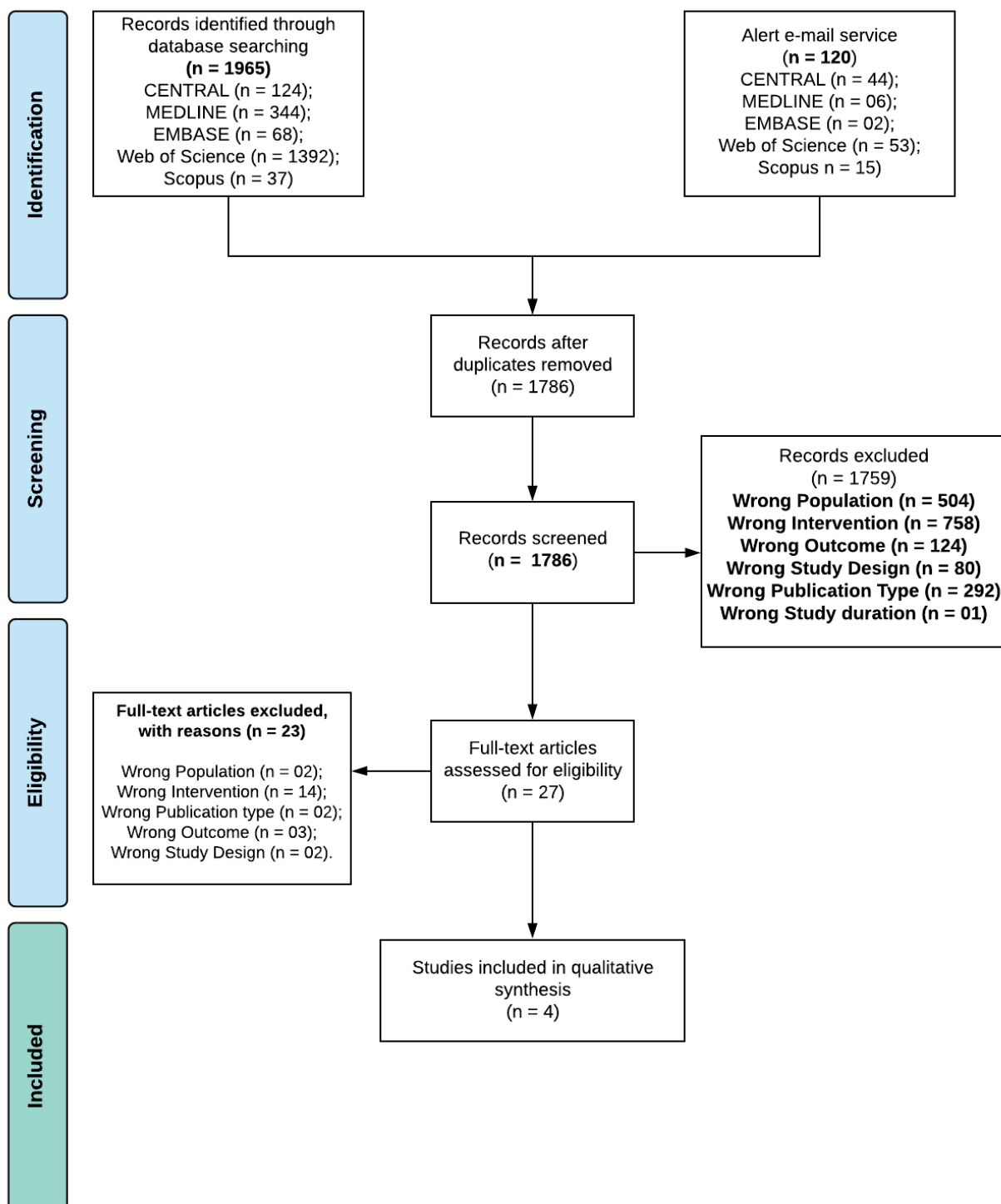


Figura 4.1: Fluxograma do resultados das buscas, seleção e inclusão dos estudos.  
 Fonte: (Autor, 2021)

<b>Autores, Ano</b>	<b>País</b>	<b>Desenho do Estudo</b>	<b>Intervenção- Controle (n)/ IMC<sup>a</sup></b>	<b>Exercícios Realizados/ Intensidade</b>	<b>Duração</b>
(Taniguchi et al., 2018)	Japão	Ensaio Clínico Randomizado; 2 grupos paralelos (n = 32).	Experimental; Controle.	3 sessões de cicloergômetro por semana, com aumento gradativo de intensidade a cada semana.	05 semanas
(Morita et al., 2019)	Japão	Ensaio Clínico Não Randomizado; 2 grupos paralelos (n = 32).	Experiment.(AE); Controle (TM);	TM = 1h por semana; AE = 60 min de caminhada rápida (3 METs)	12 Semanas
(Kern et al., 2020)	Dinamarca	Ensaio Clínico Randomizado; 4 grupos paralelos (n = 88)	BIKE = 19; MOD = 31; VIG = 24; CON = 18.	O estudo envolve três grupos de exercícios: um grupo ativo de deslocamento de bicicleta (BIKE) e dois grupos de atividade física em diferentes intensidades: 50% e 70% do consumo de oxigênio de pico (MOD e VIG), respectivamente, bem como um grupo controle sem exercício (CON).	06 meses
(Zhong et al., 2020)	China	Ensaio Clínico Randomizado; 2 grupos paralelos (n = 14).	Experimental; Controle.	No grupo de exercícios, os sujeitos participaram de exercícios aeróbicos e de resistência combinados quatro vezes por semana. A duração de cada sessão foi de cerca de 60 min.	8 semanas

Tabela 4.1: Sumário de Ensaio Clínico Randomizados e não Randomizados para a análise quantitativa.

<b>Autores, Ano</b>	<b>Diversidade Bacteriana Analisada (Filo e Gênero)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Análise microbiológica</b>	<b>Desfechos Secundários</b>
(Taniguchi et al., 2018)	Clostridium, Oscillibacter	Fecal	16S rRNA	Efeitos do exercício aeróbicos nos perfis metagenômicos funcionais; Pressão arterial.
(Morita et al., 2019)	Bacteroides, Clostridium, prevotella, Lactobacillales, Bifidobacterium.	Fecal	16S rRNA	Dados antropométricos; Ingesta de nutrientes.
(Kern et al., 2020)	Firmicutes, Bacteroidates, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Bifidobacteriales, Adlercreutzia, Bacteroides, Prevotella, Ruminococcus, Clostridium, Oscillibacter, Bilophila, Sutterella, Akkermansia.	Fecal	16S rRNA	Composição Corporal; Aptidão Cardiorrespiratória.
(Zhong et al., 2020)	Firmicutes, Bacteroidates, Actinobacteria, Fusobateria, Bifidobacteriales, Adlercreutzia, Actinobacteria, Bifidobacteriaceae, Bacteroides, Clostridium, Acidaminococcaceae, Phascolarcbacterium, Mitsuokella, Betaproteobacteria, Burkholderiales, Bacteroidaceae.	Fecal	16S rRNA	Índice de Massa Corporal; Alterações Metabólicas; Alterações Endócrinas.

Tabela 4.2: Tipo de Análise e Resultados dos Estudos.

## 4.2 Variáveis Estudadas

Por convenção, as bactérias são classificadas em grupos taxonômicos: reino, filo, classe, ordem, família, gênero e espécie (Rinninella et al., 2019). Os níveis taxonômicos identificados e reportados nos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR's) e Ensaios Clínicos Não Randomizados (NERC's) nesta revisão sistemática são o filo e o gênero.

### 4.2.1 Filo

A variação do filo foi reportada em 3 estudos. Em todos os estudos notamos algum tipo de alteração nos compostos avaliados, apesar de Kern et al. (2020) ter relatado diferença significativa apenas no filo Proteobacteria. Zhong et al. (2020) e Morita et al. (2019) relataram diferenças significativas na diversidade bacteriana em outros filios.

Dessa forma, Zhong et al. (2020) demonstrou uma diminuição significativa no filo Firmicutes em comparação ao grupo controle. O mesmo fato ocorreu em Morita et al. (2019), que além de demonstrar diminuição significativa deste filo, relatou também um aumento considerável em um dos grupos controle.

Quando observamos o filo Bacteroidetes, há aumento deste no grupo controle nos experimentos de Zhong et al. (2020), enquanto no estudo de Morita et al. (2019) houve aumento de Bacteroidetes no grupo intervenção.

Nos filios Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia, os achados de Zhong et al. (2020) demonstram uma diminuição significativa no grupo controle, enquanto nos demais estudos não ocorreu tal alteração. Por fim, o filo Fusobacteria contém aumento significativo apenas no grupo controle do estudo de Zhong et al. (2020), enquanto nos demais filios (Planctomycetes, Spirochaetes, Chlamydiae e Chloroflexi) citados apenas na pesquisa de Clarke et al. (2014) (que não entrou na avaliação qualitativa, mas merece destaque), todos obtiveram aumento significativo no grupo controle, o que provavelmente demonstra a influência dos exercícios aeróbicos nesta população pesquisada. Para este nível taxonômico, as mudanças que ocorreram de acordo com os estudos estão apresentadas na Tabela 4.3.

Filo	Morita, 2019		Kern, 2020		Zhong, 2020	
	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.
Firmicutes	↓	⇒	⇒	⇒	↓	⇒
Bacteroidetes	↑	⇒	⇒	⇒	⇒	↑
Actinobacteria	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	↓
Proteobacteria			↑	⇒		
Verrucomicrobia			⇒	⇒		
Fusobacteria					⇒	↑

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.

Tabela 4.3: Resultado da diversidade microbiana por filo.

#### 4.2.2 Gênero

Quatro estudos relataram a alteração dos gêneros de bactérias após a intervenção. [Zhong et al. \(2020\)](#) demonstrou diminuição no grupo controle de *Bifidobacteriales* após a intervenção de exercícios aeróbicos no grupo experimental. Os mesmos autores verificaram aumento do gênero *Adlercreutzia* no grupo intervenção e, além disso, mostraram aumentos tanto no grupo experimental quanto no grupo controle para o gênero *Actinobacteria* e aumento no grupo experimental para o gênero *Bifidobacteriaceae*.

Dos três estudos que demonstraram variação do gênero *Bacteroides*, dois apresentaram aumento significativo deste gênero no grupo experimental ([Zhong et al., 2020](#); [Morita et al., 2019](#)).

[Kern et al. \(2020\)](#) não identificou variação de *Ruminococcus* após a intervenção de 3 e 6 meses de exercícios aeróbicos, apesar de haver certa diminuição nos grupos experimentais. Os resultados de [Morita et al. \(2019\)](#) e ([Taniguchi et al., 2018](#)) demonstram diminuição no gênero *Clostridium* após a intervenção por exercícios aeróbicos, enquanto no grupo controle esse gênero permaneceu inalterado. Da mesma forma, o gênero *Oscillibacter* sofreu um aumento nos mesmos estudos [Taniguchi et al. \(2018\)](#) também no grupo intervenção. Apenas um estudo relata o gênero *Acidaminococcaceae* [Zhong et al. \(2020\)](#), sendo interessante notar que esse aumento se deu também no grupo intervenção do autor em comento. Quanto aos gêneros *Phascolarcbacterium* e *Mitsuokella*, verificado apenas no estudo de ([Zhong et al., 2020](#)), percebe-se aumento significativo no grupo experimental em comparação ao grupo controle.

Interessante notar que o estudo de ([Zhong et al., 2020](#)) foi o único a analisar os gêneros



*Betaproteobacteria*, *Burkholderiales* e *Bacteroidaceae*. Apesar disso, pode-se observar que, nos dois primeiros gêneros, houve aumento significativo no grupo intervenção, enquanto no gênero *Bacteroidaceae* o aumento ocorreu no grupo controle.

Por fim, um estudo verificou o gênero *Akkermansia* Kern et al. (2020) e demonstrou variações microbianas nos grupos experimentais em relação ao grupo controle, porém sem diferença entre os dois grupos.

Os estudos que reportaram a variação dos gêneros podem ser visualizados (classificados por filo) em detalhes na Tabela 4.4.

Gênero	Taniguchi, 2018		Morita, 2019		Kern, 2020		Zhong, 2020	
	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.	Int.	Cont.
Actinobacteria								
Bifidobacteriales			⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	↓
Adlercreutzia					⇒	⇒	↑	⇒
Actinobacteria							↑	↑
Bifidobacteriaceae			⇒	⇒			↑	⇒
Bacteroidetes								
Bacteroides			↑	⇒	⇒	⇒	↑	⇒
Prevotella			⇒	⇒	⇒	⇒		
Firmicutes								
Ruminococcus	⇒	⇒						
Clostridium	↓ ↓	⇒	↓	⇒	⇒	⇒		
Oscillibacter	↑	⇒			⇒	⇒		
Acidaminococcaceae							↑	⇒
Lactobacillus					⇒	⇒		
Phascolarcbacterium							↑	⇒
Mitsuokella							↑	⇒
Proteobacterias								
Bilophila					⇒	⇒		
Suterella					⇒	⇒		
Betaproteobacteria							↑	⇒
Burkholderiales							↑	↓
Bacteroidaceae							⇒	↑
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.

Tabela 4.4: Resultado da diversidade microbiana por gênero.

## 4.3 Qualidade metodológica dos estudos

### 4.3.1 Ensaios Clínicos Randomizados

A análise da qualidade metodológica dos estudos originais de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR's) demonstra que dos 3 estudos incluídos para análise qualitativa e quantitativa, 1 estudo foi classificado como "alto risco de viés", 1 estudo foi classificado como "baixo risco de viés", e 1 foi classificados como "algumas preocupações". Vale destacar que o estudo classificado com "algumas preocupações" e que analisou a variação da microbiota intestinal, não reportou os dados em sua totalidade e não informou detalhes sobre o processo de randomização ou como a análise dos dados foi realizada. Além disso, o estudo classificado com "alto risco de viés", além de não informar detalhes sobre o processo de randomização, falhou ao demonstrar de que maneira foram reportados os resultados, principalmente nos dados para realização da metanálise. A avaliação dos estudos podem ser visualizada na Figura 4.5. Os critérios estabelecidos do risco de viés para cada estudo, bem como o sumário dos domínios de risco de viés, podem ser verificados, respectivamente, nas Figuras 4.6 e 4.7.

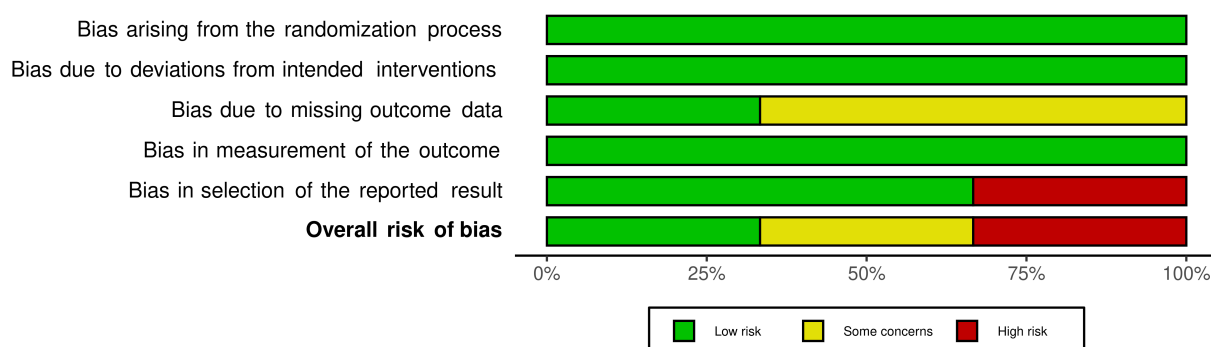


Figura 4.2: Sumário da qualidade metodológica dos estudos para o risco de viés - ECR's.

Fonte: (Autor, 2021)

Using tool template: ROB2

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Kern 2019	Low	Low	Some concerns	Low	High	High
Zhong 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Taniguchi 2018	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns

Legenda:

- D1** - Bias arising from the randomization process;
- D2** - Bias due to deviations from intended interventions;
- D3** - Bias due to missing outcome data;
- D4** - Bias in measurement of the outcome; and
- D5** - Bias in selection of the reported result.

Figura 4.3: Sumário dos critérios avaliados para a qualidade metodológica dos estudos - ECR's.

Fonte: (Autor, 2021)

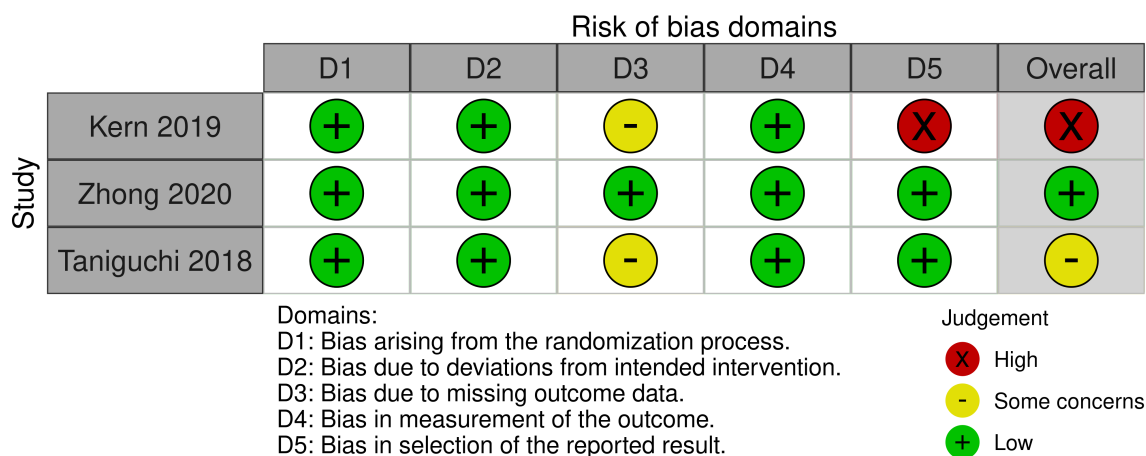


Figura 4.4: Sumário da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os domínios para avaliação de risco de viés - ECR's.

Fonte: (Autor, 2021)

### 4.3.2 Ensaios Clínicos Não Randomizados

A análise da qualidade metodológica dos estudos originais de Ensaios Clínicos Não Randomizados (NECR) demonstra apenas 1 estudo incluído para esse tipo de análise. Esse estudo foi classificado como "risco moderado de viés", uma vez que o estudo em comento não forneceu dados suficientes para realização da metanálise; outrossim, seria impossível (Caso os autores

houvessem relatado os dados na totalidade) realizar alguma análise estatística, uma vez que não seria viável comparar este estudo com os estudos de ECR. A avaliação do estudo pode ser visualizada na Figura 4.5. Os critérios estabelecidos do risco de viés para este estudo, bem como o sumário dos domínios de risco de viés, podem ser verificados, respectivamente, nas Figuras 4.6 e 4.7.

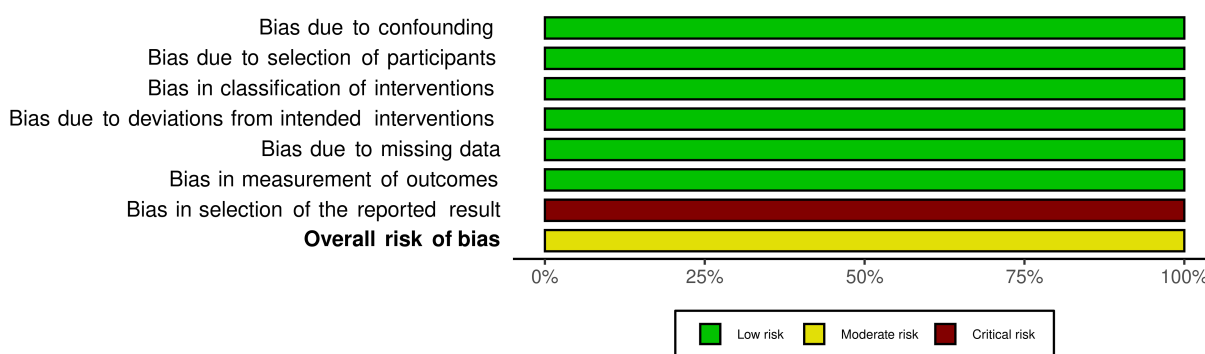


Figura 4.5: Sumário da qualidade metodológica dos estudos para o risco de viés - NECR's.  
 Fonte: (Autor, 2021)

Using tool template: ROBINS-I

Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Morita (2019)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Critical	Moderate

Legenda:

- D1** - Bias due to confounding;
- D2** - Bias in selection of participants into the study;
- D3** - Bias in classification of interventions;
- D4** - Bias due to deviations from intended interventions;
- D5** - Bias due to missing data;
- D6** - Bias in measurement of outcomes; and
- D7** - Bias in selection of the reported result.

Figura 4.6: Sumário dos critérios avaliados para a qualidade metodológica dos estudos - NECR's.

Fonte: (Autor, 2021)

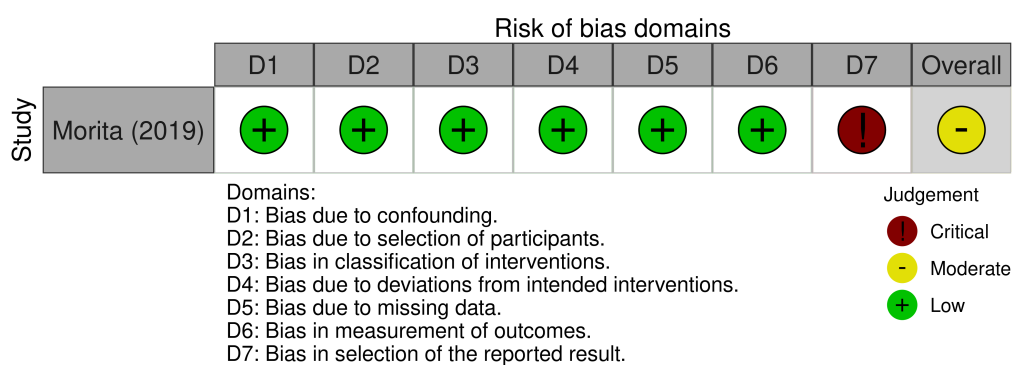


Figura 4.7: Sumário da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os domínios para avaliação de risco de viés - NECR's.

Fonte: (Autor, 2021)

# 5

## DISCUSSÃO

### 5.1 Pergunta de Pesquisa

Esta Revisão Sistemática descreveu e avaliou 4 estudos primários (ECR's e NECR's) que introduziram exercícios aeróbicos em humanos com o intuito de verificar a modulação da microbiota intestinal de pessoas saudáveis, mas na maioria das vezes não praticantes deste tipo de atividade. Especificamente, foram considerados o filo e o gênero como indicadores para analisar a diversidade microbiana.

A inatividade física é um problema de saúde em todo o mundo, porquanto pessoas que não realizam tais atividades tendem a exacerbar gastos financeiros pelos governos aos quais se encontram [Manson et al. \(2004\)](#), uma vez que tendem a adquirir doenças como consequência dessa inatividade, como sedentarismo [Martínez-González et al. \(1999\)](#), risco de câncer no colo retal [Le Marchand et al. \(1997\)](#) diabetes tipo 2 [Hu \(2003\)](#) e doenças cardiovasculares [Richardson et al. \(2004\)](#), entre outras. Fatores ambientais, a constituição genética, o estresse, dentre outros fatores, são implicados como fatores para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, causando severas mudanças na microbiota intestinal. Tais bactérias desenvolvem funções em processos de vital importância para os humanos, como digestão, síntese de vitamina, metabolismo e, até mesmo, aumento da resistência imunológica [Turnbaugh et al. \(2006\)](#); [Baothman et al. \(2016\)](#). Os efeitos dos exercícios aeróbicos na composição microbiana intestinal e seu papel em mecanismos de melhoria dessa população de microrganismos responsáveis pela melhoria da síntese de vitaminas, digestão e metabolismo, apresentam-se como uma nova vertente na pesquisa científica ([Clarke et al., 2014](#)).

Conforme demonstramos, a microbiota intestinal mantém uma relação simbiótica com a mucosa intestinal e confere funções metabólicas, imunológicas e de proteção intestinal substanciais ao indivíduo saudável ([Jandhyala et al., 2015](#)). A função de metabolismo da microbiota intestinal colabora com a absorção e síntese de vários nutrientes, como por exemplo a síntese de Vitamina B<sub>12</sub>, de carboidratos (propiciando maior nível de energia ao

hospedeiro), além de um impacto positivo no metabolismo de lipídios, suprimindo a inibição da atividade da lipase lipoproteica nos adipócitos (Jandhyala et al., 2015). Além da função metabólica, podemos citar também a função de proteção da microbiota, na medida em que alguns microrganismos fornecem proteção contra patógenos, ajudando nos processos digestivos e que contribuem para as vias metabólicas, moldando o sistema imunológico gastrointestinal (Haller, 2018).

Outros fatores que influenciam na formação da microbiota intestinal saudável são a idade, a dieta e o uso de antibióticos (Jandhyala et al., 2015). Além disso, estudos mais recentes tentam demonstrar a influência dos exercícios físicos no benefício da colonização microbiana, principalmente no trato gastrointestinal e que sejam benéficas para a saúde.

Apesar de não ter sido elegível dentre os estudos selecionados por se tratar de um estudo observacional, mas pelo fato de ser um estudo percussor dessa linha de pesquisa, Clarke et al. (2014) demonstraram que a diversidade microbiana pode se tornar um novo marcador ou indicador de saúde, uma vez que até aquele momento, a relação entre microbiota e exercício (inclusive os impactos da dieta na microbiota) ainda não haviam sido explorados. Em consequência disso, a diminuição dessa diversidade pode acarretar em um aumento de doenças gastrointestinais, diarreia e obesidade associada a doenças inflamatórias. Clarke et al. (2014) avaliaram a microbiota de Jogadores profissionais de Rúgbi de elite e compararam essa microbiota com um grupo controle dividido em diferentes Índices de Massa Corporal (IMC's) = (Grupo controle 1:  $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$  e grupo controle 2:  $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$ ).

Nesse estudo, a diversidade da microbiota intestinal dos atletas foi significativamente maior do que os dois grupos de controle pareados para tamanho físico, idade e sexo. As proporções de vários táxons microbianos intestinais também foram alteradas em atletas em relação aos controles. No entanto, poucas diferenças foram observadas entre as duas coortes de controle. Digno de nota, os atletas e o grupo de IMC baixo apresentaram proporções significativamente maiores dos níveis do gênero *Akkermansia* do que o grupo de IMC alto. *Akkermansia muciniphilla* foi identificada como uma bactéria degradadora de mucina que reside na camada de muco e foi demonstrado que sua abundância se correlaciona inversamente com obesidade e distúrbios metabólicos associados em camundongos e humanos (Karlsson et al., 2012; Everard et al., 2013). Apesar de atletas de Rúgbi exercitarem-se entre as diversas valências físicas (força e exercícios de alta intensidade, por exemplo), é interessante notar que existe um componente aeróbico no treinamento desses atletas de elite, uma vez que são várias as ocasiões de corrida dentro do jogo e, nos treinamentos, faz-se necessário um excelente condicionamento físico para a prática desse desporto em alto nível.

Tomados em conjunto, os resultados do estudo de Clarke et al. (2014) sugerem que a relação entre exercício, dieta e a microbiota intestinal justifica uma investigação mais aprofundada, sendo essa a principal limitação da pesquisa relatada pelos autores. Outra limitação que podemos observar é que, talvez, a dieta *per si* poderia influenciar positivamente nos aumentos de bactérias benéficas para a saúde, fazendo com que a influência de exercícios

físicos ficassem em segundo plano. Porém, esse tema deveria ser objeto de novos estudos.

Taniguchi et al. (2018) realizaram um estudo de intervenção de exercício de 5 semanas para elucidar o efeito do exercício de endurance na composição e diversidade da microbiota em homens idosos. Enquanto o programa de exercícios de 5 semanas não mudou a diversidade- $\alpha$ , as mudanças na diversidade- $\alpha$  durante as intervenções foram negativamente associadas às mudanças na pressão arterial. Além disso, os exercícios aumentaram a abundância relativa de *Oscillospira* e diminuíram a abundância de *C. difficile*, o que também foi associado a melhorias nas variáveis cardiometabólicas. Esses resultados sugerem que o exercício de endurance de curto prazo tem efeitos menores na diversidade e composição da microbiota intestinal em idosos. Embora os efeitos independentes do exercício devam ser discutidos, as mudanças na microbiota intestinal durante as intervenções foram associadas a riscos cardiometabólicos. Além disso, os perfis metagenômicos funcionais revelam algumas modulações funcionais da microbiota intestinal durante os períodos de exercício, fornecendo uma visão preliminar sobre o papel do exercício nas funções metabólicas intestinais.

Contrariamente, os achados de Taniguchi et al. (2018) em relação à diversidade- $\beta$  revelaram que as comunidades microbianas intestinais eram quase idênticas entre as amostras fecais pré e pós-exercício. Isso sugere que o exercício de resistência não desempenha um grande papel na variação geral da microbiota intestinal em comparação com outros fatores, como a genética do hospedeiro e os padrões e ambientes alimentares de longo prazo.

Embora o pico de  $VO_2$  basal tenha sido positivamente correlacionado com índices de diversidade- $\alpha$ , o que foi consistente com os resultados de um estudo anterior e excluído desta Revisão Sistemática (Estaki et al., 2016), Taniguchi et al. (2018) não detectaram um aumento na diversidade- $\alpha$  durante a intervenção de exercício, o que deixa margem para futuros estudos que comparem níveis de  $VO_2$  Máximo ou basal com índices de diversidade- $\alpha$  ou com diversidade de microbiota intestinal. Embora os índices de diversidade- $\alpha$  não tenham sido afetados pelo exercício, aumentos nos índices de diversidade alfa foram significativamente associados a diminuições na Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), particularmente durante os períodos de exercício. Apesar de os autores não terem encontrado associação significativa entre os níveis basais de pressão arterial e quaisquer índices de diversidade- $\alpha$ , seus resultados sugerem que a diversidade da microbiota está associada a variações intra-individuais na pressão arterial, uma vez que o exercício aeróbico regular é eficaz para o tratamento e prevenção da hipertensão (Bouchard et al., 2012).

Os achados de Taniguchi et al. (2018) em relação à microbiota intestinal demonstram um aumento na abundância relativa de *Oscillospira* durante os períodos de 5 semanas de intervenção. Essa bactéria está positivamente associada a um baixo percentual de gordura, ou seja, se apresenta em maiores níveis quando indivíduos possuem pouca massa de gordura (Tims et al., 2013; Goodrich et al., 2014); além disso, sua presença diminui em pacientes com Doença de Crhn (Walters et al., 2014) e esteatose hepática (Zhu et al., 2013). Aparentemente, o Gênero *Oscillospira* acarreta um papel benéfico na saúde do hospedeiro. Revelou ainda



que as mudanças na abundância de *Oscillospira* foram significativamente correlacionadas com o aumento dos níveis de colesterol HDL, sugerindo, dessa forma, que o aumento da *Oscillospira* durante os períodos de exercício pode estar associado à saúde cardiometabólica do hospedeiro. Como o *Oscillospira* tem resistido ao cultivo, o que é impossível de ser usado com probióticos, é interessante e necessário um estudo mais aprofundado para investigar os efeitos dos prebióticos e / ou transplante microbiano fecal sobre o *Oscillospira* e, assim, determinar se a doença cardiometabólica é prevenida. Embora a análise de correlação também tenha mostrado que as mudanças no gênero *Oscillospira* foram significativamente correlacionadas com o percentual de gordura corporal durante a intervenção, associações significativas não foram observadas durante os períodos de exercício. Se a abundância relativa de *Oscillospira* afeta a composição corporal, deve ser objeto de avaliação no futuro.

Taniguchi et al. (2018) também avaliaram as respostas do exercício de endurance no gênero *Clostridium Difficile*, sendo esta bactéria uma das principais causadoras de diarreia infecciosa pelo fato de haver produção de toxinas no intestino do hospedeiro (Kelly & LaMont, 2008; Rupnik et al., 2009). Até o momento, não se sabe se o status da influência do exercício na composição de *C. difficile*. Nesse estudo, 5 semanas de exercícios de resistência reduziram significativamente a abundância relativa de *C. difficile* em idosos. O resultado sugere que o exercício de resistência é benéfico para reduzir a produção de toxinas por *C. difficile* no intestino. Além disso, os autores relatam que a análise de correlação mostrou que as mudanças na abundância de *C. difficile* foram associadas a aumentos no VO<sub>2</sub> pico. No entanto, não houve correlações entre as variáveis durante os períodos de exercício, sugerindo que mais estudos são necessários para examinar se uma menor abundância de *C. difficile* está associada a mudanças nessas variáveis. Mudanças na PAS e área de gordura visceral também foram correlacionadas com as mudanças em *C. difficile*. Embora não se saiba se a correlação foi associada com alterações induzidas por exercício, foi relatado que a obesidade é um fator de risco para infecção por *C. difficile* (Schubert et al., 2014; Leung et al., 2013). Portanto, é plenamente plausível que a correlação significativa entre *C. difficile* e área de gordura visceral sugira que a obesidade central é um fator de risco para infecção por *C. difficile*.

Por fim, os achados de Taniguchi et al. (2018) também revelam que as mudanças em vários metagenomas funcionais foram diferentes entre os períodos de exercício e controle. Curiosamente, os pesquisadores relatam que as funções metagenômicas previstas e que estão associadas ao "Processamento de Informação Genética" (por exemplo, reparo de excisão de base, reparo de DNA e proteínas de recombinação, proteínas de replicação de DNA, exportação de proteína, ribossomo e fatores de translação) e "Metabolismo de Nucleotídeo" (metabolismo de purinas e metabolismo de pirimidina) foram enriquecidos durante o período de exercícios, sugerindo que os exercícios aeróbicos aumentam a renovação do DNA bacteriano e a síntese proteica, que podem ser adaptações às mudanças ambientais do intestino induzidas pelo próprio exercício. Destarte, os achados sugerem que as alterações proporcionadas pelo exercício aeróbico nas funções metagenômicas são opostas à função da

microbiota obesa e inflamatória. Mais estudos são necessários para examinar se as alterações metagenômicas induzidas por exercício têm papéis benéficos para fatores de risco cardiometabólicos e inflamatórios. Outras limitações ao estudo de [Taniguchi et al. \(2018\)](#) são a inclusão de indivíduos idosos apenas do sexo masculino, sendo necessário determinar os efeitos do exercício sobre a microbiota intestinal em populações maiores tanto em homens quanto em mulheres; o não controle da dieta na intervenção, embora os autores tenham destacado que as mudanças durante a intervenção não pareçam influenciar os resultados desta pesquisa; finalmente, o período de intervenção curto (5 semanas) também é um fator limitante e, por isso, pesquisas que investiguem as mudanças potenciais na microbiota intestinal através de exercícios aeróbicos regulares em longo prazo devem ser estimuladas.

Para resumir, o estudo de [Taniguchi et al. \(2018\)](#) revela que os exercícios de resistência de curto prazo não influenciam de forma apreciável a diversidade e a composição da microbiota intestinal, enquanto pequenas alterações na microbiota intestinal estão associadas a fatores de risco cardiometabólicos. Além disso, nossa análise preliminar sugere algumas mudanças na função metagenômica durante os períodos de exercício. As descobertas deste estudo fornecem percepções funcionais realistas e relativamente novas sobre o microbioma intestinal, além de destacar a microbiota intestinal como um mediador dos benefícios cardiometabólicos. Mais estudos em larga escala e de longo prazo são necessários para elucidar a relação entre o exercício e a microbiota intestinal, e para revelar os papéis do benefício do microbioma intestinal na prevenção de doenças cardiometabólicas.

No estudo de [Morita et al. \(2019\)](#), os autores investigaram se a intervenção com exercícios modifica a composição da microbiota em idosas saudáveis. Os principais resultados foram que um programa de exercícios aeróbicos de 12 semanas (caminhada rápida diária) aumentou a abundância relativa de *Bacteroides* intestinais, enquanto melhora a aptidão cardiorrespiratória sem quaisquer alterações na ingestão de nutrientes. Além disso, o aumento da abundância relativa de *Bacteroides* intestinais foi especialmente acentuado em indivíduos que aumentaram o tempo gasto em caminhada rápida em mais de 20 minutos. Os autores também descobriram que o exercício aeróbico melhorou o padrão de defecação independentemente de  $\Delta\%$  *Bacteroides*. Enquanto isso, os idosos que realizaram o treinamento muscular de tronco (CORE<sup>1</sup>) não apresentaram  $\Delta\%$  *Bacteroides* significativo nem alterações no padrão de defecação.

De acordo com [Morita et al. \(2019\)](#), o treinamento físico aeróbico de 12 semanas aumentou a abundância relativa de *Bacteroides* intestinais, em paralelo com uma melhoria na aptidão cardiorrespiratória. Esses achados corroboram com o estudo transversal elaborado por [Yang et al. \(2017\)](#), que mostrou que uma maior aptidão cardiorrespiratória está associada a uma maior população dessa bactéria na microbiota intestinal de mulheres na pré-menopausa,

---

<sup>1</sup>Core é o nome dado para o conjunto de músculos que fazem parte do complexo "lombar-pelve-abdominal-períneo-quadril", composto por 29 pares de músculos que englobam e sustentam o tronco e estabilizam a coluna.

o que corrobora com os achados de [Morita et al. \(2019\)](#). Além disso, foi demonstrado que aumentos na abundância relativa desse gênero de bactéria no intestino grosso foram maiores nos indivíduos que melhoraram o tempo diário gasto em caminhada a uma intensidade de  $\geq 3$  METs<sup>2</sup> por mais de 20 minutos. Em contraste, o treinamento muscular de tronco (CORE) não alterou a composição da microbiota intestinal em indivíduos do grupo controle, embora tenha melhorado a aptidão cardiorrespiratória.

Existem alguns mecanismos possíveis pelos quais o exercício aeróbico pode aumentar os Bacteroides intestinais. Mudanças no tempo de trânsito do cólon resultam em mudanças no pH dentro do lúmen do cólon que podem ser fundamentais para afetar a composição da microbiota intestinal ([Morita et al., 2019](#)). O tempo de trânsito no cólon prolongado é conhecido por limitar a diversidade da microbiota intestinal ([Tottey et al., 2017](#)), e isso coincide com um maior aumento no pH durante o trânsito do cólon proximal para o distal ([Abbas et al., 2014](#)). Exercícios aeróbicos, como corrida e ciclismo em intensidade moderada, diminuem o tempo de trânsito intestinal em pessoas saudáveis ([Oettle, 1991](#)), bem como em pacientes de meia-idade com constipação crônica ([De Schryver et al., 2005](#)), provavelmente por meio de aumentos no fluxo sanguíneo visceral, aumento da liberação de hormônios gastrointestinais, estimulação mecânica e fortalecimento dos músculos abdominais ([De Schryver et al., 2005](#)). Além disso, o exercício aeróbico aumenta as concentrações fecais de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) ([Matsumoto et al., 2008](#)), o que reduz ligeiramente o pH colônico luminal ([Walker et al., 2005](#)). As espécies de Bacteroides preferem condições moderadamente ácidas (pH 6,7) para sua sobrevivência no lúmen do cólon, enquanto crescem fracamente em pH 5,5 ([Duncan et al., 2009](#)). Isso pode explicar porque o exercício aeróbico aumenta os Bacteroides intestinais, embora seja necessária uma análise mais detalhada dos fatores subjacentes.

[Morita et al. \(2019\)](#) relatam ainda que as espécies de Bacteroides são bactérias oportunistas: se afetam positiva ou negativamente a saúde do hospedeiro depende das características de seu ambiente intestinal. Bacteroides desempenham um papel na proteção contra doenças inflamatórias intestinais ([Mazmanian et al., 2008](#); [Shukla et al., 2015](#)). Além disso, é amplamente aceito que *Bifidobacteria* e *Lactobacillales* contribuem para a saúde intestinal, prevenindo diarreia e várias condições infecciosas, alérgicas e inflamatórias ([Vlasova et al., 2016](#)). A abundância relativa dessas bactérias é diminuída em pessoas idosas ([Woodmansey et al., 2004](#)), o que pode resultar, pelo menos em parte, em disfunção da barreira intestinal na população ([Lahtinen et al., 2009](#)). Além de alguns fatores, como probióticos e fibra alimentar ([Lahtinen et al., 2009](#); [Bressa et al., 2017](#)), o exercício vigoroso também tem o potencial de aumentar essas bactérias com base em estudos com roedores ([Queipo-Ortuño et al., 2013](#)). No entanto, no presente estudo, a abundância relativa de *Bifidobacterium*, a única *Bifidobacteria*, assim como *Lactobacillales* permaneceram inalterados em ambos os grupos. Isso pode

---

<sup>2</sup>do inglês metabolic equivalent intensity level, ou múltiplos de equivalentes metabólicos, é uma medida que estima o gasto energético com atividade física. Ela avalia a quantidade de oxigênio consumida por uma pessoa em repouso, peso corporal e intensidade de diferentes tipos de exercício físico.

ser porque a quantidade (tempo e intensidade) de caminhada rápida não foi suficiente para aumentar essas bactérias. Explorar uma prescrição de exercícios que pode aumentar essas bactérias beneficiará a saúde intestinal em pessoas idosas.

Algumas limitações no estudo de [Morita et al. \(2019\)](#), porém, devem ser observadas. Em primeiro lugar, o desenho de estudo não randomizado com um tamanho de amostra de indivíduos relativamente pequeno pode ter sido insuficiente para detectar diferenças na eficácia entre os dois programas de exercícios. Em segundo lugar, os autores confirmaram que os participantes não tinham hábitos de exercícios substanciais antes da intervenção com exercícios. No entanto, o gasto energético induzido pelo exercício na linha de base foi maior no AE (grupo intervenção) do que no grupo TM (grupo controle). A razão para isso pode ter sido que os indivíduos que optaram pelo treinamento AE estavam mais cientes dos benefícios da caminhada para a saúde, o que pode ter resultado em um efeito superior da caminhada rápida para o treinamento muscular do tronco no aumento dos *Bacteroides* intestinais. Finalmente, os autores classificaram a microbiota intestinal fecal em apenas 10 grupos principais, que estavam presentes nas amostras fecais de todos os indivíduos. Portanto, era impossível avaliar os efeitos da intervenção do exercício sobre a diversidade da microbiota intestinal. Uma maior diversidade da microbiota intestinal é geralmente considerada como proporcionando vários benefícios à saúde. Seria possível detectar um aumento na diversidade da microbiota intestinal após a intervenção do exercício se o esquema de classificação microbiótica adotado incluísse várias centenas de subdivisões, o que não foi o caso.

No Ensaio Clínico Randomizado realizado por [Kern et al. \(2020\)](#), os autores dividiram a amostra em 4 grupos: O estudo envolve três grupos de exercícios com um grupo ativo de deslocamento de bicicleta (BIKE) e dois grupos AFTL com diferenças na intensidade do exercício; 50% e 70% do consumo de oxigênio de pico ( $VO_{2pico}$ , MOD e VIG), respectivamente, bem como um grupo de controle sem exercício (CON). Os resultados sugerem que a intervenção de exercício estruturado em humanos previamente inativos fisicamente pode induzir mudanças sutis na estrutura da comunidade da microbiota intestinal, com diminuição da heterogeneidade após exercícios de intensidade vigorosa. Além disso, o Grupo Controle, isto é, a realização de hábitos de vida diária sem exercícios, pode induzir pequenas alterações na diversidade alfa e uma regulação positiva do potencial metabólico da microbiota intestinal. As mudanças no potencial metabólico foram mais consistentes dentro do grupo de exercícios de intensidade moderada após 3 meses dentro do grupo de exercícios de intensidade moderada após 3 meses de intervenção e coincidiram com uma mudança para uma dieta mais rica em carboidratos. Por fim, a aptidão cardiorrespiratória e a massa gorda não foram associadas à diversidade alfa.

Coletivamente, a falta de um grupo de controle sem exercício nos três testes anteriores de exercícios em humanos torna a interpretação dos resultados difícil, o que, em combinação com os tamanhos de amostra relativamente pequenos e diferenças de design, podem explicar algumas das discrepâncias nos resultados entre os testes. Curiosamente, [Kern et al.](#)

(2020) observaram uma diminuição na dissimilaridade dentro do grupo após exercícios de intensidade vigorosa, o que poderia hipoteticamente ser devido à arregimentação da vida cotidiana dos participantes provocada pela intervenção, fazendo com que eles se tornassem mais semelhantes, mas um efeito semelhante não foi observado no grupo de exercício de intensidade moderada, e o efeito desapareceu com o tempo. Além disso, os autores não encontraram associações entre diversidade alfa e massa gorda e aptidão cardiorrespiratória, respectivamente, indicando que os efeitos do exercício para esses resultados não são dependentes de mudanças na diversidade alfa.

Os achados de Kern et al. (2020) indicam também que a maioria das mudanças funcionais ocorreram na degradação de aminoácidos, degradação de carboidratos e metabolismo central; porém, isso não pôde ser explorado mais a fundo pelos autores por conta de uma alta taxa de detecção falsa, necessitando de maiores investigações no futuro.

Do ponto de vista nas mudanças observadas na microbiota intestinal, Kern et al. (2020) relatam que as poucas alterações significativas ocorreram no grupo BIKE, especialmente quando comparadas as intensidades dos exercício com o grupo MOD. Uma possível explicação para os resultados divergentes reside nos efeitos sobre a dieta das intervenções do grupo controle comparadas, especialmente ao grupo MOD. Mais uma vez fica evidente que a dieta é um fator conhecido de mudanças na microbiota intestinal e esta, por si só, pode explicar parte das diferenças entre os grupos estudados na pesquisa de Kern et al. (2020).

Por fim, os autores relatam as limitações no estudo. Por exemplo: por ser o primeiro ensaio clínico randomizado que investiga os efeitos do exercício habitual no microbioma intestinal, humano, os cálculos do tamanho da amostra não foram possíveis para os resultados relacionados ao microbioma. Os resultados de Kern et al. (2020) indicam que mais participantes são necessários ao avaliar as mudanças induzidas pelo exercício no microbioma intestinal humano.

O último estudo elegível para essa revisão sistemática foi o de Zhong et al. (2020). Os autores realizaram um ensaio clínico randomizado com exercícios físicos durante 8 semana, com o programa de exercícios físicos consistindo em exercícios aeróbico (endurance) e exercícios resistidos. Os resultados desse ECR sugerem que exercícios aeróbicos combinados com exercícios resistidos podem melhorar a função física e induzir mudanças parciais na abundância relativa e na estrutura da comunidade da microbiota intestinal. Apesar disso, não houve mudança significativa na diversidade alfa.

Em um estudo realizado por Keohane et al. (2019), os autores relataram que o Índice Shannon da microbiota intestinal aumentou para quatro atletas do sexo masculino, corroborando com os achados de Zhong et al. (2020); além disso, Gromski et al. (2015) relataram achados semelhantes, uma vez que descobriram que o índice de Shannon da microbiota intestinal aumentou para um corredor de ultramaratona de classe mundial com 32 anos de idade após completar a corrida de montanha de 163 km. Em outro estudo (Hampton-Marcell et al., 2020), houve também um aumento significativo na diversidade alfa da microbiota intestinal de 13

nadadores, com aumento significativo no índice de Shannon.

No tocante à abundância relativa da microbiota intestinal, vem sendo demonstrado na literatura algumas funções desses microrganismos. Por exemplo, *Lachnospiraceae* (Wu et al., 2019), *Phascolarctobacterium* (Wu et al., 2017), *Roseburia* (Louis et al., 2014) e *Mitsuokella* (Jayasudha et al., 2018) têm efeito anti-inflamatório e o estudo de (Zhong et al., 2020) demonstrou que a maioria dessas bactérias aumentou significativamente no grupo de exercícios e diminuiu no grupo controle após a intervenção. Além disso, *Bacteroidaceae* (Zeng et al., 2019) e *Escherichia* (Yu et al., 2018) têm um efeito inflamatório. O estudo de Zhong et al. (2020) indicou que essas bactérias diminuíram no grupo de exercício e aumentaram no grupo controle. Ao contrário, as bactérias anti-inflamatórias *Ruminococcaceae* e *Ruminococcus* diminuíram no grupo de exercício e aumentaram no grupo controle após a intervenção. Ainda sobre as funções das bactérias da microbiota intestinal, algumas delas também mostraram estar associadas à regulação emocional. Por exemplo, *Phascolarctobacterium* e *Roseburia* (Li et al., 2016) foram positivamente correlacionados com emoções positivas. Zhong et al. (2020) demonstraram que essas bactérias aumentaram no grupo de exercícios. *Bacteroides* e *Parabacteroides* (Li et al., 2016) foram positivamente correlacionados com emoções negativas, e o ECR de Zhong et al. (2020) revelou que essas bactérias aumentaram significativamente no grupo de controle após a intervenção. Por último, várias bactérias têm expressões específicas em diferentes doenças. Por exemplo, *Fusobacteria* foram enriquecidos em pacientes com cirrose e câncer colorretal em comparação com indivíduos saudáveis (Chen et al., 2011; Kostic et al., 2012). Como resultado, as *fusobactérias* aumentaram no grupo de controle do que no grupo de exercícios nesse estudo. No entanto, o efeito da microbiota intestinal na saúde humana precisa ser mais explorado (Zhong et al., 2020).

Zhong et al. (2020) relatam ainda que os mecanismos pelos quais o exercício pode afetar diretamente a microbiota intestinal permanecem desconhecidos. Porém, pode-se explorar mais a fundo dois possíveis mecanismos subjacentes para explicar a associação do exercício com a microbiota intestinal, quais sejam: i) a motilidade intestinal pode ser uma possível explicação para a influência do exercício na microbiota intestinal, com o exercício aumentando as forças mecânicas abdominais e influenciando essa motilidade, reduzindo o tempo de trânsito no intestino e promovendo maior conteúdo intestinal (White et al., 1986). Conforme relatado anteriormente, estudos têm demonstrado que níveis moderados a altos de exercícios físicos ajudam a facilitar o trânsito do cólon (Song et al., 2012), além de que um programa de exercícios aeróbicos de 12 semanas aumentou a motilidade intestinal em pacientes psiquiátricos internados (Kim et al., 2014). Portanto, essas mudanças podem ter um impacto na composição e abundância relativa da microbiota intestinal; ii) o exercício pode alterar a composição da microbiota intestinal pela alteração da permeabilidade da barreira da mucosa intestinal e o número de células caliciformes. O exercício pode aumentar a temperatura central do corpo e acelerar o fluxo sanguíneo na lâmina própria da barreira da mucosa intestinal (Zhong et al., 2020).

Por fim, para responder à pergunta "**Qual o efeito dos Exercícios de Endurance na microbiota intestinal?**" foi realizada uma análise da variação da microbiota em tabelas, sendo essas variações representadas através de setas que indicam alterações significativas ou não, mesmo procedimento adotado no estudo de [Ho et al. \(2020\)](#). Por conta da escassez de estudos de Ensaio Clínico disponibilizando os dados quantitativos de resultados após a intervenção, as setas mostram que o exercício de endurance pode influenciar de maneira significativa entre grupos experimentais e controle, tanto em nível de filo, quanto em nível de gênero da microbiota intestinal. Apesar de não ter sido possível realizar a metanálise com gráfico de floresta, pelo fato de apenas um único estudo ter reportado os dados estatísticos capazes de realizar tal avaliação estatística ([Zhong et al., 2020](#)), podemos concluir que os exercícios de endurance podem favorecer a saúde da microbiota intestinal.

## 5.2 Limitações do Estudo

Ensaio Clínico Randomizado são tipos de estudo essenciais para responder à pergunta de qualquer revisão sistemática. Recentemente, informações confiáveis de pesquisas sobre os benefícios e danos de intervenções específicas tornaram-se absolutamente críticas para a saúde baseada em evidências, e as revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados ocupam o auge das hierarquias da qualidade da evidência na pesquisa clínica ([van Agteren et al., 2021](#)).

Apesar disso, algumas limitações da presente revisão sistemática devem ser levadas em consideração. Em primeiro lugar, o pouco número de estudos encontrados de Ensaio Clínico deve ser destacado. Apesar de, na seleção dos estudos, termos encontrado trabalhos publicados com uma intervenção antes e após o treinamento em um mesmo grupo de indivíduos, optou-se por utilizar apenas Ensaio Clínico, uma vez que esse tipo de desenho de estudo possui um dos maiores níveis de evidência científica na área da saúde. Ensaio Clínico, principalmente Randomizado, geralmente demandam muito tempo para desenvolvimento e conclusão desse tipo de estudo. Apesar disso, foi incluído também um Ensaio Clínico Não Randomizado nesta revisão sistemática, devido à alta escassez de estudos nesta linha de pesquisa.

Ainda sobre a escassez em ECR's e NECR's abordando a influência dos exercícios de endurance na alteração da microbiota intestinal, podemos destacar que, apesar dos poucos achados nas bases de dados mundiais sobre o tema, é interessante destacar que nem sempre revisões sistemáticas e metanálises devem possuir um vasto número de estudos, haja vista a necessidade de investigação do que a ciência vem desenvolvendo sobre determinado tema em determinada época. Independentemente do número de estudos realizados até o momento, percebe-se a clara necessidade de realização desta revisão para que possamos estabelecer alguns delineamentos do que vem sendo estudado e para que tentemos nortear futuros

estudos sobre microbiota intestinal e exercícios físicos. Devemos perceber que algumas revisões da Cochrane, por exemplo [James et al. \(2011\)](#) realizaram uma revisão sistemática em 2011 com apenas 2 estudos à época. Após mais ou menos 10 anos, realizaram outra revisão com metanálise para confirmar (ou não) os resultados da primeira e, mais uma vez, o resultado foi inconclusivo ou resultado favorável para a hipótese nula [de Andrade Wobido et al. \(2021\)](#).

Em segundo lugar, podemos citar também como fator limitante desta Revisão Sistemática a impossibilidade, ao menos nos Ensaios Clínicos selecionados, de os autores conseguirem separar a influência dos exercícios de endurance da alimentação utilizada pelos grupos de intervenção, uma vez que determinado tipo de dieta (por exemplo, maior ingestão de proteína e carboidratos) pode influenciar em diferentes mudanças na microbiota intestinal.

A falta de detalhes em todo o processo dos estudos selecionados também pode influenciar na conclusão desses estudos. No capítulo sobre a Análise de Risco de Viés isso ficou demonstrado em algumas pesquisas, já que estas poderiam ter sido menos enviesadas como aconteceu, principalmente no estudo de [Taniguchi et al. \(2018\)](#).

Alguns pesquisadores só reportaram a variação microbiana do gênero e espécie microbianos avaliados e muitas vezes os dados são apresentados por meio de gráficos e percentuais, impedindo uma análise de dados mais criteriosa e a consequente inclusão de dados mais robustos em uma posterior metanálise. A apresentação de variáveis em categorias taxonômicas diferentes também é um fator limitante, o que torna impossível algumas comparações da microbiota intestinal entre os estudos.

Por último e não menos importante, tanto o tempo de tratamento interventivo de exercícios de endurance quanto o número de sujeitos utilizados nas amostras encontram-se aquém do período ideal para uma melhor conclusão da presente pesquisa. Necessitam-se, em consequência disso, de tempos maiores na intervenção em estudos que comparem a influência de exercícios na microbiota intestinal, bem como um maior número de sujeitos participantes dessas intervenções.

### **5.3 Implicações para futuras pesquisas**

Conforme mencionado, estudos que retratam a influência de exercícios na microbiota intestinal estão sendo alavancados. Apesar disso, é importante destacar que futuras pesquisas, principalmente os ECR's, devem ser estimulados. Estudos com um grande número amostral e com maior tempo de intervenção podem ser realizados no futuro, com o intuito de desmistificar ainda mais tal influência na microbiota.

Além disso, faz-se necessária a adoção de uma convenção no momento de reportar os dados e achados dos diversos estudos sobre essa linha de pesquisa. Autores conceituados têm relatado os resultados de uma maneira pouco convencional, e isso tem dificultado tanto



a replicação e reprodutibilidade dos estudos quanto a análise fiel dos dados reportados nessas pesquisas. Por isso, a criação de um padrão, como no estudo de (Zhong et al., 2020), é fundamental para que futuras metanálises sejam realizadas.

Outra implicação para futuras pesquisas reside no fato do mecanismo de ação que faz com que o exercício aumente a população da microbiota intestinal. Conforme demonstrado, existem várias teorias acerca da fisiologia existente entre exercício e microbiota, mas nenhum estudo foi conclusivo neste tipo de observação. Assim, pesquisas que comparem exercícios de endurance com outros tipos de exercícios são recomendadas, bem como a influência de ganhos cardiorrespiratórios no aumento da população microbiana também devem ser encorajados.

Sobre a abordagem dos exercícios de endurance e sua influência na microbiota intestinal, percebe-se um aumento significativo dessa linha de pesquisa nos últimos anos. Esse aumento pode ser observado na figura 5.1, que representa o histograma da quantidade de artigos publicados nos últimos 10 anos, num total de 151 estudos indexados na base de dados MEDLINE via PubMed. Em um primeiro momento, pode-se imaginar que seja uma quantidade ínfima de estudos; porém, deve-se destacar esse novo campo de pesquisa, principalmente na área de exercícios aplicados à saúde e qualidade de vida. Dessa forma, se pudermos observar os últimos 10 anos, nota-se um aumento significativo de estudos abordando essa linha de pesquisa no mundo.

Há diversos ensaios clínicos em desenvolvimento que tem como experimento o Exercício de Endurance e sua influência na microbiota intestinal. Estes estudos são registrados em bases eletrônicas como <https://www.clinicaltrials.gov/> e <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>, por exemplo. Alguns estudos ainda serão concluídos, assim, podem contribuir com o aumento das evidências científicas sobre a eficácia desse tipo de exercício. A Colaboração Cochrane menciona a possibilidade de estabelecer revisões sistemáticas 'vivas', que adotam um processo de atualização constante, e que leva em consideração o surgimento de novas evidências publicadas (Higgins et al., 2019). 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 à medida que novos estudos sejam publicados.

Por fim, é interessante salientar que em um estudo realizado por Keohane et al. (2019), os autores relataram que o Índice Shannon da microbiota intestinal aumentou para quatro atletas do sexo masculino, corroborando com os achados de Zhong et al. (2020); além disso, Gromski et al. (2015) relataram achados semelhantes, uma vez que descobriram que o índice de Shannon da microbiota intestinal aumentou para um corredor de ultramaratona de classe mundial com 32 anos de idade após completar a corrida de montanha de 163 km. Em outro estudo Hampton-Marcell et al. (2020), houve também um aumento significativo na diversidade alfa da microbiota intestinal de 13 nadadores, com aumento significativo no índice de Shannon. A partir desses achados, sugere-se que sejam realizadas modelagens com

tal índice, no intuito de verificar com mais relevância estatística as alterações observadas nos dados avaliados sobre microbiota intestinal.

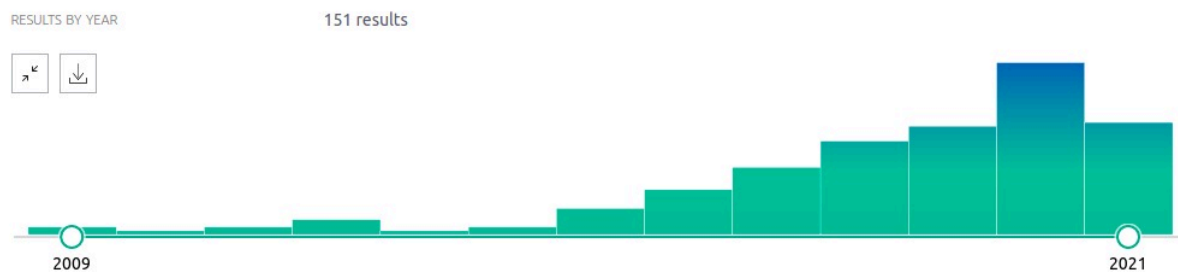


Figura 5.1: Crescimento de estudos de Exercícios de Endurance e Microbiota Intestinal.

Fonte: (*PubMed*, 2021)

# 6

## CONCLUSÃO

O desfecho desta revisão sistemática sugere que o efeito dos exercícios de endurance geram efeitos na microbiota intestinal de indivíduos saudáveis, principalmente diminuindo a presença dos filos *firmicutes* e *actinobacteria*; aumentando a presença dos filos *bacteroidetes* e *fusobacteria*. Nos gêneros, houve aumento nos bacteroides, *oscilibacter*, *acidaminococcaceae*, *Phascolarcbacterium*, *Mitsuokella*, *Betaproteobacteria* e *Burkholderiales* no grupo experimental em comparação com o grupo controle. Esses achados pressupõem que indivíduos praticantes de atividade de endurance têm nas alterações bacterianas do trato gastrointestinal uma associação a uma qualidade de vida e uma condição melhor de saúde nessa diversidade microbiana. Apesar das evidências favoráveis aos exercícios de endurance na microbiota intestinal, ainda não é possível especificar um padrão de microbiota ou recomendação de intervenção. Essa situação sugere que mais estudos são fundamentais para que se determine o real efeito ou a real influência desse tipo de exercício na microbiota intestinal. Dessa forma, baseada nas atuais evidências científicas, pode-se concluir com a presente revisão sistemática, que os exercícios aeróbicos influenciam positivamente a microbiota intestinal, fazendo com que a população desses microrganismos aumentem de maneira significativa em algumas ocasiões, proporcionando aos sujeitos participantes dessa modalidade maior saúde e qualidade de vida. No entanto, há a necessidade de mais Ensaios Clínicos Randomizados com informações detalhadas para avaliar, completamente, o tamanho do efeito dos exercícios no equilíbrio dos microrganismos no trato gastrointestinal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, A., Wilding, G. E. & Sitrin, M. D. (2014), 'Does colonic transit time affect colonic pH?', *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* **3**(6), 1103–1107.
- Abdelaal, M., le Roux, C. W. & Docherty, N. G. (2017), 'Morbidity and mortality associated with obesity', *Annals of translational medicine*.
- Akers, J., Aguiar-Ibáñez, R. & Baba-Akbari, A. (2009), 'Systematic reviews: Crd's guidance for undertaking reviews in health care.'
- Alhassan, S., Kim, S., Bersamin, A., King, A. & Gardner, C. (2008), 'Dietary adherence and weight loss success among overweight women: results from the a to z weight loss study', *International journal of obesity* **32**(6), 985–991.
- Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J. & Abu-Farha, M. (2016), 'The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes', *Lipids in health and disease* **15**(1), 1–8.
- Barbosa, F. T., Lira, A. B., de Oliveira Neto, O. B., Santos, L. L., Santos, I. O., Barbosa, L. T., Ribeiro, M. V. M. R. & de Sousa-Rodrigues, C. F. (2019), 'Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia', *Brazilian Journal of Anesthesiology* **69**(3), 299–306.
- Bize, R., Johnson, J. A. & Plotnikoff, R. C. (2007), 'Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review', *Preventive medicine* **45**(6), 401–415.
- Blair, S. N., Cheng, Y. & Holder, J. S. (2001), 'Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?', *Medicine and science in sports and exercise* **33**(6 Suppl), S379–99.
- Bouchard, C., Blair, S. N., Church, T. S., Earnest, C. P., Hagberg, J. M., Häkkinen, K., Jenkins, N. T., Karavirta, L., Kraus, W. E., Leon, A. S. et al. (2012), 'Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence?', *PloS one* **7**(5), e37887.
- Bouchard, C. E., Shephard, R. J. & Stephens, T. E. (1994), Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement., *in* 'International Consensus Symposium on Physical Activity, Fitness, and Health, 2nd, May, 1992, Toronto, ON, Canada', Human Kinetics Publishers.
- Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-Lominchar, M. G., Maté-Muñoz, J. L., Domínguez, R., Moreno, D. & Larrosa, M.

- (2017), 'Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women', *PloS one* **12**(2), e0171352.
- Breton, J., Tennoune, N., Lucas, N., Francois, M., Legrand, R., Jacquemot, J., Goichon, A., Guérin, C., Peltier, J., Pestel-Caron, M. et al. (2016), 'Gut commensal e. coli proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth', *Cell metabolism* **23**(2), 324–334.
- Cani, P. D. & Delzenne, N. M. (2009), 'Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota', *Current opinion in pharmacology* **9**(6), 737–743.
- Caporaso, J. G., Lauber, C. L., Costello, E. K., Berg-Lyons, D., Gonzalez, A., Stombaugh, J., Knights, D., Gajer, P., Ravel, J., Fierer, N. et al. (2011), 'Moving pictures of the human microbiome', *Genome biology* **12**(5), 1–8.
- Carter, J. B., Banister, E. W. & Blaber, A. P. (2003), 'Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate', *Sports medicine* **33**(1), 33–46.
- Carvalho, A., Silva, V. & Grande, A. (2013), 'Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração cochrane', *Diagn Tratamento* **18**(1), 38–44.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E. & Christenson, G. M. (1985), 'Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research.', *Public health reports* **100**(2), 126.
- Chang, J. Y., Antonopoulos, D. A., Kalra, A., Tonelli, A., Khalife, W. T., Schmidt, T. M. & Young, V. B. (2008), 'Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent clostridium difficile—associated diarrhea', *The Journal of infectious diseases* **197**(3), 435–438.
- Cheik, N. C., Reis, I. T., Heredia, R. A., de Lourdes Ventura, M., Tufik, S., Antunes, H. K. & de Mello, M. T. (2008), 'Efeitos do exercício físico e da atividade física na depressão e ansiedade em indivíduos idosos', *Revista Brasileira de Ciência e Movimento* **11**(3), 45–52.
- Chen, Y., Yang, F., Lu, H., Wang, B., Chen, Y., Lei, D., Wang, Y., Zhu, B. & Li, L. (2011), 'Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis', *Hepatology* **54**(2), 562–572.
- Chow, J., Lee, S. M., Shen, Y., Khosravi, A. & Mazmanian, S. K. (2010), 'Host–bacterial symbiosis in health and disease', *Advances in immunology* **107**, 243–274.
- Clarke, M. & Horton, R. (2001), 'Bringing it all together: Lancet-cochrane collaborate on systematic reviews', *The Lancet* **357**(9270), 1728.

- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I. B., Wood-Martin, R. et al. (2014), 'Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity', *Gut* **63**(12), 1913–1920.
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W. & Knight, R. (2012), 'The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view', *Cell* **148**(6), 1258–1270.
- Conlon, M. A. & Bird, A. R. (2015), 'The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health', *Nutrients* **7**(1), 17–44.
- Cook, D. J., Mulrow, C. D. & Haynes, R. B. (1997), 'Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions', *Annals of internal medicine* **126**(5), 376–380.
- Corbin, C. B., Pangrazi, R. P. & Franks, B. D. (2000), 'Definitions: Health, fitness, and physical activity.', *President's Council on Physical Fitness and Sports Research Digest*.
- CROSS, D., THOMSON, S. & SIBCLAIR, A. (2018), 'Research in brazil: A report for capes by clarivate analytics, 2018'.
- Dansinger, M. L., Gleason, J. A., Griffith, J. L., Selker, H. P. & Schaefer, E. J. (2005), 'Comparison of the atkins, ornish, weight watchers, and zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial', *Jama* **293**(1), 43–53.
- de Andrade Wobido, K., de Sá Barreto da Cunha, M., Miranda, S. S., da Mota Santana, J., da Silva, D. C. G. & Pereira, M. (2021), 'Non-specific effect of omega-3 fatty acid supplementation on autistic spectrum disorder: systematic review and meta-analysis', *Nutritional Neuroscience* pp. 1–13.
- De Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J. & Anand, S. S. (2007), 'Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies', *European heart journal* **28**(7), 850–856.
- De Schryver, A. M., Keulemans, Y. C., Peters, H. P., Akkermans, L. M., Smout, A. J., De Vries, W. R. & Van Berge-Henegouwen, G. P. (2005), 'Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation', *Scandinavian journal of gastroenterology* **40**(4), 422–429.
- Dermeval, D., COELHO, J. & 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.*
- Devaraj, S., Hemarajata, P. & Versalovic, J. (2013), 'The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes', *Clinical chemistry* **59**(4), 617–628.

- Dhakar, S., McCormack, L. & Dey, M. (2020), 'Association of the gut microbiota with weight-loss response within a retail weight-management program', *Microorganisms* **8**(8), 1246.
- Diaz, K. M. & Shimbo, D. (2013), 'Physical activity and the prevention of hypertension', *Current hypertension reports* **15**(6), 659–668.
- Dishman, R. K., Sallis, J. F. & Orenstein, D. R. (1985), 'The determinants of physical activity and exercise.', *Public health reports* **100**(2), 158.
- Domingo, J. & Sánchez Sánchez, C. (2018), 'De la flora intestinal al microbioma', *Revista Española de Enfermedades Digestivas* **110**(1), 51–56.
- Duncan, S. H., Louis, P., Thomson, J. M. & Flint, H. J. (2009), 'The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota', *Environmental microbiology* **11**(8), 2112–2122.
- 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](http://www.epoc.cochrane.org/epoc-resources-review-authors).
- Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J. P., Gill, S. K., Ghosh, S., Ahmadi-Vand, Z., Marsden, K. R. & Gibson, D. L. (2016), 'Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions', *Microbiome* **4**(1), 1–13.
- Ettinger, G., MacDonald, K., Reid, G. & Burton, J. P. (2014), 'The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health', *Gut microbes* **5**(6), 719–728.
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G. G., Delzenne, N. M. et al. (2013), 'Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity', *Proceedings of the national academy of sciences* **110**(22), 9066–9071.
- Gérard, P. (2016), 'Gut microbiota and obesity', *Cellular and molecular life sciences* **73**(1), 147–162.
- Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., Gordon, J. I., Relman, D. A., Fraser-Liggett, C. M. & Nelson, K. E. (2006), 'Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome', *science* **312**(5778), 1355–1359.
- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T. et al. (2014), 'Human genetics shape the gut microbiome', *Cell* **159**(4), 789–799.

- Grembi, J. A., Nguyen, L. H., Haggerty, T. D., Gardner, C. D., Holmes, S. P. & Parsonnet, J. (2020), 'Gut microbiota plasticity is correlated with sustained weight loss on a low-carb or low-fat dietary intervention', *Scientific reports* **10**(1), 1–14.
- Gromski, P. S., Muhamadali, H., Ellis, D. I., Xu, Y., Correa, E., Turner, M. L. & Goodacre, R. (2015), 'A tutorial review: Metabolomics and partial least squares-discriminant analysis—a marriage of convenience or a shotgun wedding', *Analytica chimica acta* **879**, 10–23.
- Hallal, P. C., Andersen, L. B., Bull, F. C., Guthold, R., Haskell, W., Ekelund, U., Group, L. P. A. S. W. et al. (2012), 'Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects', *The lancet* **380**(9838), 247–257.
- Haller, D. (2018), *The Gut Microbiome in Health and Disease*, Springer.
- Hampton-Marcell, J. T., Eshoo, T. W., Cook, M. D., Gilbert, J. A., Horswill, C. A. & Poretsky, R. (2020), 'Comparative analysis of gut microbiota following changes in training volume among swimmers', *International journal of sports medicine* **41**(05), 292–299.
- Han, Y., Niu, M., Li, Q., Zhang, J., Wen, F., Dang, W., Duan, G., Li, H., Ruan, W., Yang, P. et al. (2019), 'Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in china', *Frontiers in neurology* **10**, 1084.
- Hausner, E., Waffenschmidt, S., Kaiser, T. & Simon, M. (2012), 'Routine development of objectively derived search strategies', *Systematic reviews* **1**(1), 1–10.
- Hazell, T. J., Olver, T. D., Hamilton, C. D. & Lemon, P. W. (2012), 'Two minutes of sprint-interval exercise elicits 24-hr oxygen consumption similar to that of 30 min of continuous endurance exercise', *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* **22**(4), 276–283.
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forssberg, H. & Pettersson, S. (2011), 'Normal gut microbiota modulates brain development and behavior', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**(7), 3047–3052.
- 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.
- Hill, A. V. (1925), 'The physiological basis of athletic records', *The Scientific Monthly* **21**(4), 409–428.
- 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.



- Holloszy, J. O. (1975), 'Adaptation of skeletal muscle to endurance exercise.', *Medicine and science in sports* **7**(3), 155–164.
- Holloszy, J. O. & Coyle, E. F. (1984), 'Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences', *Journal of applied physiology* **56**(4), 831–838.
- Hu, F. B. (2003), 'Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes', *Lipids* **38**(2), 103–108.
- Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Creasy, H. H., Earl, A. M., FitzGerald, M. G., Fulton, R. S. et al. (2012), 'Structure, function and diversity of the healthy human microbiome', *nature* **486**(7402), 207.
- IBGE (2020), 'Ibge: 40,3% dos adultos são considerados sedentários no país'. URL <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-11/ibge-403-dos-adultos-sao-considerados-sedentarios-no-brasil>.
- James, S., Montgomery, P. & Williams, K. (2011), 'Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (asd)', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M. & Reddy, D. N. (2015), 'Role of the normal gut microbiota', *World journal of gastroenterology: WJG* **21**(29), 8787.
- Jayasudha, R., Chakravarthy, S. K., Prashanthi, G. S., Sharma, S., Garg, P., Murthy, S. I. & Shivaji, S. (2018), 'Alterations in gut bacterial and fungal microbiomes are associated with bacterial keratitis, an inflammatory disease of the human eye', *Journal of biosciences* **43**(5), 835–856.
- Johnston, B. C., Kanters, S., Bandayrel, K., Wu, P., Naji, F., Siemieniuk, R. A., Ball, G. D., Busse, J. W., Thorlund, K., Guyatt, G. et al. (2014), 'Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis', *Jama* **312**(9), 923–933.
- Joyner, M. J. (1991), 'Modeling: optimal marathon performance on the basis of physiological factors', *Journal of Applied Physiology* **70**(2), 683–687.
- Joyner, M. J. & Coyle, E. F. (2008), 'Endurance exercise performance: the physiology of champions', *The Journal of physiology* **586**(1), 35–44.
- Jüni, P., Loke, Y., Pigott, T., Ramsay, C., Regidor, D., Rothstein, H., Sandhu, L., Santaguida, P., Schünemann, H., Shea, B. et al. (2016), 'Risk of bias in non-randomized studies of interventions (robins-i): detailed guidance', *Br Med J*.
- Karlsson, C. L., Önnarfält, J., Xu, J., Molin, G., Ahrné, S. & Thorngren-Jerneck, K. (2012), 'The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight', *Obesity* **20**(11), 2257–2261.

- Kelly, C. P. & LaMont, J. T. (2008), 'Clostridium difficile—more difficult than ever', *New England Journal of Medicine* **359**(18), 1932–1940.
- Keohane, D. M., Woods, T., O'Connor, P., Underwood, S., Cronin, O., Whiston, R., O'Sullivan, O., Cotter, P., Shanahan, F. & Molloy, M. G. (2019), 'Four men in a boat: Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome', *Journal of science and medicine in sport* **22**(9), 1059–1064.
- Kern, T., Blond, M. B., Hansen, T. H., Rosenkilde, M., Quist, J. S., Gram, A. S., Ekstrøm, C. T., Hansen, T. & Stallknecht, B. (2020), 'Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—a randomized controlled trial', *International Journal of Obesity* **44**(1), 125–135.
- Khoruts, A., Dicksved, J., Jansson, J. K. & Sadowsky, M. J. (2010), 'Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent clostridium difficile-associated diarrhea', *Journal of clinical gastroenterology* **44**(5), 354–360.
- Kim, S., Rigatto, K., Gazzana, M. B., Knorst, M. M., Richards, E. M., Pepine, C. J. & Raizada, M. K. (2020), 'Altered gut microbiome profile in patients with pulmonary arterial hypertension', *Hypertension* **75**(4), 1063–1071.
- Kim, Y. S., Song, B. K., Oh, J. S. & Woo, S. S. (2014), 'Aerobic exercise improves gastrointestinal motility in psychiatric inpatients', *World Journal of Gastroenterology: WJG* **20**(30), 10577.
- Korpela, K., Flint, H. J., Johnstone, A. M., Lappi, J., Poutanen, K., Dewulf, E., Delzenne, N., De Vos, W. M. & Salonen, A. (2014), 'Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals', *PloS one* **9**(3), e90702.
- Kostic, A. D., Gevers, D., Pedamallu, C. S., Michaud, M., Duke, F., Earl, A. M., Ojesina, A. I., Jung, J., Bass, A. J., Tabernero, J. et al. (2012), 'Genomic analysis identifies association of fusobacterium with colorectal carcinoma', *Genome research* **22**(2), 292–298.
- Lahtinen, S. J., Tammela, L., Korpela, J., Parhiala, R., Ahokoski, H., Mykkänen, H. & Salminen, S. J. (2009), 'Probiotics modulate the bifidobacterium microbiota of elderly nursing home residents', *Age* **31**(1), 59–66.
- Lamprecht, M. & Frauwallner, A. (2012), 'Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation', *Acute topics in sport nutrition* **59**, 47–56.
- Le Marchand, L., Wilkens, L. R., Kolonel, L. N., Hankin, J. H. & Lyu, L.-C. (1997), 'Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer', *Cancer research* **57**(21), 4787–4794.

- Leandro, C. G., e Silva, W. T. F. & Lima-Silva, A. E. (2020), 'Covid-19 and exercise-induced immunomodulation', *Neuroimmunomodulation* p. 1.
- Leitzmann, M. F., Moore, S. C., Koster, A., Harris, T. B., Park, Y., Hollenbeck, A. & Schatzkin, A. (2011), 'Waist circumference as compared with body-mass index in predicting mortality from specific causes', *PloS one* **6**(4), e18582.
- Leung, J., Burke, B., Ford, D., Garvin, G., Korn, C., Sulis, C. & Bhadelia, N. (2013), 'Possible association between obesity and clostridium difficile infection', *Emerging infectious diseases* **19**(11), 1791.
- Levy, R. & Borenstein, E. (2013), 'Metabolic modeling of species interaction in the human microbiome elucidates community-level assembly rules', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**(31), 12804–12809.
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S. & Gordon, J. I. (2006), 'Human gut microbes associated with obesity', *nature* **444**(7122), 1022–1023.
- Li, L., Su, Q., Xie, B., Duan, L., Zhao, W., Hu, D., Wu, R. & Liu, H. (2016), 'Gut microbes in correlation with mood: case study in a closed experimental human life support system', *Neurogastroenterology & Motility* **28**(8), 1233–1240.
- Lima, K. M. (2012), 'A efetividade dos elementos do modelo de atenção crônica em hipertensão arterial sistêmica: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados'.
- Liu, R. T. (2017), 'The microbiome as a novel paradigm in studying stress and mental health.', *American Psychologist* **72**(7), 655.
- Louis, P., Hold, G. L. & Flint, H. J. (2014), 'The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer', *Nature reviews microbiology* **12**(10), 661–672.
- Mach, N. & Fuster-Botella, D. (2017), 'Endurance exercise and gut microbiota: A review', *Journal of Sport and Health Science* **6**(2), 179–197.
- Manson, J. E., Skerrett, P. J., Greenland, P. & VanItallie, T. B. (2004), 'The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle: a call to action for clinicians', *Archives of internal medicine* **164**(3), 249–258.
- Mårild, K., Ye, W., Lebwohl, B., Green, P. H., Blaser, M. J., Card, T. & Ludvigsson, J. F. (2013), 'Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study', *BMC gastroenterology* **13**(1), 1–9.

- Martínez-González, M. Á., Martínez, J. A., Hu, F., Gibney, M. & Kearney, J. (1999), 'Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the european union', *International journal of obesity* **23**(11), 1192–1201.
- Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N. & Hara, H. (2008), 'Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum', *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* **72**(2), 572–576.
- Mayer, E. A., Tillisch, K., Gupta, A. et al. (2015), 'Gut/brain axis and the microbiota', *The Journal of clinical investigation* **125**(3), 926–938.
- Mazmanian, S. K., Round, J. L. & Kasper, D. L. (2008), 'A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease', *Nature* **453**(7195), 620–625.
- McGuinness, L. A. & Higgins, J. P. T. (2021), 'Risk-of-bias visualization (robvis): An r package and shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments', *Research Synthesis Methods*. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jrsm.1411>.
- 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.
- Morita, E., Yokoyama, H., Imai, D., Takeda, R., Ota, A., Kawai, E., Hisada, T., Emoto, M., Suzuki, Y. & Okazaki, K. (2019), 'Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women', *Nutrients* **11**(4), 868.
- MS (2020), 'Informe semanal de evidências covid-19'. URL [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/15-1/n006\\_informeseamanal\\_10\\_14\\_20.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/15-1/n006_informeseamanal_10_14_20.pdf).
- Nicholson, J. K. & Wilson, I. D. (2003), 'Understanding'global'systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism', *Nature Reviews Drug Discovery* **2**(8), 668.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W. & Pettersson, S. (2012), 'Host-gut microbiota metabolic interactions', *Science* **336**(6086), 1262–1267.
- Nybo, L., Sundstrup, E., Jakobsen, M. D., Mohr, M., Hornstrup, T., Simonsen, L., Bülow, J., Randers, M. B., Nielsen, J. J., Aagaard, P. et al. (2010), 'High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health', *Medicine & Science in Sports & Exercise* **42**(10), 1951–1958.
- Nystoriak, M. A. & Bhatnagar, A. (2018), 'Cardiovascular effects and benefits of exercise', *Frontiers in cardiovascular medicine* **5**, 135.
- Oettle, G. (1991), 'Effect of moderate exercise on bowel habit.', *Gut* **32**(8), 941–944.

- Okamoto, T., Morino, K., Ugi, S., Nakagawa, F., Lemecha, M., Ida, S., Ohashi, N., Sato, D., Fujita, Y. & Maegawa, H. (2019), 'Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **316**(5), E956–E966.
- OMS, O. M. d. S. (2020), 'Physical activity'. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, Library Catalog: [www.who.int](http://www.who.int).
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. (2016), 'Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews', *Systematic reviews* **5**(1), 1–10.
- O'Toole, P. W. & Jeffery, I. B. (2015), 'Gut microbiota and aging', *Science* **350**(6265), 1214–1215.
- Paluska, S. A. & Schwenk, T. L. (2000), 'Physical activity and mental health', *Sports medicine* **29**(3), 167–180.
- Petersen, L. M., Bautista, E. J., Nguyen, H., Hanson, B. M., Chen, L., Lek, S. H., Sodergren, E. & Weinstock, G. M. (2017), 'Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists', *Microbiome* **5**(1), 98.
- Powers, S. K. & Howley, E. T. (2007), *Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance*, McGraw-Hill New York, NY.
- Prentice, A. M. & Jebb, S. A. (2001), 'Beyond body mass index', *Obesity reviews* **2**(3), 141–147. *PubMed*
- PubMed (2021). URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- PubReMiner, P. (2020), 'PubMed PubReMiner: a tool for PubMed query building and literature mining'. URL <https://hgserver2.amc.nl/cgi-bin/miner/miner2.cgi>.
- Queipo-Ortuño, M. I., Seoane, L. M., Murri, M., Pardo, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Cardona, E., Casanueva, F. & Tinahones, F. J. (2013), 'Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels', *PloS one* **8**(5), e65465.
- Richardson, C. R., Kriska, A. M., Lantz, P. M. & Hayward, R. A. (2004), 'Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups.', *Medicine and science in sports and exercise* **36**(11), 1923–1929.
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A. & Mele, M. C. (2019), 'What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases', *Microorganisms* **7**(1), 14.

- Roduit, C., Scholtens, S., de Jongste, J. C., Wijga, A. H., Gerritsen, J., Postma, D. S., Brunekreef, B., Hoekstra, M. O., Aalberse, R. & Smit, H. A. (2009), 'Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section', *Thorax* **64**(2), 107–113.
- Roy, T. C., Springer, B. A., McNulty, V. & Butler, N. L. (2010), 'Physical fitness', *Military medicine* **175**(suppl\_8), 14–20.
- Rupnik, M., Wilcox, M. H. & Gerding, D. N. (2009), 'Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis', *Nature Reviews Microbiology* **7**(7), 526–536.
- Salgado-Aranda, R., Pérez-Castellano, N., Núñez-Gil, I., Orozco, A. J., Torres-Esquivel, N., Flores-Soler, J., Chamaisse-Akari, A., McInerney, A., Vergara-Uzategui, C., Wang, L. et al. (2021), 'Influence of baseline physical activity as a modifying factor on covid-19 mortality: A single-center, retrospective study', *Infectious Diseases and Therapy* pp. 1–14.
- Sallis, R., Young, D. R., Tartof, S. Y., Sallis, J. F., Sall, J., Li, Q., Smith, G. N. & Cohen, D. A. (2021), 'Physical inactivity is associated with a higher risk for severe covid-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients', *British Journal of Sports Medicine*.
- Sampaio, R. F. & Mancini, M. C. (2007), 'Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica', *Brazilian Journal of Physical Therapy* **11**(1), 83–89.
- 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.
- Scells, H., Zuccon, G., Koopman, B. & Clark, J. (2020), A computational approach for objectively derived systematic review search strategies, in 'European conference on information retrieval', Springer, pp. 385–398.
- Schubert, A. M., Rogers, M. A., Ring, C., Mogle, J., Petrosino, J. P., Young, V. B., Aronoff, D. M. & Schloss, P. D. (2014), 'Microbiome data distinguish patients with clostridium difficile infection and non-c. difficile-associated diarrhea from healthy controls', *MBio* **5**(3), e01021–14.
- Schulze, M. B. (2019), 'Metabolic health in normal-weight and obese individuals', *Diabetologia* **62**(4), 558–566.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M. & Finlay, B. B. (2010), 'Gut microbiota in health and disease', *Physiological reviews* **90**(3), 859–904.
- Sekirov, I., Tam, N. M., Jogova, M., Robertson, M. L., Li, Y., Lupp, C. & Finlay, B. B. (2008), 'Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection', *Infection and immunity* **76**(10), 4726–4736.

- Shukla, R., Ghoshal, U., Dhole, T. N. & Ghoshal, U. C. (2015), 'Fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls using real-time polymerase chain reaction: an evidence of dysbiosis', *Digestive diseases and sciences* **60**(10), 2953–2962.
- Snow-Harter, C., Bouxsein, M. L., Lewis, B. T., Carter, D. R. & Marcus, R. (1992), 'Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial', *Journal of Bone and Mineral Research* **7**(7), 761–769.
- Song, B. K., Cho, K. O., Jo, Y., Oh, J. W. & Kim, Y. S. (2012), 'Colon transit time according to physical activity level in adults', *Journal of neurogastroenterology and motility* **18**(1), 64.
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I. et al. (2016), 'Robins-i: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions', *bmj*.
- Taniguchi, H., Tanisawa, K., Sun, X., Kubo, T., Hoshino, Y., Hosokawa, M., Takeyama, H. & Higuchi, M. (2018), 'Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men', *Physiological reports* **6**(23), e13935.
- Thomas, J. R., Nelson, J. K. & Silverman, S. J. (2015), *Research methods in physical activity, Human kinetics*.
- Tims, S., Derom, C., Jonkers, D. M., Vlietinck, R., Saris, W. H., Kleerebezem, M., De Vos, W. M. & Zoetendal, E. G. (2013), 'Microbiota conservation and bmi signatures in adult monozygotic twins', *The ISME journal* **7**(4), 707–717.
- Torrazza, R. M. & Neu, J. (2011), 'The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate', *Journal of Perinatology* **31**(1), S29–S34.
- Tottey, W., Feria-Gervasio, D., Gaci, N., Laillet, B., Pujos, E., Martin, J.-F., Sebedio, J.-L., Sion, B., Jarrige, J.-F., Alric, M. et al. (2017), 'Colonic transit time is a driven force of the gut microbiota composition and metabolism: in vitro evidence', *Journal of neurogastroenterology and motility* **23**(1), 124.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R. & Gordon, J. I. (2007), 'The human microbiome project', *Nature* **449**(7164), 804.
- Turnbaugh, P., Ley, R., Mahowald, M., Magrini, V., Mardis, E. & Gordon, J. (2006), 'En fedme-assosiert tarmmikrobiom med økt kapasitet for energihøsting', *Natur* **444**, 1027–1031.
- Upadhyay, J., Farr, O., Perakakis, N., Ghaly, W. & Mantzoros, C. (2018), 'Obesity as a disease', *Medical Clinics* **102**(1), 13–33.

- van Agteren, J., Iasiello, M., Lo, L., Bartholomaeus, J., Kopsaftis, Z., Carey, M. & Kyrios, M. (2021), 'A systematic review and meta-analysis of psychological interventions to improve mental wellbeing', *Nature Human Behaviour* pp. 1–22.
- Varady, K. A. & Jones, P. J. (2005), 'Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels?', *The Journal of nutrition* **135**(8), 1829–1835.
- 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.
- Vlasova, A. N., Kandasamy, S., Chattha, K. S., Rajashekara, G. & Saif, L. J. (2016), 'Comparison of probiotic lactobacilli and bifidobacteria effects, immune responses and rotavirus vaccines and infection in different host species', *Veterinary immunology and immunopathology* **172**, 72–84.
- Walker, A. W., Duncan, S. H., McWilliam Leitch, E. C., Child, M. W. & Flint, H. J. (2005), 'pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon', *Applied and environmental microbiology* **71**(7), 3692–3700.
- Walters, W. A., Xu, Z. & Knight, R. (2014), 'Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and ibd', *FEBS letters* **588**(22), 4223–4233.
- Wang, C., Redgrave, J., Shafizadeh, M., Majid, A., Kilner, K. & Ali, A. N. (2019), 'Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis', *British journal of sports medicine* **53**(24), 1515–1525.
- White, A. K., Smith, R. J., Robert Bigler, C., Brooke, W. F. & Schauer, P. R. (1986), 'Head and neck manifestations of neurofibromatosis', *The Laryngoscope* **96**(7), 732–737.
- (WHO), W. H. O. et al. (2013), '8th global conference on health promotion: the helsinki statement on health in all policies', Geneva: WHO.
- Woodmansey, E. J., McMurdo, M. E., Macfarlane, G. T. & Macfarlane, S. (2004), 'Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects', *Applied and environmental microbiology* **70**(10), 6113–6122.
- Wright, R. W., Brand, R. A., Dunn, W. & Spindler, K. P. (2007), 'How to write a systematic review', *Clinical Orthopaedics and Related Research*® **455**, 23–29.



- Wu, C.-H., Ko, J.-L., Liao, J.-M., Huang, S.-S., Lin, M.-Y., Lee, L.-H., Chang, L.-Y. & Ou, C.-C. (2019), '*D-methionine alleviates cisplatin-induced mucositis by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal inflammation*', *Therapeutic advances in medical oncology* **11**, 1758835918821021.
- Wu, F., Guo, X., Zhang, J., Zhang, M., Ou, Z. & Peng, Y. (2017), '*Phascolarctobacterium áfaecium abundant colonization in human gastrointestinal tract*', *Experimental and therapeutic medicine* **14**(4), 3122–3126.
- Yang, Y., Shi, Y., Wiklund, P., Tan, X., Wu, N., Zhang, X., Tikkanen, O., Zhang, C., Munukka, E. & Cheng, S. (2017), '*The association between cardiorespiratory fitness and gut microbiota composition in premenopausal women*', *Nutrients* **9**(8), 792.
- Yu, Y., Mao, G., Wang, J., Zhu, L., Lu, X., Tong, Q., Fang, Y., Lu, Y. & Wang, G. (2018), '*Gut dysbiosis is associated with the reduced exercise capacity of elderly patients with hypertension*', *Hypertension Research* **41**(12), 1036–1044.
- Zeng, B., Lai, Z., Sun, L., Zhang, Z., Yang, J., Li, Z., Lin, J. & Zhang, Z. (2019), '*Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (ir-pcos): a pilot study*', *Research in microbiology* **170**(1), 43–52.
- Zhong, F., Wen, X., Yang, M., Lai, H.-Y., Momma, H., Cheng, L., Sun, X., Nagatomi, R. & Huang, C. (2020), '*Effect of an 8-week exercise training on gut microbiota in physically inactive older women*', *International Journal of Sports Medicine*.
- Zhu, L., Baker, S. S., Gill, C., Liu, W., Alkhoury, R., Baker, R. D. & Gill, S. R. (2013), '*Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (nash) patients: a connection between endogenous alcohol and nash*', *Hepatology* **57**(2), 601–609.

# Apêndice A

## Estratégia de Busca

### A.1 MEDLINE

MEDLINE (via Pubmed, 1966 à 20/10/2020)		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	(Adult) OR (Adults) [all fields]	7.916.791
#2	Adult* [all fields]	5.949.897
#3	(#1) OR (#2)	7.947.492
#4	(Athlete) OR (Athletes) [all fields]	319.533
#5	Athlete* [all fields]	56.844
#6	(#4) OR (#5)	319.541
#7	(Human) OR (Humans) [all fields]	19.525.386
#8	Human* [all fields]	19.560.891
#9	(#7) OR #8	19.560.891
#10	Healthy Volunteers [all fields]	117.594
#11	Healthy Volunteer[all fields]	120.958
#12	Healthy Volunteer*	122.283
#13	((#10) OR (#11)) OR (#12)	122.283
#21	((#3) OR (#6)) OR (#9) OR (#13)	20.030.615
#22	(Endurance Exercise) OR (Endurance)	39.660
#23	(Endurance) OR (Exercise*)	431.990
#24	(#22) OR (#23)	431.990
#25	((Runn*) OR (Swim*)) OR (Cyclist*) OR (Walk*)	318.692
#26	(#24) OR (#25)	689.638
#27	(#21) AND (#26)	548.807
#28	(Microbiota) OR (Microbiota*) [all fields]	67.162

#29	(Gut) OR (Gut*) [all fields]	119.656
#30	(Gut Microbiota) OR (Gut Microbiota*)	35.527
#31	((#28) OR (#29)) OR (#30)	157.624
#32	(#27) AND (#31)	1.911
#33	"Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms]	140.471
#34	Random*[Title/Abstract]	1.167.644
#35	Controlled*[Title/Abstract]	794.289
#36	Trial*[Title/Abstract]	1.064.011
#37	(Randomized Controlled Trial[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT] OR Clinical Trials as topic[mesh:noexp] OR Random*[TIAB] OR Placebo[TIAB] OR Controlled[TIAB] OR Trial[TI]) NOT (Animals [MH] NOT (humans [MH] AND animals[MH]))	1.774.881
#38	((#33) OR (#34)) OR (#35) OR (#36)	2.209.217
#39	(#37) OR (#38)	2.457.522
#40	((#27) AND (#32)) AND (#37) AND (#39)	<b>344</b>

## A.2 CENTRAL

<b>Cochrane Library (via CENTRAL, 1996 à 20/10/2020)</b>		
<b>Busca</b>	<b>Termos e Combinações</b>	<b>Resultados</b>
#1	MeSH descriptor: [Endurance Training] explode all trees	53
#2	(Endurance Training):ti,ab,kw	5.811
#3	MeSH descriptor: [Physical Endurance] explode all trees	5.983
#4	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees	24.226
#5	(Exercise):ti,ab,kw	93.993
#6	(Endurance Exercise):ti,ab,kw	7.981
#7	(athletics):ti,ab,kw	93
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	98.560
#9	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Microbiome] explode all trees	487
#10	(Gastrointestinal Microbiome):ti,ab,kw	895
#11	(Gut microbiome):ti,ab,kw	1.259
#12	(Gut Microbiota):ti,ab,kw	2.309
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	3.133
#14	#8 and #13	<b>124</b>

Tabela A.2: Estratégia de Busca - CENTRAL

### A.3 EMBASE

EMBASE (via EMBASE.com, 1974 à 21/10/2020)		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	('human'/exp OR 'athlete'/exp) AND ('endurance training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'exercise'/exp) AND ('intestine flora'/exp OR 'gut microbiome'/exp OR 'gastrointestinal microbiome') AND 'controlled clinical trial'/exp	30
#2	('human'/exp OR 'athlete'/exp) AND ('endurance training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'exercise'/exp) AND ('intestine flora'/exp OR 'gut microbiome'/exp OR 'gastrointestinal microbiome') AND ('controlled clinical trial'/exp OR 'placebo')	52
#3	('human'/exp OR 'athlete'/exp OR 'normal human') AND ('endurance training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'exercise'/exp) AND ('intestine flora'/exp OR 'gut microbiome'/exp OR 'gastrointestinal microbiome') AND ('controlled clinical trial'/exp OR 'placebo')	52
#4	('human'/exp OR 'athlete'/exp OR 'normal human') AND ('endurance training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'exercise'/exp) AND ('intestine flora'/exp OR 'gut microbiome'/exp OR 'gastrointestinal microbiome') AND ('controlled clinical trial'/exp OR 'placebo' OR 'randomized controlled trial')	73
#5	('human'/exp OR 'athlete'/exp OR 'normal human') NOT 'animal' AND ('endurance training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'exercise'/exp) AND ('intestine flora'/exp OR 'gut microbiome'/exp OR 'gastrointestinal microbiome') AND ('controlled clinical trial'/exp OR 'placebo' OR 'randomized controlled trial')	68
#6	('human'/exp OR 'athlete'/exp OR 'normal human') AND ('endurance training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'exercise'/exp) AND ('intestine flora'/exp OR 'gut microbiome'/exp OR 'gastrointestinal microbiome') AND ('controlled clinical trial'/exp OR 'placebo' OR 'randomized controlled trial') NOT 'animal'	68
#7	('human'/exp OR 'athlete'/exp OR 'normal human') AND ('endurance training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'exercise'/exp) AND ('intestine flora'/exp OR 'gut microbiome'/exp OR 'gastrointestinal microbiome') AND ('controlled clinical trial'/exp OR 'placebo' OR 'randomized controlled trial') NOT 'animal'	68

Tabela A.3: Estratégia de Busca - EMBASE

## A.4 ISI Web of Science

ISI Web of Science (via Webofknowledge.com 1945 à 21/10/2020))		
Busca	Termos e Combinações	Resultados
#1	ALL = (Adult* OR Athlete*)	1.756.795
#2	ALL = (Endurance exercise* OR endurance OR Exercise)	607.584
#3	ALL = Runn*	221.248
#4	ALL = Swim*	68.930
#5	ALL = Cyclist*	8.743
#6	ALL = Walk*	426.846
#7	ALL = Triathl*	2.444
#8	#7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	2.872.309
#9	ALL = Microbiota	72.873
#10	ALL = Microbioma	92
#11	ALL = Gut Microbiota	41.434
#12	ALL = Gut Microbioma	39
#13	ALL = Gastrointestinal Microbiota	11.232
#14	ALL = Gastrointestinal Microbioma	16
#15	ALL = Gastrintestinal Microbioma	00
#16	ALL = Microflora	27.985
#17	ALL = Gut microflora	6.067
#18	#17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9	96.137
#19	#18 AND #8	7.546
#20	TS = Clinical Trial* OR TS = Controlled Trial* OR TS = Random* OR TS = Placebo OR TS = (Single Blind*) OR TS = (Double Blind*)	2.570.729
#21	TS = (Animal* NOT (Animal* AND Human*))	870.995
#22	#20 NOT #21	2.494.390
#11	#22 AND #19	<b>1.392</b>

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

## A.5 Scopus

<b>Scopus (via Elsevier, 1996 à 22/10/2020)</b>		
<b>Busca</b>	<b>Termos e Combinações</b>	<b>Resultados</b>
#1	(( "Endurance Training"OR "Physical Endurance"OR "Endurance Exercise") AND ( "Gut microbiota"OR "Gut Microbiota"OR "Gastrointestinal Microbiome") 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"))	82
#2	( "Endurance Training"OR "Physical Endurance"OR "Endurance Exercise") AND ( "Gut microbiota"OR "Gut Microbiota"OR "Gastrointestinal Microbiome") 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")	83
#1	("Endurance Training" OR "Physical Endurance" OR "Endurance Exercise") AND ("Gut microbiota" OR "Gut Microbiome" OR "Gastrointestinal Microbiome")	37

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 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

Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men

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

Taniguchi 2018

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

Não se aplica

### Notas:

O presente estudo teve como objetivo avaliar se o exercício de endurance pode modular a microbiota intestinal em idosos, e se as alterações induzidas pelo exercício na microbiota intestinal foram associadas aos fenótipos cardiometabólicos do hospedeiro.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	09/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men
4. ID do relatório	<a href="https://10.14814/phy2.13935">https://10.14814/phy2.13935</a>

5. Detalhes de referência	© 2018 The Authors. Physiological Reports published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of The Physiological Society and the American Physiological Society.
6. Detalhes de contato do autor do relatório	mhiguchi@waseda.jp
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este estudo não possui financiamento.
9. Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)	Os autores relatam que para este estudo não existiram conflitos de interesses.
10. Notas:	Japão

## 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
11. Tipo de estudo	<b>Ensaio randomizado - ECR</b> Ensaio não randomizado - NECR	Sim - ECR	p. 03
	Outro tipo de estudo - Cítar	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	p. 03
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Sim	p. 03
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Semana 1 - 2: 30 min; Semana 2 - 5: 45 min; ; 5 semanas	p. 04
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 02
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 04
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.	Incerto	p. 06
15. Decisão:	<b>ESTUDO ELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE</b>		
16. Motivo da exclusão			
17. Notas:	Dados de Média, Desvio Padrão, erro padrão e tamanho do efeito da amostra de bactérias não disponíveis.		

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

### 3. População e cenário

	<b>Descrição</b> <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<b>18. Descrição da população</b> <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>	Idosos japoneses saudáveis com mais de 60 anos.	p. 02
<b>19. Configuração</b> <i>(incluindo localização e contexto social)</i>	Trinta e três homens idosos japoneses (com idades entre 62-76 anos) foram recrutados na comunidade local na área metropolitana de Tokorozawa. Os indivíduos não haviam participado previamente de estudos crônicos de nutrição e / ou exercícios.	p. 02
<b>20. Critério de inclusão</b>	Incluímos indivíduos que mantiveram estilo de vida, dieta e peso corporal consistentes na década mais recente.	p. 02
<b>21. Critério de exclusão</b>	Excluímos indivíduos sem história prévia de distúrbio gastrointestinal, bem como aqueles que evitavam o uso de pré, pró, sin e antibióticos antes de entrar no estudo.	p. 02
<b>22. Método(s) de recrutamento de participantes</b>	Idosos japoneses saudáveis com mais de 60 anos foram recrutados por agências de emprego temporário.	p. 02
<b>23. Notas:</b>		

### 4. Métodos

	<b>Descrições conforme declaradas no relatório / documento</b>	<b>Localização no texto</b>
<b>24. Objetivo do estudo</b>	O presente estudo teve como objetivo avaliar se o exercício de endurance pode modular a microbiota intestinal em idosos, e se as alterações induzidas pelo exercício na microbiota intestinal foram associadas aos fenótipos cardiometabólicos do hospedeiro.	p. 02
<b>25. Projeto</b> <i>(Ex: paralelo, cruzado, não RCT)</i>	Um desenho de ensaio clínico randomizado foi usado para comparar as diferenças intra-individuais durante as sessões de controle e exercícios, uma vez que grandes diferenças interindividuais na microbiota intestinal humana foram observadas (Human Microbiome Project C, 2012).	p. 03
<b>26. Unidade de alocação</b> <i>(por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)</i>	Resumidamente, os indivíduos foram alocados aleatoriamente em um programa de exercícios de resistência de 5 semanas ou em um período de controle. Após 5 semanas, os sujeitos mudaram para o outro regime por mais 5 semanas	P. 03 Fig. 01
<b>27. Data de início</b>	Incerto	
<b>28. Data final</b>	11/2018	p. 01
<b>29. Duração da participação</b>	Incerto	
<b>30. Notas:</b>		

## 5. Avaliação de risco de viés

### Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
1. A sequência de randomização aleatória foi de fato?	<i>Provavelmente Sim</i>	o estudo foi um ensaio cruzado randomizado. Os indivíduos foram randomizados por um observador independente para um programa de exercícios de resistência de 5 semanas ou um período de controle durante o qual foram instruídos a não realizar nenhum exercício formal ou alterar seu nível de atividade física geral.	Material complementar (Taniguchi, 2016), figura 01.
2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e atribuídos às intervenções?	<i>Provavelmente Sim</i>	Não se aplica	Material complementar (Taniguchi, 2016), figura 01.
3. Possíveis diferenças entre os grupos no baseline sugerem falhas no processo de randomização?	<i>Provavelmente Não</i>	Não se aplica	Material complementar (Taniguchi, 2016), figura 01.
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b>	<p>O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>		

### Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da aderir à intervenção)

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o ensaio?	<i>Sim</i>	Os indivíduos foram randomizados por um observador independente para um programa de exercícios de resistência de 5 semanas ou um período de controle durante o qual foram instruídos a não realizar nenhum exercício formal ou alterar seu nível de atividade física geral. Após 5 semanas, os indivíduos mudaram para o outro regime por 5 semanas.	P. 192, Artigo complementar (Taniguchi, 2016).

<p>2. As pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o ensaio?</p>	<p>Sim</p>	<p>Os indivíduos foram randomizados por um observador independente para um programa de exercícios de resistência de 5 semanas ou um período de controle durante o qual foram instruídos a não realizar nenhum exercício formal ou alterar seu nível de atividade física geral. Após 5 semanas, os indivíduos mudaram para o outro regime por 5 semanas.</p>	<p>P. 192, Artigo complementar (Taniguchi, 2016).</p>
<p>3. Se S / PS / NI para 1 ou 2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto do ensaio?</p>	<p>Provavelmente Não</p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>4. Se S / PS para 3: Essas possíveis alterações do protocolo terão impacto no efeito da (s) intervenção (ões), afetando o resultado?</p>	<p>XXX</p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>5. Se S / PS / NI para 4: Esses desvios da intervenção pretendida foram balanceados (equilibrados) entre os grupos?</p>	<p>XXX</p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito das intervenções?</p>	<p>Sim</p>	<p>Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS versão 23.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA), R versão 3.4.3 (Team 2017) ou QIIME versão 1.9.1. Como não pudemos prever o quanto o período de exercício de 5 semanas afetaria a abundância relativa de cada taxa e índice de diversidade, calculamos o tamanho da amostra com base nas mudanças esperadas no pico VO<sup>2</sup>máximo</p>	<p>Pág. 05</p>
<p>7. Se N / PN / NI a 6: Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes no grupo para o qual foram randomizados?</p>	<p>XXX</p>	<p>Não se aplica</p>	
<p><i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i></p>	<p>Baixo Risco</p>		

<p><i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i></p>			
<p><b>Notas:</b> O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaios (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>			

### Domínio 3: Risco de viés devido à falta de dados nos resultados

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<p>1. Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?</p>	<p><b>Não</b></p>	<p>Para investigar os efeitos do treinamento físico de 8 semanas na diversidade da microbiota intestinal, os índices de diversidade alfa, como Sobs, Chao, Ace, Shannon e Simpson foram avaliados primeiro. As curvas de rarefação alcançaram profundidade de amostragem suficiente no grupo de exercícios e no grupo de controle</p>	<p>Apêndice 01, material suplementar, figura 1S.</p>
<p>2. Se <b>N / PN / NI</b> para 1: Há evidência de que o resultado possa não ter sido enviesado pela falta de dados nos resultados? (Análises de sensibilidade...)</p>	<p><b>Não</b></p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>3. Se <b>N / PN</b> para 2: O resultado pode ter sido influenciado pelo verdadeiro valor dos dados faltantes?  (ex.: perda de follow-up devido à agravamento de saúde vs por outras razões não relacionadas ao resultado).</p>	<p><b>Sim</b></p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>4. Se <b>Y / PY / NI</b> para 3: É possível que o verdadeiro valor dos dados faltantes tenham afetado os resultados?</p>	<p><b>Provavelmente Não</b></p>	<p>Não se aplica</p>	
<p><i>Julgamento do Risco de Viés</i></p>	<p><b>Algumas Preocupações</b></p>		

<i>(Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>			
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b>	<p>O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado.</b></p>		

#### Domínio 4: Risco de viés devido às medições dos resultados

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
1. O método de medição do resultado foi inadequado?	<b>Não</b>	As análises de diversidade foram conduzidas com uma tabela OTU rarefeita contendo 17.846 leituras de sequência, que era consistente com o número mínimo de leituras das amostras analisadas. O software QIIME foi usado. Para avaliar a diversidade da microbiota intestinal dentro de cada amostra, calculamos índices de diversidade $\alpha$ , como o índice de diversidade de Shannon (Shannon 1948) e as espécies observadas (OTUs observadas).	P. 05
2. A medição ou averiguação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	<b>Provavelmente Não</b>	Não se aplica	
3. Se <b>N / PN / NI</b> para 1 e 2: Os avaliadores dos resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	<b>Sim</b>	Os participantes do grupo de controle foram instruídos a não participar de exercícios, mas foram orientados a assistir aos vídeos relacionados à saúde duas vezes por mês. No grupo de exercícios, os indivíduos participaram de exercícios aeróbicos e de resistência combinados quatro vezes por semana.	P. 03, fig. 01
4. Se <b>Y / PY / NI</b> para 3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo	<b>Não</b>	Não se aplica	

conhecimento da intervenção recebida?			
5. Se Y / PY / NI para 4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	xxx	Não se aplica	
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			

**Domínio 5: Risco de viés devido à seleção do resultado relatado**

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
1. Os dados que produziram os resultados foram analisados de acordo com um planejamento pré-especificado antes que os resultados estivessem disponíveis?	<b>Provavelmente Sim</b>		
2. O resultado relatado foi escolhido entre um conjunto de medidas coletadas?  (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo)  <i>S/PS/N/PN/NI</i>	<b>Provavelmente Não</b>		
3. O resultado relatado foi selecionado entre as múltiplas análises de dados elegíveis?  <i>S/PS/N/PN/NI</i>	<b>Provavelmente Não</b>		
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Baixo Risco</b>		



Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?			
<b>Notas:</b> O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration. <b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b>			

### RISCO GERAL DE VIÉS

Julgamento do risco de viés	Risco de viés <i>Baixo / alto / algumas preocupações</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
Opcional: Qual é a direção geral prevista de viés para esse resultado?	<b>Algumas Preocupações</b>	130 participantes foram randomizados em uma proporção de 1: 2: 2: 2 para qualquer um	

### JULGAMENTO GERAL DO RISCO DE VIÉS

Julgamento	Critério
Baixo Risco de viés	O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios para este resultado.
<b>Algumas preocupações</b>	<b>O estudo é considerado para levantar algumas preocupações em pelo menos um domínio para este resultado, mas não apresenta alto risco de viés para qualquer domínio.</b>
Alto risco de viés	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado. Ou O estudo é considerado como tendo algumas preocupações para vários domínios de uma forma que reduz substancialmente a confiança no resultado.

## 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 &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
31. Total nº. randomizado	33 participantes	p. 02



# 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

Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy Elderly Women

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

Morita 2019

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

Não se aplica

### Notas:

O presente examinou o efeito de uma intervenção de exercício sobre a composição da microbiota intestinal em mulheres idosas saudáveis. Trinta e duas mulheres sedentárias com 65 anos ou mais participaram de um ensaio comparativo não randomizado de 12 semanas. Os sujeitos foram alocados em dois grupos que receberam diferentes intervenções de exercícios, treinamento muscular do tronco (MT) ou treinamento físico aeróbio (EA). AE incluiu caminhada rápida, ou seja, em uma intensidade de  $\geq 3$  equivalentes metabólicos (METs). A composição da microbiota intestinal nas amostras fecais foi determinada antes e após o período de treinamento. Também avaliamos a atividade física diária por meio de um acelerômetro, a força muscular do tronco pelo teste Kraus - Weber modificado (K-W) e a aptidão cardiorrespiratória por um teste de 6 min. teste de caminhada (TC6min).

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	22/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos

3. <b>Título do relatório</b>	A Prospective Metagenomic and Metabolomic Analysis of the Impact of Exercise and/or Whey Protein Supplementation on the Gut Microbiome of Sedentary Adults
4. <b>ID do relatório</b>	<a href="https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18">https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18</a>
5. <b>Detalhes de referência</b>	Copyright © 2018 Cronin et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.
6. <b>Detalhes de contato do autor do relatório</b>	<a href="mailto:owen.cronin@hotmail.com">owen.cronin@hotmail.com</a> (segundo autor - Barton - mesmo autor do art. 13; além disso, a Orla está nesse estudo também.)
7. <b>Tipo de publicação</b>	Relatório Completo de estudo
8. <b>Fonte de financiamento do estudo</b>	Esta pesquisa foi financiada pela Science Foundation Ireland (SFI) na forma de um centro financeiro (APC microbiome Ireland grant SFI / 12 / RC / 2273) e pelo Centro Irlandês para Pesquisa e Educação em Artrite (I CARE).
9. <b>Possíveis conflitos de interesse</b>	Os autores declaram que não há conflito de interesses neste estudo.
10. <b>Notas:</b>	

## 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. <b>Tipo de estudo</b>	Ensaio Clínico Não Randomizado (NECR)	Sim	p. 2
	Outro tipo de estudo - Citar	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupos intervenção (apenas exercício e exercício com suplementação) e controle (suplemento sem exercício)	Sim	p. 02
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	03 meses	p. 02
12. <b>Participantes</b>	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Sim	p. 02
13. <b>Tipos de intervenção</b>	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 02
14. <b>Tipos de medidas de resultado</b>	Alteração da diversidade microbiana intestinal: O número de indivíduos nos grupos intervenção e controle, a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	Incerto	p. 05 - 08
15. <b>Decisão:</b>	<b>ESTUDO ELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA</b>		
16. <b>Motivo da exclusão</b>			
17. <b>Notas:</b>	Dados de Média, DP, erro padrão e tamanho do efeito da amostra de bactérias não disponíveis.		

### 3. População e cenário

	<b>Descrição</b> <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<b>18. Descrição da população</b> <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>	sedentary women that were aged 65 years and over	p. 02
<b>19. Configuração</b> <i>(incluindo localização e contexto social)</i>	Thirty-two healthy sedentary women that were aged 65 years and over were recruited from the residents of Osaka City, Japan, by an advertisement in a local magazine.	p. 02
<b>20. Critério de inclusão</b>	None of the subjects engaged in a regular exercise for more than 1 h per week. Health status and the use of medication were assessed by structured interview.	p. 02
<b>21. Critério de exclusão</b>	Applicants presenting a history of ischemic heart disease, chronic heart failure, stroke, severe hypertension, diabetes, or neuropsychiatric disorder were excluded from the study. Applicants who were judged by a physician to be unable or ill-equipped to participate in the exercise program were also excluded.	p. 02
<b>22. Método(s) de recrutamento de participantes</b>	By an advertisement in a local magazine	p. 02
<b>23. Notas:</b>		

### 4. Métodos

	<b>Descrições conforme declaradas no relatório / documento</b>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<b>24. Objetivo do estudo</b>	In the present study, we examined the effects of exercise interventions on intestinal microbiotic composition in healthy elderly women	p. 02
<b>25. Projeto</b> <i>(Ex: paralelo, cruzado, não RCT)</i>	Não se aplica	
<b>26. Unidade de alocação</b> <i>(por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)</i>	The study design involved a 12-week non-randomized, comparative trial, in which the allocation of the participants to either of the two exercise groups, AE and TM, was based on their own preference.	p. 03
<b>27. Data de início</b>	This study was conducted between the first recruitment of the participants on September 2016	p. 03
<b>28. Data final</b>	The final follow-up of the participants on 24 January 2018	p. 03
<b>29. Duração da participação</b>		

(do recrutamento ao último acompanhamento)		
30. Notas:		

## 5. Avaliação de risco de viés

### The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Version 19 September 2016

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

#### ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

##### Specify the review question

Participants	Thirty-two healthy sedentary women
Experimental intervention	aerobic exercise training (AE)
Comparator	trunk muscle training (control condition; TM)
Outcomes	Gut Microbiota changes

##### List the confounding domains relevant to all or most studies

Níveis de atividade física antes da intervenção; Dieta.

##### List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

Todas as mulheres foram submetidas às mesmas atividades, dietas e avaliações.

## ROBINS-I tool (Stage II): For each study

### Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Agrupamento não randomizado.
Participants	Thirty-two healthy sedentary women
Experimental intervention	Treinamento aeróbico
Comparator	Treinamento Muscular de tronco (CORE)

### Is your aim for this study...?

X	to assess the effect of <i>assignment to</i> intervention
	to assess the effect of <i>starting and adhering to</i> intervention

### Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Variação da diversidade microbiana intestinal antes e após o experimento. Avaliar o tamanho do efeito da prática de exercícios aeróbicos e se esses exercícios podem conferir alteração significativa da composição e abundância do microbioma gastrointestinal.

### Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Following the interventions, the relative abundance of *Bacteroides* was significantly increased, and that of *Clostridium* subcluster XIVa was only decreased in the AE group.  
(p. 09)

### Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

*“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the*

*intervention. "Validity" refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while "reliability" refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).*

<b>(i) Confounding domains listed in the review protocol</b>				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?

<b>(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important</b>				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?  (Favour experimental / Favour comparator / No information)
MARCADORES METABÓLICOS	FGP (mmol/L), TG (mmol/L), LDL-C (mmol/L), HDL-C (mmol/L).	Não	Sim	No information
MICROBOTA INTESTINAL	Bacteroides, Clostridium, prevotella, Lactobacillales, Bifidobacterium.	Não. Comparador de interesse da revisão.	Sim	Favour experimental

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Body fat (%), Leg Muscle mass (Kg), number of steps (steps/day).	Não. O peso, índice de gordura corporal, massa muscular etc. provavelmente podem influenciar a variável de interesse.	Sim	No information
INGESTA DE NUTRIENTES	Total de energia (g/day), carboidratos (g/day), proteínas (g/day), lipídios (g/day), fibra (g/day)	Não	Sim	No information

\* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

### Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

*“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.*

<b>(i) Co-interventions listed in the review protocol</b>		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
INGESTA DE NUTRIENTES	Não	No information
NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information
HÁBITOS INTESTINAIS	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

**(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important**



Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

## Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
<b>Bias due to confounding</b>		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If <u>N/PN</u> to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	<u>PN</u> Os dados foram apresentados e reportados no texto. No entanto, falta a disponibilidade dos dados tabulados.	<b>Y / PY / <u>PN / N</u></b>
<b>If <b>Y/PY</b> to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		

<p>1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?</p> <p><b>If N/PN</b>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p><b>If Y/PY</b>, go to question 1.3.</p>		<p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>
<p>1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?</p> <p><b>If N/PN</b>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p><b>If Y/PY</b>, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)</p>		<p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>

<p><b>Questions relating to baseline confounding only</b></p>		
<p>1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?</p>	<p><u>PY</u></p>	<p>NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI</p>
<p>1.5. <b>If <u>Y/PY</u> to 1.4:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?</p>	<p><u>PY</u></p>	<p>NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI</p>
<p>1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?</p>	<p><u>N</u></p>	<p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p>
<p><b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b></p>		

1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	NA	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
1.8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

<b>Bias in selection of participants into the study</b>		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? <b>If <u>N/PN</u> to 2.1: go to 2.4</b>	N	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. <b>If <u>Y/PY</u> to 2.1:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?  2.3 <b>If <u>Y/PY</u> to 2.2:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N  N	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI  NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI

2.5. If <b>Y/PY</b> to 2.2 and 2.3, or <b>N/PN</b> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NA / <u>Y/PY</u> / <b>PN</b> / <b>N</b> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in classification of interventions</b>		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	<u>Y</u> Sim, as participantes foram alocadas em dois grupos e escolheram em que grupo gostaria de participar (controle -TM ou experimental - AE). Após a escolha, foram comparadas entre si antes e após a intervenção.	<u>Y/PY</u> / <b>PN</b> / <b>N</b> / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	<u>Y</u> Sim, há previamente a definição dos critérios de recrutamento e seleção dos participantes.	<u>Y/PY</u> / <b>PN</b> / <b>N</b> / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	<u>PN</u> Todos os dados sobre a intervenção e dieta foram coletados pelos pesquisadores.	<b>Y</b> / <b>PY</b> / <u>PN</u> / <b>N</b> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>		
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.2. <b>If Y/PY to 4.1:</b> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
<b>If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6</b>		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.6. <b>If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5:</b> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to missing data</b>
---------------------------------

5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	<u>Y</u> No entanto, os dados foram dispostos majoritariamente em gráficos e percentuais, impossibilitando adicionar os estudos para uma análise quantitativa.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	<u>PN</u> No entanto, duas participantes do grupo TM (controle) e uma participante do grupo experimental (AE) pediram para sair da pesquisa durante a prática das atividades de intervenção.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	<u>PN</u> No entanto, duas participantes do grupo TM (controle) e uma participante do grupo experimental (AE) pediram para sair da pesquisa durante a prática das atividades de intervenção.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
5.4 If <b>PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3</b> : Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
5.5 If <b>PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3</b> : Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / <u>NI</u>
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in measurement of outcomes</b>		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	<u>N</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>

6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<u>Y</u> Uma vez que não houve nenhum tipo de cegamento em relação à avaliação dos resultados.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	<u>Y</u>	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	<u>PN</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in selection of the reported result</b>		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	<u>PY</u> Os resultados são relatados em tabelas e gráficos.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	<u>PY</u> Os analistas especificam os métodos de análise previamente.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	<u>PY</u> Provavelmente não houve seletividade de resultados em relação a análises de subgrupo.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Critical</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	--	---

<b>Overall bias</b>		
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Moderate</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	<b>Favours experimental:</b> O resultado do estudo reporta que exercícios aeróbicos (exercícios de endurance) podem impactar na diversidade da microbiota.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

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





# 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

Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial

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

Kern 2020

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores relatam os resultados para os participantes por protocolo de um ensaio clínico randomizado que investiga os efeitos do exercício aeróbico regular de diferentes intensidades e modalidades com gasto de energia de exercício semelhante na estrutura geral da comunidade, abundância de gêneros comuns e potencial funcional inferido do microbioma intestinal humano

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	22/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial
4. ID do relatório	<a href="http://10.3390/nu12092610">http://10.3390/nu12092610</a>

5.	<b>Detalhes de referência</b>	© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2019
6.	<b>Detalhes de contato do autor do relatório</b>	kern@sund.ku.dk
7.	<b>Tipo de publicação</b>	Relatório Completo de estudo
8.	<b>Fonte de financiamento do estudo</b>	O trabalho é realizado como parte do programa de pesquisa 'Governing Obesity', financiado pelo Programa de Excelência para Pesquisa Interdisciplinar da Universidade de Copenhagen ( <a href="http://go.ku.dk/">http://go.ku.dk/</a> ). Financiamento adicional foi fornecido pela Faculdade de Ciências Médicas e de Saúde da Universidade de Copenhagen, TrygFonden e Gerda og Aage Haenschs Fond.
9.	<b>Possíveis conflitos de interesse</b>	Os autores declaram que não têm interesses conflitantes
10.	<b>Notas:</b>	

## 2. ELEGIBILIDADE

<b>Características do Estudo</b>	<b>Critérios de inclusão da revisão</b> <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	<b>Sim/ Não / Incerto</b>	<b>Localização no texto</b>
1. <b>Tipo de estudo</b>	Ensaio Clínico randomizado - ECR	Sim	Título
	Ensaio não randomizado	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Sim	p. 126
	130 participantes foram randomizados em uma proporção 1:2:2:2: Grupo controle (Atividades habituais - CON) e intervenção (BIKE, MOD ou VIG).	Sim	p. 126
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	3 e 6 meses 5x por semana	p. 126
2. <b>Participantes</b>	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 126
3. <b>Tipos de intervenção</b>	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 126
4. <b>Tipos de medidas de resultado</b>	Alteração da diversidade microbiana intestinal  O número de indivíduos nos grupos intervenção, a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	Sim	p. 126
5. <b>Decisão:</b>	<b>ESTUDO ELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE</b>		
6. <b>Motivo da exclusão</b>	<b>DADOS DISPONÍVEIS.</b>		
7. <b>Notas:</b>	<b>Este estudo é o mais relevante dentre os encontrados.</b>		

### 3. População e cenário

	<b>Descrição</b> <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
3. <b>Descrição da população</b> <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>	De novembro de 2013 a outubro de 2015, foram recrutadas consecutivamente mulheres saudáveis, de 20 a 45 anos, brancas, com sobrepeso e obesos de classe 1 e homens da área de Copenhague, que não foram auto-relatados ou objetivamente determinados como fisicamente ativos.	Suplementar paper (38) p. 123
3. <b>Configuração</b> <i>(incluindo localização e contexto social)</i>	Mulheres e homens com sobrepeso e obesos de classe 1 da área de Copenhague, que não foram autorreferidos ou objetivamente determinados como fisicamente ativos.  O estudo envolve três grupos de exercícios com um grupo ativo de deslocamento de bicicleta (BIKE) e dois grupos AFTL com diferenças na intensidade do exercício; 50% e 70% do consumo de oxigênio de pico (VO2pico, MOD e VIG), respectivamente, bem como um grupo de controle sem exercício (CON).	Suplementar paper (38) p. 123
3. <b>Critério de inclusão</b>	Saudável; Nenhum envolvimento habitual em atividade física estruturada; Índice de massa corporal: 25–35 kg / m <sup>2</sup> ; Etnia: Caucasiana.	Suplementar paper (38) p. 123
3. <b>Critério de exclusão</b>	Percentual de gordura corporal <32% para mulheres e <25% para homens; VO2pico > 40 ml O <sub>2</sub> / kg / min para mulheres e > 45 ml O <sub>2</sub> / kg / min para homens; Uso habitual de medicamentos; Fumar; Glicose plasmática em jejum > 6,1 mmol / l; Pressão arterial > 140/90 mm Hg; Eletrocardiografia anormal em repouso ou em trabalho; Pais ou irmãos com diagnóstico de diabetes tipo 2; Para mulheres: concentração de hormônio folículo estimulante > 35 mU / ml, gravidez ou planejamento de gravidez no próximo ano; VO2pico: consumo de oxigênio de pico determinado durante o exercício graduado em um ciclo estacionário.	p. 02
3. <b>Método(s) de recrutamento de participantes</b>	Uma ampla abordagem para recrutar participantes foi aplicada; anúncios para o estudo foram postados na mídia local e na Internet (por exemplo, Facebook e forsøgsperson.dk). Com o contato de participantes potenciais, uma descrição detalhada do estudo e um questionário online foram fornecidos para a triagem de elegibilidade.	Suplementar paper (38) p. 123
3. <b>Notas:</b>		

### 4. Métodos

	<b>Descrições conforme declaradas no relatório / documento</b>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>

4. <b>Objetivo do estudo</b>	investigar os efeitos do exercício aeróbio regular de diferentes intensidades e modalidades com gasto de energia de exercício semelhante na estrutura geral da comunidade, abundância de gêneros comuns e potencial funcional inferior do microbioma intestinal humano.	p. 02
5. <b>Projeto</b> (Ex: paralelo, cruzado, não RCT)	Projeto paralelo, conforme relatado: Suplementar paper (38) p. 123	p. 02
6. <b>Unidade de alocação</b> (por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)	A proporção de alocação foi de 1: 2: 2: 2 para CON, BIKE, MOD e VIG, e foi estratificada por gênero em uma sequência de alocação permutada com blocos de 7 a 14 participantes por estrato para garantir uma inclusão equilibrada dos participantes nos diferentes grupos ao longo da intervenção. Casais que moram juntos foram oferecidos para serem co-randomizados para o mesmo grupo.	Suplementar paper (38) p. 123
7. <b>Data de início</b>	11/2013	Suplementar paper (38) p. 123
8. <b>Data final</b>	11/2019	p. 01
9. <b>Duração da participação</b> (do recrutamento ao último acompanhamento)	O ensaio foi projetado para investigar os benefícios para a saúde de 6 meses de deslocamento ativo	
10. <b>Notas:</b>		

## 5. Avaliação de risco de viés

### Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
1. A sequência de randomização foi aleatória?	<i>Provavelmente Sim</i>	A proporção de alocação foi de 1: 2: 2: 2 para CON, BIKE, MOD e VIG, e foi <b>estratificada por gênero</b> em uma sequência de alocação permutada com blocos de 7 a 14 participantes por estrato para garantir uma inclusão equilibrada de participantes no diferentes grupos ao longo da intervenção. Casais que moram juntos foram oferecidos para serem co-randomizados para o mesmo grupo.	A análise é baseada em um <b>artigo suplementar</b> de um ensaio clínico randomizado de 6 meses, deslocamento ativo para melhorar a saúde e o bem-estar na vida cotidiana (ACTIWE). P. 123 e fig. 2
2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e atribuídos às intervenções?	<i>Sim</i>		P. 123
3. Possíveis diferenças entre os grupos no baseline sugerem falhas no	<i>Provavelmente Não</i>		P. 123

processo de randomização?			
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b>	<p>O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>		

#### Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da aderir à intervenção)

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o ensaio?	<i>Sim</i>	Um total de 188 participantes foram incluídos para o estudo, mas 58 indivíduos retiraram seu consentimento durante o teste de linha de base, deixando 130 participantes para serem randomizados: CON: n = 18, BICICLETA: n = 35, MOD: n = 39, VIG: n = 38.	p. 123 e 124; fig. 02
2. As pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o ensaio?	<i>Sim</i>	<p>Tanto os participantes do estudo quanto as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes de tais intervenções, uma vez que não existe a possibilidade de cegamento em pesquisas com intervenção de exercícios físicos.</p> <p>A supervisão pessoal das sessões de exercícios não era viável nem compatível com o desenho do estudo. Em vez disso, os participantes deveriam administrar e programar suas próprias sessões de exercícios. Os participantes que foram randomizados para BIKE que não possuíam uma bicicleta adequada aos requisitos do estudo receberam uma bicicleta (Nishiki Touring Master F / M, 7 velocidades, bicicletas Nishiki, Gotemburgo, Suécia). No MOD e VIG, os participantes receberam uma associação de 1 ano para um centro de fitness (Fitness World, Valby, Dinamarca) que opera cerca de 75 instalações de treinamento na área metropolitana de Copenhague. Para participantes de MOD e VIG, uma variedade de modalidades</p>	Artigo complementar, p. 125

		de exercício aeróbico foi recomendada individualmente e os participantes desses grupos foram instruídos a variar o tipo de exercício entre caminhada / corrida, ciclismo estacionário ou remo e step-machine ou cross trainer e outras atividades aeróbicas.	
3. Se <b>S / PS / NI</b> para 1 ou 2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto do ensaio?	Provavelmente Não		
4. Se <b>S / PS</b> para 3: Essas possíveis alterações do protocolo terão impacto no efeito da (s) intervenção (ões), afetando o resultado?	XXX	Não se aplica	
5. Se <b>S / PS / NI</b> para 4: Esses desvios da intervenção pretendida foram balanceados (equilibrados) entre os grupos?	XXX	Não se aplica	
6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito das intervenções?	Sim	As comparações entre os grupos de conformidade com a prescrição de exercícios foram realizadas por meio de análise de variância com o desfecho em função do grupo. No caso de um teste F significativo, testes t post hoc foram realizados para avaliar as diferenças entre os grupos. Os dados distorcidos à direita foram transformados em log para atingir a normalidade. Os dados para a frequência de exercício não atenderam à suposição de normalidade após a transformação e foram analisados usando ANOVA de uma via (teste H de Kruskal-Wallis).	p. 03 do artigo original
7. Se <b>N / PN / NI</b> a 6: Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes no grupo para o qual foram randomizados?	XXX	Não se aplica	
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	Baixo Risco		

<p><i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i></p>			
<p><b>Notas:</b> O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>			

### Domínio 3: Risco de viés devido à falta de dados nos resultados

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<p>1. Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?</p>	<b>Não</b>	Tabela complementar de comparação entre BIKE; MOD e VIG.	Figuras 1, 2 e 3; Materiais complementares: Table S1; Table S2; Table S3... Table Sn.
<p>2. Se <b>N / PN / NI</b> para 1: Há evidência de que o resultado possa não ter sido enviesado pela falta de dados nos resultados? <b>(Análises de sensibilidade...)</b></p>	<b>Não</b>	Os dados descritivos são apresentados como médias e desvios-padrão para dados com distribuição normal ou como medianas e percentis 25 e 75 para dados com distribuição não normal.	
<p>3. Se <b>N / PN</b> para 2: O resultado pode ter sido enviesado pelo verdadeiro valor dos dados faltantes?</p> <p><i>(ex.: perda de follow-up devido à agravo de saúde vs por outras razões não relacionadas ao resultado).</i></p>	<b>Sim</b>	Não se aplica	
<p>4. Se <b>Y / PY / NI</b> para 3: É possível que o verdadeiro valor dos dados faltantes tenham afetado os resultados?</p>	<b>Provavelmente Não</b>	Não se aplica	
<p><i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i></p>	<b>Algumas Preocupações</b>		

<p><i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i></p>			
<p><b>Notas:</b> O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado.</b></p>			

#### Domínio 4: Risco de viés devido às medições dos resultados

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<p>1. O método de medição do resultado foi inadequado?</p>	<p><b>Não</b></p>	<p>Um total de 6.269.045 leituras de 16S rRNA foi gerado a partir de amostras fecais de completadores de protocolo, com uma mediana de 24.599 (21.382; 26.978) leituras para CON, 23.931 (21.314; 26.581) para BIKE, 23.801 (21.345; 26.582) para MOD e 24.529 ( 22.160; 27.270) para VIG.</p>	<p>A composição do microbioma da linha de base é mostrada na Tabela Suplementar S2.</p>
<p>2. A medição ou averiguação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?</p>	<p><b>Não</b></p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>3. Se N / PN / NI para 1 e 2: Os avaliadores dos resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?</p>	<p><b>Sim</b></p>	<p>A supervisão pessoal das sessões de exercícios não era viável nem compatível com o desenho do estudo. Em vez disso, os participantes deveriam administrar e programar suas próprias sessões de exercícios. Os participantes que foram randomizados para BIKE que não possuíam uma bicicleta adequada aos requisitos do estudo receberam uma bicicleta (Nishiki Touring Master F / M, 7 velocidades, bicicletas Nishiki, Gotemburgo, Suécia). No MOD e VIG, os participantes receberam uma associação de 1 ano para um centro de fitness (Fitness World, Valby, Dinamarca) que opera cerca de 75 instalações de treinamento na área metropolitana de Copenhague. Para participantes de MOD e VIG, uma variedade de modalidades de exercício aeróbico foi recomendada</p>	<p>Artigo complementar, p. 125.</p>



		individualmente e os participantes desses grupos foram instruídos a variar o tipo de exercício entre caminhada/corrida, ciclismo estacionário ou remo e step-machine ou cross trainer e outras atividades aeróbicas.	
4. Se <b>Y / PY / NI</b> para 3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	<b>Não</b>	Não se aplica	
5. Se <b>Y / PY / NI</b> para 4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	XXX	Não se aplica	
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b>	<p>O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>		

#### Domínio 5: Risco de viés devido à seleção do resultado relatado

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
1. Os dados que produziram os resultados foram analisados de acordo com um planejamento pré-especificado antes que os resultados estivessem disponíveis?	<b>Sim</b>		
2. O resultado relatado foi escolhido entre um	<b>Sim</b>		

conjunto de medidas coletadas?  (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo)  <i>S/PS/N/PN/NI</i>			
3. O resultado relatado foi selecionado entre as múltiplas análises de dados elegíveis?  <i>S/PS/N/PN/NI</i>	<b>Provavelmente Não</b>		
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Alto Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>	<b>Toward Null</b>		

#### RISCO GERAL DE VIÉS

<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Risco de viés</b> <i>Baixo / alto / algumas preocupações</i>	<b>Suporte para julgamento</b>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<b>Opcional: Qual é a direção geral prevista de viés para esse resultado?</b>	<b>Alto Risco</b>	Rob2	

#### JULGAMENTO GERAL DO RISCO DE VIÉS

<b>Julgamento</b>	<b>Critério</b>
<b>Baixo Risco de viés</b>	O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios para este resultado.
<b>Algumas preocupações</b>	O estudo é considerado para levantar algumas preocupações em pelo menos um domínio para este resultado, mas não apresenta alto risco de viés para qualquer domínio.
<b>Alto risco de viés</b>	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado. Ou O estudo é considerado como tendo algumas preocupações para vários domínios de uma forma que reduz substancialmente a confiança no resultado.



# 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 an 8-week Exercise Training on Gut Microbiota in Physically Inactive Older Women

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

Zhong 2020

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

Não se aplica

### Notas:

O presente estudo buscou interrogar as correlações entre o microbioma intestinal e os níveis de atividade física e consumo de proteínas. Para fazer isso, usando uma combinação de sequenciamento shotgun de próxima geração e análise metabolômica, examinaram prospectivamente o **impacto do exercício, com e sem suplementação** de proteína de soro de leite, no microbioma intestinal humano adulto. Relatam que **8 semanas de treinamento aeróbio** e de resistência combinados levaram a modestas alterações na composição e atividade do microbioma intestinal de indivíduos sedentários. Os participantes que consumiram proteína de soro de leite diariamente experimentaram uma alteração marcante na diversidade de seu viroma intestinal após 8 semanas de suplementação oral.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	22/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos

3. <b>Título do relatório</b>	A Prospective Metagenomic and Metabolomic Analysis of the Impact of Exercise and/or Whey Protein Supplementation on the Gut Microbiome of Sedentary Adults
4. <b>ID do relatório</b>	<a href="https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18">https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18</a>
5. <b>Detalhes de referência</b>	Copyright © 2018 Cronin et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.
6. <b>Detalhes de contato do autor do relatório</b>	<a href="mailto:owen.cronin@hotmail.com">owen.cronin@hotmail.com</a> (segundo autor - Barton - mesmo autor do art. 13; além disso, a Orla está nesse estudo também.)
7. <b>Tipo de publicação</b>	Relatório Completo de estudo
8. <b>Fonte de financiamento do estudo</b>	Esta pesquisa foi financiada pela Science Foundation Ireland (SFI) na forma de um centro financeiro (APC microbiome Ireland grant SFI / 12 / RC / 2273) e pelo Centro Irlandês para Pesquisa e Educação em Artrite (I CARE).
9. <b>Possíveis conflitos de interesse</b>	Os autores declaram que não há conflito de interesses neste estudo.
10. <b>Notas:</b>	

## 2. ELEGIBILIDADE

<b>Características do Estudo</b>	<b>Critérios de inclusão da revisão</b> <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	<b>Sim/ Não / Incerto</b>	<b>Localização no texto</b>
11. <b>Tipo de estudo</b>	Ensaio Clínico Randomizado (ECR)	ECR - Sim	p. 2
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupos intervenção (apenas exercício e exercício com suplementação) e controle (suplemento sem exercício)	Sim	p. 02
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	03 meses	p. 02
12. <b>Participantes</b>	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 02
13. <b>Tipos de intervenção</b>	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 02
14. <b>Tipos de medidas de resultado</b>	Alteração da diversidade microbiana intestinal: O número de indivíduos nos grupos intervenção e controle, a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	Incerto	p. 05 - 08
15. <b>Decisão:</b>	<b>ESTUDO ELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE</b>		
16. <b>Motivo da exclusão</b>			
17. <b>Notas:</b>	Dados de Média, DP, erro padrão e tamanho do efeito da amostra de bactérias disponíveis.		

### 3. População e cenário

	<b>Descrição</b> <i>Inclua informações comparativas para cada grupo (ou seja, intervenção e controles), se disponíveis</i>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<b>18. Descrição da população</b> <i>(a partir do qual os participantes do estudo são selecionados)</i>	adultos com idade $\geq$ 60 anos	p. 02
<b>19. Configuração</b> <i>(incluindo localização e contexto social)</i>	China	p. 02
<b>20. Critério de inclusão</b>	Os participantes eram elegíveis para o estudo se tivessem as seguintes características: (1) idade de 60 a 75 anos; (2) HbA1c <6,5%; (3) glicemia de jejum <7,0 mmol / L; (4) capacidade de viver de forma independente na comunidade, sem restrições de marcha ou equilíbrio; e (5) nenhum diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou diabetes mellitus tipo 2.	p. 02
<b>21. Critério de exclusão</b>	Os participantes eram elegíveis para o estudo se tivessem as seguintes características: (1) idade de 60 a 75 anos; (2) HbA1c <6,5%; (3) glicemia de jejum <7,0 mmol / L; (4) capacidade de viver de forma independente na comunidade, sem restrições de marcha ou equilíbrio; e (5) nenhum diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou diabetes mellitus tipo 2.	p. 02
<b>22. Método(s) de recrutamento de participantes</b>	Os participantes foram recrutados por meio da comunidade e submetidos a exames médicos abrangentes.	p. 02
<b>23. Notas:</b>		

### 4. Métodos

	<b>Descrições conforme declaradas no relatório / documento</b>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
<b>24. Objetivo do estudo</b>	A hipótese é que um treinamento físico de 8 semanas de intensidade moderada pode alterar a diversidade da microbiota intestinal e aumentar a abundância relativa de bactérias com efeitos anti-inflamatórios em mulheres idosas. with anti-inflammatory effects in elderly women.	p. 02
<b>25. Projeto</b> <i>(Ex: paralelo, cruzado, não RCT)</i>	Não se aplica	
<b>26. Unidade de alocação</b> <i>(por indivíduos, grupos / grupos ou partes do corpo)</i>	Randomized (n = 14) Control Group (n = 6) Exercise Group (n = 6)	Fig. 01
<b>27. Data de início</b>	Este estudo foi realizado entre dezembro de 2018 e janeiro de 2019.	p. 02
<b>28. Data final</b>	Este estudo foi realizado entre dezembro de 2018 e janeiro de 2019.	p. 02
<b>29. Duração da participação</b>	Este estudo foi realizado entre dezembro de 2018 e janeiro de 2019	p. 02

(do recrutamento ao último acompanhamento)		
30. Notas:		

## 5. Avaliação de risco de viés

### Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
1. A sequência de randomização aleatória foi aleatória?	<i>Provavelmente Sim</i>	Neste estudo de 8 semanas, o agrupamento foi realizado por uma tabela de números aleatórios gerada por computador, cada indivíduo tem a mesma oportunidade de entrar no grupo de exercício e grupo de controle. Os participantes foram aleatoriamente designados a um de dois grupos: um grupo controle que manteve a vida diária ou um grupo de exercícios que participou do exercício aeróbio e resistido combinado.	p. 03
2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e atribuídos às intervenções?	<i>Provavelmente Sim</i>	Não se aplica	P. 03
3. Possíveis diferenças entre os grupos no baseline sugerem falhas no processo de randomização?	<i>Provavelmente Não</i>	Não se aplica	P. 123
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b>	<p>O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>		

### Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da aderir à intervenção)

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)

<p>1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o ensaio?</p>	<p><i>Sim</i></p>	<p>Os participantes do grupo de controle foram instruídos a não participar de exercícios, mas foram orientados a assistir aos vídeos relacionados à saúde duas vezes por mês. No grupo de exercícios, os indivíduos participaram de exercícios aeróbicos e de resistência combinados quatro vezes por semana.</p>	<p>p. 03; fig. 01</p>
<p>2. As pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o ensaio?</p>	<p><i>Sim</i></p>	<p>Os participantes do grupo de controle foram instruídos a não participar de exercícios, mas foram orientados a assistir aos vídeos relacionados à saúde duas vezes por mês. No grupo de exercícios, os indivíduos participaram de exercícios aeróbicos e de resistência combinados quatro vezes por semana.</p>	<p>p. 03; fig. 01</p>
<p>3. Se <b>S / PS / NI</b> para 1 ou 2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto do ensaio?</p>	<p>Provavelmente <i>Não</i></p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>4. Se <b>S / PS</b> para 3: Essas possíveis alterações do protocolo terão impacto no efeito da (s) intervenção (ões), afetando o resultado?</p>	<p>XXX</p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>5. Se <b>S / PS / NI</b> para 4: Esses desvios da intervenção pretendida foram balanceados (equilibrados) entre os grupos?</p>	<p>XXX</p>	<p>Não se aplica</p>	
<p>6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito das intervenções?</p>	<p><i>Sim</i></p>	<p>A análise dos dados foi realizada no SPSS Statistics versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados contínuos são apresentados como média com desvio padrão e os dados categóricos são expressos como percentagens. No início do estudo, as comparações de grupo de variáveis contínuas foram avaliadas usando o teste t de amostras independentes para dados normalmente distribuídos ou o teste U de Mann-Whitney para dados não distribuídos normalmente. A distribuição normal dos dados contínuos foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste exato de Fisher foi usado para comparar variáveis categóricas. Após a intervenção, as comparações dentro do</p>	<p>Pág. 04</p>

		grupo da microbiota intestinal e da função física foram realizadas usando o teste t de amostras emparelhadas para dados normalmente distribuídos ou o teste de Wilcoxon para dados não distribuídos. Realizamos uma análise de variância de medidas repetidas (RM-ANOVA) para identificar mudanças entre os grupos na microbiota intestinal e função física após a intervenção de exercício de 8 semanas. Os dados que descrevem a abundância relativa da microbiota intestinal foram apresentados como uma transformação exponencial da média $\pm$ desvio padrão dos dados padronizados. Além disso, a análise de correlação de Pearson foi usada para explorar a associação entre a microbiota intestinal e a função física.	
7. Se <b>N / PN / NI</b> a 6: Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes no grupo para o qual foram randomizados?	XXX	Não se aplica	
<b>Julgamento do Risco de Viés</b> (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b>	<p>O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>		

### Domínio 3: Risco de viés devido à falta de dados nos resultados

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
1. Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim	Para investigar os efeitos do treinamento físico de 8 semanas na diversidade da microbiota intestinal, os índices de diversidade alfa, como Sobs, Chao, Ace, Shannon e Simpson foram avaliados primeiro. As curvas de rarefação alcançaram profundidade de amostragem suficiente no grupo de exercícios e no grupo de controle	Apêndice 01, material suplementar, figura 1S.



2. Se <b>N / PN / NI</b> para 1: Há evidência de que o resultado possa não ter sido enviesado pela falta de dados nos resultados? (Análises de sensibilidade...)	XXX	Não se aplica	
3. Se <b>N / PN</b> para 2: O resultado pode ter sido influenciado pelo verdadeiro valor dos dados faltantes?  (ex.: perda de follow-up devido à agravo de saúde vs por outras razões não relacionadas ao resultado).	XXX	Não se aplica	
4. Se <b>Y / PY / NI</b> para 3: É possível que o verdadeiro valor dos dados faltantes tenham afetado os resultados?	XXX	Não se aplica	
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b> O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration. <b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado.</b>			

#### Domínio 4: Risco de viés devido às medições dos resultados

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
1. O método de medição do resultado foi inadequado?	<b>Não</b>	Diversidade alfa é a análise da diversidade de espécies em uma única amostra de microbiota, incluindo índice de espécies observadas, índice de Chao, índice de Ace, índice de Shannon, índice de Simpson e índice de boa cobertura [26]. Para investigar os efeitos do	Apêndice 01, material suplementar, figura 1S.

		treinamento físico de 8 semanas na diversidade da microbiota intestinal, os índices de diversidade alfa, como Sobs, Chao, Ace, Shannon e Simpson foram avaliados primeiro. As curvas de rarefação alcançaram profundidade de amostragem suficiente no grupo de exercício e no grupo de controle	
2. A medição ou averiguação do resultado pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Provavelmente Não	Não se aplica	
3. Se N / PN / NI para 1 e 2: Os avaliadores dos resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Os participantes do grupo de controle foram instruídos a não participar de exercícios, mas foram orientados a assistir aos vídeos relacionados à saúde duas vezes por mês. No grupo de exercícios, os indivíduos participaram de exercícios aeróbicos e de resistência combinados quatro vezes por semana.	P. 03, fig. 01
4. Se Y / PY / NI para 3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não	Não se aplica	
5. Se Y / PY / NI para 4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	XXX	Não se aplica	
<i>Julgamento do Risco de Viés (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)</i>	Baixo Risco		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			

**Domínio 5: Risco de viés devido à seleção do resultado relatado**

Perguntas de sinalização	Risco de viés <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto (pg & ¶ / fig / tabela)
1. Os dados que produziram os resultados foram analisados de acordo com um planejamento pré-especificado antes que os resultados estivessem disponíveis?	Provavelmente Sim		
2. O resultado relatado foi escolhido entre um conjunto de medidas coletadas?  (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo)  <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Provavelmente Não		
3. O resultado relatado foi selecionado entre as múltiplas análises de dados elegíveis?  <i>S/PS/N/PN/NI</i>	Provavelmente Não		
<b>Julgamento do Risco de Viés</b> (Ver algoritmo ROB2 IRPG beta v7)	<b>Baixo Risco</b>		
<i>Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?</i>			
<b>Notas:</b>	<p>O desenvolvimento da ferramenta RoB 2 foi apoiado pela Rede MRC de Hubs para Pesquisa de Metodologia de Ensaio (MR / L004933 / 2- N61), com o apoio do host MRC ConDuCT-II Hub (Colaboração e inovação para Difícil e Complexo randomizado controlado Trials In Invasive procedures - MR / K025643 / 1), pela bolsa de pesquisa MRC MR / M025209 / 1, e por uma bolsa da The Cochrane Collaboration.</p> <p><b>S = Sim; PS = Provavelmente Sim; N = Não; PN = Provavelmente Não; NI = Não Informado</b></p>		

### RISCO GERAL DE VIÉS

Julgamento do risco de viés	Risco de viés <i>Baixo / alto / algumas preocupações</i>	Suporte para julgamento	Localização no texto <i>(pg &amp; ¶ / fig / tabela)</i>
Opcional: Qual é a direção geral prevista de viés para esse resultado?	<b>Baixo Risco</b>	130 participantes foram randomizados em uma proporção de 1: 2: 2: 2 para qualquer um	

### JULGAMENTO GERAL DO RISCO DE VIÉS

Julgamento	Critério
<b>Baixo Risco de viés</b>	<b>O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios para este resultado.</b>
Algumas preocupações	O estudo é considerado para levantar algumas preocupações em pelo menos um domínio para este resultado, mas não apresenta alto risco de viés para qualquer domínio.
Alto risco de viés	O estudo é considerado de alto risco de viés em pelo menos um domínio para este resultado. Ou O estudo é considerado como tendo algumas preocupações para vários domínios de uma forma que reduz substancialmente a confiança no resultado.

## **B.2 Artigos Excluídos**



Formulário de Coleta de Dados

## Revisão da Intervenção - Ensaio Randomizado e não Randomizado

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

Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women

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

Munuka 2018

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

Não se aplica

### Notas:

O objetivo deste estudo foi determinar os efeitos de seis semanas de exercícios de endurance na composição da microbiota intestinal e nas funções de mulheres com sobrepeso.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	09/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women
4. ID do relatório	<a href="https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02323">https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02323</a>
5. Detalhes de referência	© 2007 - 2020 Frontiers Media S.A. All Rights Reserved

6. <b>Detalhes de contato do autor do relatório</b>	satu.p.pekkala@jyu.fi
7. <b>Tipo de publicação</b>	Relatório Completo de estudo
8. <b>Fonte de financiamento do estudo</b>	Este estudo foi financiado pela Fundação Juho Vainio, Finlândia.
9. <b>Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)</b>	Os autores relatam que para este estudo não existiram conflitos de interesses.
10. <b>Notas:</b>	

## 2. ELEGIBILIDADE

Características do Estudo	Crítérios de inclusão da revisão <i>(Inserir critérios de inclusão para cada característica, conforme definido no Protocolo)</i>	Sim/ Não / Incerto	Localização no texto
11. <b>Tipo de estudo</b>	Ensaio randomizado - ECR Ensaio não randomizado - NECR	Não Incerto	
	Outro tipo de estudo - Citar	Incerto	
	Coleta de dados <b>antes e depois da intervenção</b>	<b>Sim</b>	p. 03
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	p. 03
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Semana 1-2: 40 minutos; Semana 3-4: 50 mi; Semana 5-6: 60 min. 6 semanas	p. 04
12. <b>Participantes</b>	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 02
13. <b>Tipos de intervenção</b>	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 04
14. <b>Tipos de medidas de resultado</b>	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos no grupo (antes e após a intervenção), a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	Sim	p. 04, 06. 07. 09 e 10
15. <b>Decisão:</b>	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA. DADOS DISPONÍVEIS.</b>		
16. <b>Motivo da exclusão</b>	Compara a microbiota antes e após a intervenção de um mesmo grupo		
17. <b>Notas:</b>			

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



# 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

Rapid gut microbiome changes in a world-class ultramarathon runner

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

Grosicki 2019

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

Não se aplica

### Notas:

este estudo de caso mostra as mudanças mais rápidas e pronunciadas na composição do microbioma intestinal humano após exercício agudo na literatura humana. Essas descobertas fornecem mais um exemplo de como o exercício pode ser um modulador poderoso da saúde humana.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	09/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Rapid gut microbiome changes in a world-class ultramarathon runner
4. ID do relatório	<a href="https://doi.org/10.14814/phy2.14313">https://doi.org/10.14814/phy2.14313</a>



5. Detalhes de referência	© 2019 The Authors. Physiological Reports published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of The Physiological Society and the American Physiological Society.
6. Detalhes de contato do autor do relatório	ggrosicki@georgiasouthern.edu
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este estudo não possui financiamento.
9. Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)	Os autores relatam que para este estudo não existiram conflitos de interesses.
10. 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
11. Tipo de estudo	Ensaio randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado - NECR	Incerto	
	Outro tipo de estudo - citar	Incerto	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Sim	p. 03
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	p. 03
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	21 semanas	p. 02
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 02
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 02
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos no grupo (antes e após a intervenção), a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	Incerto. Não divulga todos os dados	p. 05
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA. DADOS DISPONÍVEIS.</b>		
16. Motivo da exclusão	Compara a microbiota antes e após a intervenção de um mesmo grupo		
17. Notas:			

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



# 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

Comparative Analysis of Gut Microbiota Following Changes in Training Volume Among Swimmers

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

Hampton-Marcell 2020

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores projetaram um estudo longitudinal para analisar a dinâmica do microbioma hospedeiro durante as mudanças programadas no volume de treinamento. Para este estudo preliminar, a microbiota fecal foi monitorada em 13 nadadores colegiados até a conclusão de sua temporada ativa, a fim de avaliar se uma redução no volume de treinamento causou mudanças concomitantes na estrutura da comunidade microbiana intestinal. Para explicar os efeitos de confusão das mudanças brutas na dieta, avaliaram a composição corporal como um meio indireto de contabilizar as mudanças na ingestão de energia durante o período de observação, quando o gasto de energia foi drasticamente reduzido.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	09/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos

3. <b>Título do relatório</b>	Comparative Analysis of Gut Microbiota Following Changes in Training Volume Among Swimmers
4. <b>ID do relatório</b>	<a href="https://doi.org/10.1055/a-1079-5450">https://doi.org/10.1055/a-1079-5450</a>
5. <b>Detalhes de referência</b>	© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
6. <b>Detalhes de contato do autor do relatório</b>	jarrad.marcell@gmail.com
7. <b>Tipo de publicação</b>	Relatório Completo de estudo
8. <b>Fonte de financiamento do estudo</b>	Este estudo não possui financiamento.
9. <b>Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)</b>	Os autores relatam que para este estudo não existiram conflitos de interesses.
10. <b>Notas:</b>	

## 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. <b>Tipo de estudo</b>	Ensaio randomizado - ECR Ensaio não randomizado - NECR	Não Incerto	
	Outro tipo de estudo - citar	Incerto	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Sim	p. 293
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	p. 293
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Fase 01: 32km/ semana; Fase 02: 19 km/ semana; Fase 03: 11km/ semana	p. 293
12. <b>Participantes</b>	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínicos randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 293
13. <b>Tipos de intervenção</b>	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 293
14. <b>Tipos de medidas de resultado</b>	Alteração da diversidade microbiana intestinal: O número de indivíduos no grupo (antes e após a intervenção), a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	Sim	p. 296
15. <b>Decisão:</b>	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA</b>		
16. <b>Motivo da exclusão</b>	<b>Compara a microbiota antes e após a intervenção de um mesmo grupo</b>		
17. <b>Notas:</b>			

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



# 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

Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans

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

Allen 2018

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

Não se aplica

### Notas:

O presente estudo teve como objetivo investigar se 6 semanas de treinamento de exercício aeróbico altera as comunidades microbianas intestinais e SCFA fecal em adultos magros e obesos anteriormente sedentários com controles para garantir padrões alimentares consistentes.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	09/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans
4. ID do relatório	10.1249/MSS.0000000000001495

5. Detalhes de referência	Copyright © 2018 by the American College of Sports Medicine.
6. Detalhes de contato do autor do relatório	woods1@illinois.edu
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este trabalho foi parcialmente financiado por uma bolsa de pesquisa de doutorado do American College of Sports Medicine (ACSM)
9. Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)	Os autores relatam que não possuem relações profissionais com empresas ou fabricantes que se beneficiarão com os resultados do presente estudo
10. 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
11. Tipo de estudo	Ensaio randomizado - ECR	Não	p. 747
	Ensaio não randomizado - NECR	Sim	
	Outro tipo de estudo - Longitudinal design	Sim	p. 748
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Sim	p. 749
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Semana 01: 30 min; Semana 02: 45 min; Semana 03: 60 min Semana 04 - 06: 60 min 6 semanas	p. 749
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 748
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 749
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal: O número de indivíduos no grupo (antes e após a intervenção), a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	INCERTO	p. 753
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA</b>		
16. Motivo da exclusão	Compara a microbiota antes e após a intervenção de um mesmo grupo		
17. Notas:			

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



# 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

The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study

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

Jang 2019

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

Não se aplica

### Notas:

Este estudo comparou as características da microbiota fecal usando sequenciamento de alto rendimento entre homens sedentários saudáveis (como controles), fisiculturistas e corredores de longa distância, bem como as relações entre as características da microbiota, composição corporal e estado nutricional.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	16/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study
4. ID do relatório	<a href="https://doi.org/10.1128/mSystems.00677-20">https://doi.org/10.1128/mSystems.00677-20</a>

5. Detalhes de referência	© The Author(s). 2019
6. Detalhes de contato do autor do relatório	hpark@khu.ac.kr
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este estudo foi financiado pelo Ministério da Educação da República da Coreia e pela Fundação Nacional de Pesquisa da Coreia do Sul 347 (NRF-2016S1A5A2A01023587).
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram não haver conflito de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado - NECR	Não	
	Outro tipo de estudo - citar	Observacional	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Comparação de grupo controle (bodybuilders =15 e elite distance runners = 15) com grupo experimental (Health man = 15)	Sim	p. 02
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Sim	p. 02
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 02
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Incerto	
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção (ciclistas profissionais) e controle (ciclistas amadores), <b>a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Sim	p. 06
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE</b>		
16. Motivo da exclusão	Estudo observacional (sem intervenção)		
17. Notas:	E-mail ainda não enviado ao autor?		

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



# 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

Four men in a boat: Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome

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

Keohane 2019

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

Não se aplica

### Notas:

Este estudo teve como objetivo explorar o efeito de exercícios intensos e prolongados na estrutura e atividade da comunidade da microbiota intestinal em quatro atletas bem treinados do sexo masculino que completaram com sucesso uma remada transatlântica sem suporte. Essas descobertas têm implicações para indivíduos regularmente envolvidos em exercícios de ultra-resistência e podem informar pesquisas futuras em atletas com altos volumes de treinamento.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	11/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Four men in a boat: Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome



4. ID do relatório	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.04.004">https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.04.004</a>
5. Detalhes de referência	© 2019 Sports Medicine Australia. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
6. Detalhes de contato do autor do relatório	david.keohane@ucc.ie
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Esta pesquisa foi financiada pelo Centro Irlandês para Pesquisa e Educação em Artrite (ICARE). A pesquisa dos autores também é apoiada em parte por uma concessão do Centro Farmabiótica Alimentar (APC) Microbiome Ireland (concessão no. SFI / 12 / RC / 2273). Esta bolsa é financiada pela Science Foundation Ireland.
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores relatam que para este estudo não existiram conflitos de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Incerto	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Sim	p. 1060
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	151 km por dia 33 dias	p. 1060
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 1060
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 1060
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal: Demonstrada alteração antes e após a intervenção	Sim	p. 1062
15. Decisão:	<b>ESTUDO EXCLUÍDO</b>		
16. Motivo da exclusão	n insuficiente para metanálise (n = 4 atletas)		
17. Notas:			

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



# 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

Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota

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

Zeppa 2020

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

Não se aplica

### Notas:

Trata-se de uma revisão que analisou os efeitos das interações mútuas entre exercícios, suplementos dietéticos para esportes e microbiota na saúde geral e no desempenho dos atletas.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	11/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota
4. ID do relatório	https://10.3390/nu12010017
5. Detalhes de referência	© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

6. Detalhes de contato do autor do relatório	<a href="mailto:deborah.agostini@uniurb.it">deborah.agostini@uniurb.it</a> // Tel.: +39-0722-303-423
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Esta pesquisa foi parcialmente financiada pelo “Progetti di Valorizzazione DISB 2017”.
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores relatam que para este estudo não existiram conflitos de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Não	
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Não	
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Não	
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  Demonstrada alteração antes e após a intervenção	Não	
15. Decisão:	<b>Estudo excluído</b>		
16. Motivo da exclusão	Trata-se de um estudo de revisão		
17. Notas:			

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



# 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

Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise

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

Zhao 2018

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores investigaram os metabólitos fecais e o microbioma em corredores amadores antes e depois de uma meia-maratona usando análise de metabolômica e sequenciamento de 16S rDNA. A associação de metabólitos diferenciais induzidos pela corrida com o GM foi examinada posteriormente.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	10/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise
4. ID do relatório	<a href="https://10.3389/fmicb.2018.00765">https://10.3389/fmicb.2018.00765</a>

5. Detalhes de referência	Frontiers in Microbiology   www.frontiersin.org
6. Detalhes de contato do autor do relatório	lingyun.zou@gmail.com
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este trabalho foi financiado pela National Science Foundation Natural da China (Nos. 31771468 e 31571352), o Youth Science Foundation, da Universidade Medical Army (No. 2017XQN01), ea Fundação de Southwest Hospital (nº SWH2016JCYB-12).
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado - NECR	Incerto	
	Outro tipo de estudo - citar	Incerto	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Sim	p. 03
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	18 meses	p. 02
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 02
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 03 e 04
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal em corredores amadores antes e depois de uma meia-maratona	Incerto	p. 04
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.</b>		
16. Motivo da exclusão	<b>Compara a microbiota antes e após a intervenção de um mesmo grupo</b>		
17. Notas:			

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



# 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

The Effects of Dietary Pattern during Intensified Training on Stool Microbiota of Elite Race Walkers.

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

Murtaza 2019

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

Não se aplica

### Notas:

O objetivo da presente investigação foi caracterizar os perfis do microbioma das fezes em desportistas de marcha atlética de elite que participaram do estudo Supernova 1, usando amostras coletadas antes e depois de realizar 3 semanas de treinamento intensivo.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	11/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	The Effects of Dietary Pattern during Intensified Training on Stool Microbiota of Elite Race Walkers
4. ID do relatório	<a href="https://doi:10.3390/nu11020261">https://doi:10.3390/nu11020261</a>
5. Detalhes de referência	© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

6. Detalhes de contato do autor do relatório	Louise.Burke@ausport.gov.au
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Esta pesquisa foi apoiada por fundos do CRN AESS, um programa do Fundo de Pesquisa da Universidade Católica Australiana (nº 201300800) e um subsídio do Fundo de Pesquisa do Esporte de Alto Desempenho do Instituto Australiano de Esportes. NM é apoiado por uma bolsa de pós-graduação da University of Queensland International (UQI).
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram não haver conflito de interesses.
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
10. Tipo de estudo	Ensaio randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Não	p. 04
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Sim	p. 03
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	03 semanas	p. 03
11. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Sim	p. 02
12. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 03
13. Tipos de medidas de resultado	características dos perfis do microbioma das fezes em desportistas de marcha atlética de elite que participaram do estudo Supernova 1, usando amostras coletadas antes e depois de realizar 3 semanas de treinamento intensivo, enquanto seguiam diferentes programas dietéticos sob controle rigoroso do estudo.	Sim	p. 04 - 09
14. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.</b>		
15. Motivo da exclusão	Compara a microbiota antes e após a intervenção de um mesmo grupo		
16. Notas:			

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



# 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

Gastrointestinal Conditions in the Female Athlete

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

Diduch 2017

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

Não se aplica

### Notas:

Trata-se de uma revisão que analisou os efeitos das interações mútuas entre exercícios, suplementos dietéticos para esportes e microbiota na saúde geral e no desempenho dos atletas.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	11/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Gastrointestinal Conditions in the Female Athlete
4. ID do relatório	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.csm.2017.06.001">http://dx.doi.org/10.1016/j.csm.2017.06.001</a>
5. Detalhes de referência	© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.



6. Detalhes de contato do autor do relatório	diduchbk@jmu.edu
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Sem financiamento
9. Possíveis conflitos de interesse	Nem o autor nem seus familiares mantêm relações financeiras relevantes, direta ou indiretamente, a que se refere este artigo.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)	Não	
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Não	
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Não	
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Não	
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  Demonstrada alteração antes e após a intervenção	Não	
15. Decisão:	<b>Estudo excluído</b>		
16. Motivo da exclusão	Trata-se de um estudo em pacientes com cirurgia bariátrica		
17. Notas:			

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



# 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

Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise

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

Barton 2018

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores relatam que é evidente que a microbiota intestinal e os fatores que influenciam sua composição e atividade afetam os processos metabólicos, imunológicos e de desenvolvimento humano. Relataram anteriormente que a atividade física extrema com adaptações dietéticas associadas, como a praticada por atletas profissionais, está associada a mudanças na diversidade e composição microbiana fecal em relação a indivíduos com um estilo de vida mais sedentário. Aqui, abordam o impacto desses fatores na funcionalidade/ atividade metabólica da microbiota, o que revela uma separação ainda maior entre o exercício e um estado mais sedentário.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	12/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise

4. ID do relatório	http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627
5. Detalhes de referência	Frontiers in Microbiology   www.frontiersin.org
6. Detalhes de contato do autor do relatório	f.shanahan@ucc.ie
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este trabalho foi financiado pela Science Foundation Ireland na forma de um subsídio do centro (APC Microbiome Institute Grant Number SFI / 12 / RC / 2273).
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram que a pesquisa não apresenta conflito de interesses.
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 Ensaio Clínico não randomizado - NECR	Não Incerto	
	Outro tipo de estudo - citar	Incerto	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupo intervenção (Atletas profissionais de Rugby; n = 40) e controle (placebo; n = 46)	Sim	p. 626
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	18 meses	p. 631
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 631
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 631
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção (Atletas de rugby) e controle (indivíduos saudáveis), a <b>média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Incerto	p. 627
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.</b>		
16. Motivo da exclusão	Mesmos dados de Clarke (2014)		
17. Notas:			

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



# 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

Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists

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

Petersen 2017

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores procuraram determinar se havia diferenças nos microbiomas intestinais entre ciclistas de nível profissional e amador. Relataram as análises de sequenciamento shotgun do genoma completo metagenômico (mWGS) e sequenciamento de RNA (RNA-Seq) que caracterizam a comunidade microbiana de cada ciclista, identificaram as capacidades genéticas dessas comunidades, mediram os padrões de expressão gênica e identificaram características potenciais associadas à aptidão extraordinária.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	14/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists

4. ID do relatório	http://10.1186/s40168-017-0320-4
5. Detalhes de referência	© The Author(s). 2017
6. Detalhes de contato do autor do relatório	lauren.Petersen@jax.org
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este trabalho foi apoiado pelos National Institutes of Health concede 1U54 HG004968 e 1U54 DE023789 para GMW e fundos do Laboratório Jackson.
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram não haver conflito de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupo intervenção (Exercício de endurance - ciclismo profissional) e controle (placebo - ciclistas amadores)	Sim	p. 02
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Incerto	p. 10
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Sim	p. 10
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 02
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção (ciclistas profissionais) e controle (ciclistas amadores), <b>a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Incerto	p. 03
15. Decisão:	<b>ESTUDO NÃO ELEGÍVEL POIS NÃO HÁ GRUPO CONTROLE SEM INTERVENÇÃO</b>		
16. Motivo da exclusão	"Por ser um estudo exploratório, reconhecemos as limitações dos dados apresentados aqui, incluindo a falta de uma análise dietética aprofundada e uma coorte compatível de não ciclistas" (SIC).		
17. Notas:			

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



# 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

Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions

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

Estaki 2016

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores procuraram determinar se havia diferenças nos microbiomas intestinais entre ciclistas de nível profissional e amador. Relataram as análises de sequenciamento shotgun do genoma completo metagenômico (mWGS) e sequenciamento de RNA (RNA-Seq) que caracterizam a comunidade microbiana de cada ciclista, identificaram as capacidades genéticas dessas comunidades, mediram os padrões de expressão gênica e identificaram características potenciais associadas à aptidão extraordinária.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	14/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions

4. ID do relatório	http://10.1186/s40168-016-0189-7
5. Detalhes de referência	© The Author(s). 2016
6. Detalhes de contato do autor do relatório	deanna.gibson@ubc.ca
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este trabalho foi apoiado por um PGS-D através do Conselho de Pesquisa em Ciências e Engenharia Natural (NSERC).
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram que não têm interesses conflitantes
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Não	
	Outro tipo de estudo - Comparativo em capacidade aeróbica	Sim	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	ESTUDO COMPARATIVO (Baixo VO <sub>2</sub> ), médio VO <sub>2</sub> e alto VO <sub>2</sub>	Sim	p. 02
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Não	
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Sim	p. 02
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 02
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção (ciclistas profissionais) e controle (ciclistas amadores), <b>a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Incerto	p. 06 - 10
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.</b>		
16. Motivo da exclusão	<b>Estudo comparativo</b>		
17. Notas:			

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



# 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

Differences in Gut Microbiome Composition between Senior Orienteering Athletes and Community-Dwelling Older Adults

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

Farti 2020

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores investigaram o perfil da microbiota intestinal em atletas de orientação sênior, como um modelo proposto de envelhecimento saudável, em relação aos sintomas gastrointestinais e ingestão de macronutrientes e compararam com a composição da microbiota intestinal de idosos residentes na comunidade, representando a população idosa em geral. Tentaram identificar possíveis padrões especificamente relacionados ao envelhecimento saudável.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	14/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Differences in Gut Microbiome Composition between Senior Orienteering Athletes and Community-Dwelling Older Adults



4. ID do relatório	http://10.3390/nu12092610
5. Detalhes de referência	© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.
6. Detalhes de contato do autor do relatório	marten.lindqvist@oru.se
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Esta pesquisa foi financiada pelo número do subsídio da Fundação Bo Rydin: F0514 e pela fundação de conhecimento, número do subsídio: 20110225.
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram que não têm interesses conflitantes
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado - NERC	Não	
	Outro tipo de estudo - Comparação	Sim	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupo intervenção (Exercício de endurance - idosos atletas de orientação) e controle (placebo - idosos da comunidade)	Sim	p. 03
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Incerto	
12. Participantes	<b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos. <b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)	Sim	p. 03
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 02
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção, a <b>média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Incerto	p. 06 - 10
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.</b>		
16. Motivo da exclusão	Não é um estudo de intervenção; é apenas comparação. <b>DADOS NÃO DISPONÍVEIS.</b>		
17. Notas:			

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



# 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

The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endurance athletes from sedentary controls

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

Kulecka 2020

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

Não se aplica

### Notas:

Os autores decidiram investigar as diferenças na microbiota intestinal entre controles saudáveis (n = 46) e atletas de endurance, incluindo maratonistas (n = 14, MR) e esquiadores cross-country (n = 11, CCS). A análise foi conduzida tanto em nível taxonômico quanto funcional.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	14/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endurance athletes from sedentary controls
4. ID do relatório	<a href="https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1758009">https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1758009</a>
5. Detalhes de referência	© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

6. Detalhes de contato do autor do relatório	<a href="mailto:jostrow@warman.com.pl">jostrow@warman.com.pl</a> (Jerzy Ostrowski)
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Este trabalho foi financiado por uma bolsa para JO do National Science Center (Narodowe Centrum Nauki) [2018/29 / B / NZ7 / 00809].
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram não haver conflito de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado - NECR	Não	
	Outro tipo de estudo - citar	Comparativo	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Incerto	
	Grupo intervenção (14 corredores de maratona e 11 esquiadores de cross-country) e controle 46 sedentários saudáveis)	Sim	p. 1374
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Incerto	
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Sim	p. 1374
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 1374
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção (ciclistas profissionais) e controle (ciclistas amadores), <b>a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Incerto	p. 1375 - 1378
15. Decisão:	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.</b>		
16. Motivo da exclusão	ESTUDO COMPARATIVO		
17. Notas:			

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



# 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

Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes

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

O' Donovan 2019

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

Não se aplica

### Notas:

O objetivo deste estudo foi investigar se o microbioma intestinal e / ou metaboloma de atletas de elite refletem o tipo de esporte em que participam. Para atingir esse objetivo, 37 atletas de elite irlandeses, que competiram em 16 esportes diferentes, foram estudados.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	14/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes
4. ID do relatório	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.08.290">https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.08.290</a>
5. Detalhes de referência	© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

6. Detalhes de contato do autor do relatório	orla.osullivan@teagasc.ie
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Esta pesquisa foi realizada com o apoio financeiro da Science Foundation Ireland (SFI) sob os números de concessão SFI / 12 / RC / 2273, 13 / SIRG / 2160 e 11 / PI / 1137
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram não haver conflito de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Incerto	
	Grupos de atletas de alto nível. Não há grupo controle	Sim	p. 64
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Incerto	
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Sim	p. 64
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizado pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Incerto	
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção (ciclistas profissionais) e controle (ciclistas amadores), <b>a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Incerto	p. 64 - 66
15. Decisão:	<b>ESTUDO NÃO ELEGÍVEL</b>		
16. Motivo da exclusão	Grupos de atletas de alto nível. Não há grupo controle		
17. Notas:			

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



# 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

Investigating the Role of Diet and Exercise in Gut Microbe-Host Cometabolism

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

Barton 2020

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

Não se aplica

### Notas:

A hipótese dos autores foi que uma avaliação dietética mais precisa ajudaria a separar as contribuições da dieta e dos exercícios para a modulação da microbiota intestinal e aumentaria a compreensão da contribuição da dieta e dos exercícios para a modulação do metabolismo micróbio-hospedeiro. Para conseguir isso, aplicaram o perfil metabólico combinado com uma estratégia de modelagem matemática para fornecer evidências objetivas de adesão às diretrizes de alimentação saudável da Organização Mundial da Saúde (OMS) (aumento de frutas, vegetais, grãos inteiros e fibra alimentar e diminuição de gorduras, açúcares, e sal).

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	14/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos
3. Título do relatório	Investigating the Role of Diet and Exercise in Gut Microbe-Host Cometabolism
4. ID do relatório	<a href="https://doi.org/10.1128/mSystems.00677-20">https://doi.org/10.1128/mSystems.00677-20</a>

5. Detalhes de referência	© 2020 Penney et al.
6. Detalhes de contato do autor do relatório	orla.osullivan@teagasc.ie ou i.garcia-perez@imperial.ac.uk.
7. Tipo de publicação	Relatório Completo de estudo
8. Fonte de financiamento do estudo	Esta pesquisa foi financiada pela Science Foundation Ireland na forma de uma bolsa de centro (bolsa do APC Microbiome Institute número SFI / 12 / RC / 2273). A pesquisa no laboratório Cotter é financiada pelo SFI por meio do prêmio PI "Obesibióticos" (11 / PI / 1137).
9. Possíveis conflitos de interesse	Os autores declaram não haver conflito de interesses.
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 randomizado - ECR	Não	
	Ensaio não randomizado	Não	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Incerto	
	Comparação de grupo controle com grupo experimental	Incerto	
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	Incerto	
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizado (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Incerto	
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Incerto	
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos nos grupos intervenção (ciclistas profissionais) e controle (ciclistas amadores), <b>a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.</b>	Incerto	
15. Decisão:	<b>ESTUDO NÃO ELEGÍVEL</b>		
16. Motivo da exclusão	Compara a microbiota antes e após a intervenção de um mesmo grupo		
17. Notas:			

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



# 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

A Prospective Metagenomic and Metabolomic Analysis of the Impact of Exercise and/or Whey Protein Supplementation on the Gut Microbiome of Sedentary Adults

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

Cronin 2018

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

Não se aplica

### Notas:

O presente estudo buscou interrogar as correlações entre o microbioma intestinal e os níveis de atividade física e consumo de proteínas. Para fazer isso, usando uma combinação de sequenciamento shotgun de próxima geração e análise metabolômica, examinaram prospectivamente o **impacto do exercício, com e sem suplementação** de proteína de soro de leite, no microbioma intestinal humano adulto. Relatam que **8 semanas de treinamento aeróbio** e de resistência combinados levaram a modestas alterações na composição e atividade do microbioma intestinal de indivíduos sedentários.

## 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	22/12/2020
2. Nome / ID da pessoa que extrai dados	Lucas Monteiro Freire e Elton Rafael Castro Silva Matos



3. <b>Título do relatório</b>	A Prospective Metagenomic and Metabolomic Analysis of the Impact of Exercise and/or Whey Protein Supplementation on the Gut Microbiome of Sedentary Adults
4. <b>ID do relatório</b>	<a href="https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18">https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18</a>
5. <b>Detalhes de referência</b>	Copyright © 2018 Cronin et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.
6. <b>Detalhes de contato do autor do relatório</b>	<a href="mailto:owen.cronin@hotmail.com">owen.cronin@hotmail.com</a> (segundo autor - Barton - mesmo autor do art. 13; além disso, a Orla está nesse estudo também.)
7. <b>Tipo de publicação</b>	Relatório Completo de estudo
8. <b>Fonte de financiamento do estudo</b>	Esta pesquisa foi financiada pela Science Foundation Ireland (SFI) na forma de um centro financeiro (APC microbiome Ireland grant SFI / 12 / RC / 2273) e pelo Centro Irlandês para Pesquisa e Educação em Artrite (I CARE).
9. <b>Possíveis conflitos de interesse</b>	Os autores declaram que não há conflito de interesses neste estudo.
10. <b>Notas:</b>	

## 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. <b>Tipo de estudo</b>	Ensaio randomizado (ECR)	Sim	p. 2
	Outro tipo de estudo - Citar	Incerto	
	Coleta de dados antes e depois da intervenção	Não	
	Grupos intervenção (apenas exercício e exercício com suplementação) e controle suplemento sem exercício)	Sim	p. 02
	Tempo e duração dos exercícios de endurance	03 meses	p. 02
12. <b>Participantes</b>	<p><b>Inclusão:</b> Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade; Ensaio Clínico randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal; Condição antes da realização de atividades aeróbicas; Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b> Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>	Sim	p. 02
13. <b>Tipos de intervenção</b>	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.	Sim	p. 02
14. <b>Tipos de medidas de resultado</b>	Alteração da diversidade microbiana intestinal: O número de indivíduos nos grupos intervenção e controle, a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.	Incerto	p. 05 - 08
15. <b>Decisão:</b>	<b>ESTUDO INELEGÍVEL PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.</b>		
16. <b>Motivo da exclusão</b>	Dados bacteriológicos insuficientes para comparação entre grupos		

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

## **Anexo A**

# **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)

**Revisar título ou ID**

--

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

--

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

--

**Notas:**

--

### 1. Informação geral

1. Formulário de data preenchido	
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	
8. Fonte de financiamento do estudo	
9. Possíveis conflitos de interesse (para autores do estudo)	
10. 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
11. Tipo de estudo	Ensaio Clínico randomizado - ECR		
	Coleta de dados <b>antes e depois da intervenção</b>		
	Grupo intervenção (Exercício de endurance) e controle (placebo)		
	Tempo e duração dos exercícios de endurance		
12. Participantes	<p><b>Inclusão:</b>            Adultos saudáveis entre 18 e 99 anos de idade;            Ensaios Clínicos randomizados (RCTs) que estudam mudanças na microbiota gastrointestinal;            Condição antes da realização de atividades aeróbicas;            Condição após o exercício de endurance realizado pelo menos 3x por semana por no mínimo 30 minutos.</p> <p><b>Exclusão:</b>            Principais doenças inflamatórias gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, DII)</p>		
13. Tipos de intervenção	Condição após exercícios de endurance realizados pelo menos 3 vezes por semana durante 30 minutos.		
14. Tipos de medidas de resultado	Alteração da diversidade microbiana intestinal:  O número de indivíduos no grupo (antes e após a intervenção), a média aritmética e o desvio padrão das bactérias.		
15. Decisão:			
16. Motivo da exclusão			
17. Notas:			

## **Anexo B**

### **Ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2)**

# Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET)

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne  
on behalf of the RoB 2 Development Group

**Version of 22 August 2019**

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



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

## Preliminary considerations

### Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:  Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s)
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

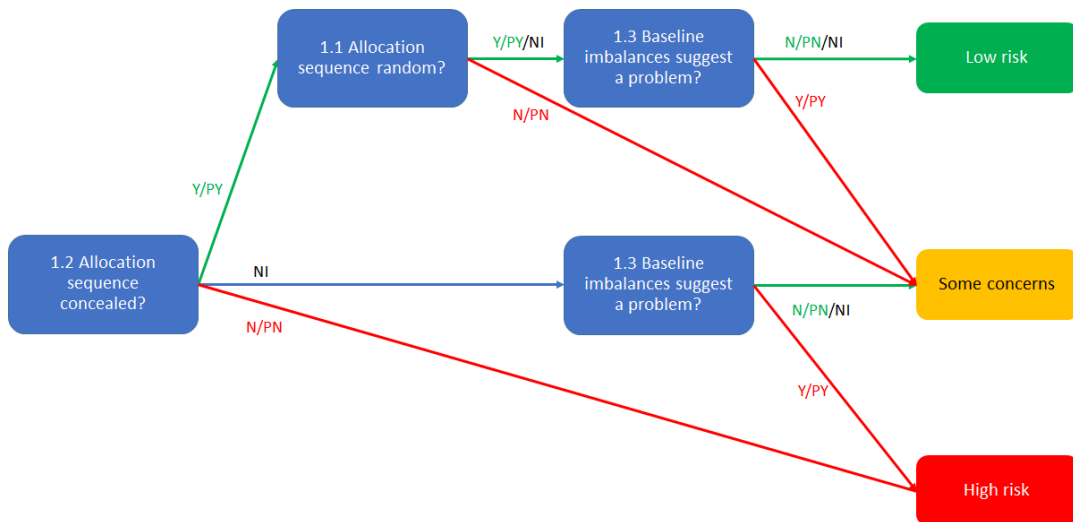


Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p><b>1.1 Was the allocation sequence random?</b></p>	<p>Answer ‘Yes’ if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random.</p> <p>Answer ‘No’ if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method.</p> <p>Answer ‘No information’ if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized.</p> <p>In some situations a judgement may be made to answer ‘Probably no’ or ‘Probably yes’. For example, , in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of ‘Probably yes’ rather than ‘No information’. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.</p>	<p><a href="#">Y</a>/<a href="#">PY</a>/<a href="#">PN</a>/<a href="#">N</a>/<a href="#">NI</a></p>
<p><b>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</b></p>	<p>Answer ‘Yes’ if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers).</p> <p>Answer ‘Yes’ if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the envelope has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered and of identical appearance, and dispensed or administered only after they have been irreversibly assigned to the participant. This level of detail is rarely provided in reports, and a judgement may be required to justify an answer of ‘Probably yes’ or ‘Probably no’.</p> <p>Answer ‘No’ if there is reason to suspect that the enrolling investigator or the participant had knowledge of the forthcoming allocation.</p>	<p><a href="#">Y</a>/<a href="#">PY</a>/<a href="#">PN</a>/<a href="#">N</a>/<a href="#">NI</a></p>

<p><b>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</b></p>	<p><i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias. A small number of differences identified as ‘statistically significant’ at the conventional 0.05 threshold should usually be considered to be compatible with chance.</i></p> <p>Answer ‘No’ if no imbalances are apparent or if any observed imbalances are compatible with chance.</p> <p>Answer ‘Yes’ if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) substantial differences between intervention group sizes, compared with the intended allocation ratio; or</li> <li>(2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or</li> <li>(3) imbalance in one or more key prognostic factors, or baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate.</li> </ul> <p>Also answer ‘Yes’ if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance.</li> </ul> <p>Answer ‘No information’ when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis).</p> <p>The answer to this question should not influence answers to questions 1.1 or 1.2. For example, if the trial has large baseline imbalances, but authors report adequate randomization methods, questions 1.1 and 1.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1.3 and reflected in the domain-level risk-of-bias judgement.</p> <p>Trialists may undertake analyses that attempt to deal with flawed randomization by controlling for imbalances in prognostic factors at baseline. To remove the risk of bias caused by problems in the randomization process, it would be necessary to know, and measure, all the prognostic factors that were imbalanced at baseline. It is unlikely that all important prognostic factors are known and measured, so such analyses will at best reduce the risk of bias. If review authors wish to assess the risk of bias in a trial that controlled for baseline imbalances in order to mitigate failures of randomization, the study should be assessed using the ROBINS-I tool.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>Risk-of-bias judgement</b></p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>

Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
---	---	--



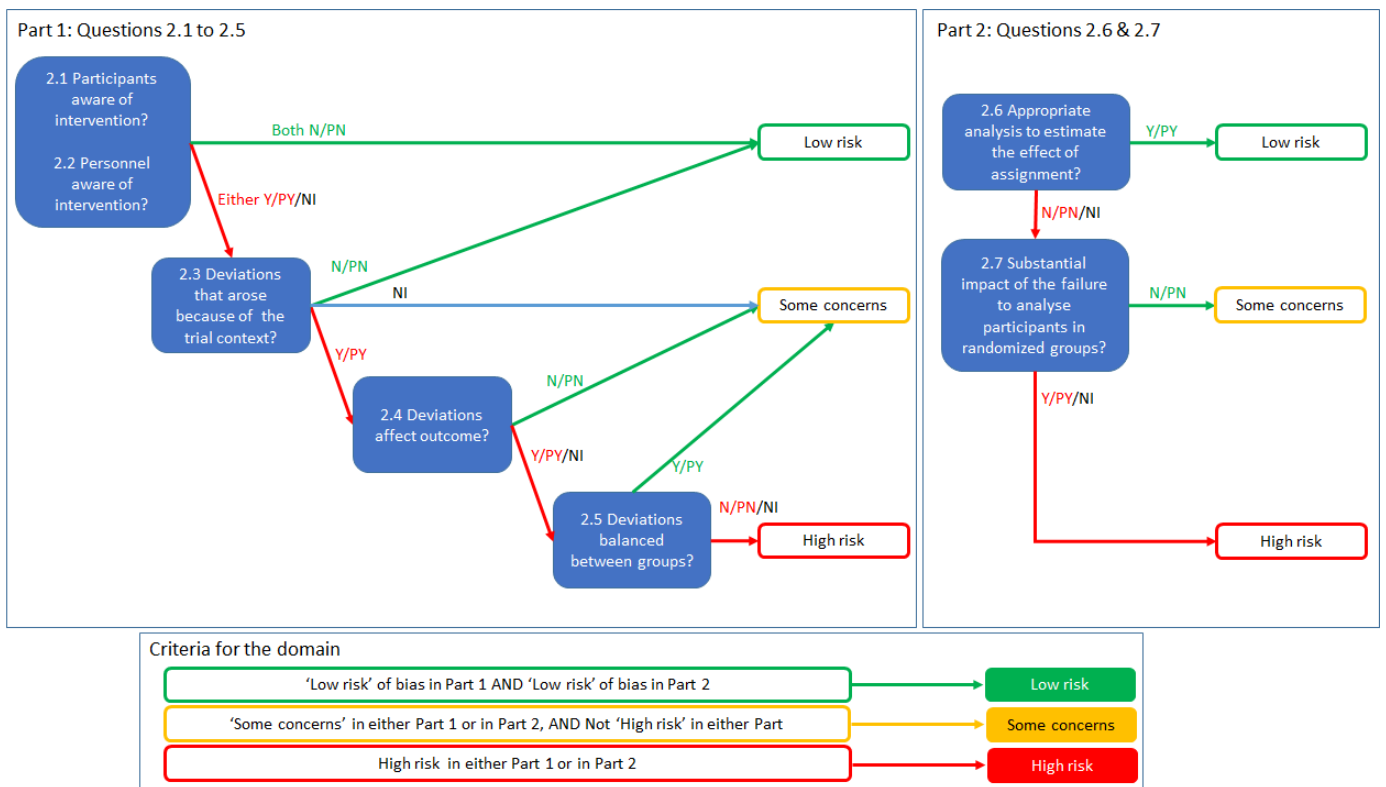
Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p><b>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</b></p>	<p>If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</b></p>	<p>If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer question 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

<p><b>2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?</b></p>	<p>For the effect of assignment to intervention, this domain assesses problems that arise when changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol arose because of the trial context. We use the term <b>trial context</b> to refer to effects of recruitment and engagement activities on trial participants and when trial personnel (carers or people delivering the interventions) undermine the implementation of the trial protocol in ways that would not happen outside the trial. For example, the process of securing informed consent may lead participants subsequently assigned to the comparator group to feel unlucky and therefore seek the experimental intervention, or other interventions that improve their prognosis.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' <b>only</b> if there is evidence, or strong reason to believe, that the trial context led to failure to implement the protocol interventions or to implementation of interventions not allowed by the protocol.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol, such as non-adherence to intervention, but these are consistent with what could occur outside the trial context.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' for changes to intervention that are consistent with the trial protocol, for example cessation of a drug intervention because of acute toxicity or use of additional interventions whose aim is to treat consequences of one of the intended interventions.</p> <p>If blinding is compromised because participants report side effects or toxicities that are specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context.</p> <p>The answer 'No information' may be appropriate, because trialists do not always report whether deviations arose because of the trial context.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?</b></p>	<p>Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context will impact on the intervention effect estimate if they affect the outcome, but not otherwise.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>

<p><b>2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4:</b> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</p>	<p>Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context are more likely to impact on the intervention effect estimate if they are not balanced between the intervention groups.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p><b>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</b></p>	<p>Both intention-to-treat (ITT) analyses and modified intention-to-treat (mITT) analyses excluding participants with missing outcome data should be considered appropriate. Both naïve ‘per-protocol’ analyses (excluding trial participants who did not receive their assigned intervention) and ‘as treated’ analyses (in which trial participants are grouped according to the intervention that they received, rather than according to their assigned intervention) should be considered inappropriate. Analyses excluding eligible trial participants post-randomization should also be considered inappropriate, but post-randomization exclusions of ineligible participants (when eligibility was not confirmed until after randomization, and could not have been influenced by intervention group assignment) can be considered appropriate.</p>	<p><u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p><b>2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6:</b> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</p>	<p>This question addresses whether the number of participants who were analysed in the wrong intervention group, or excluded from the analysis, was sufficient that there could have been a substantial impact on the result. It is not possible to specify a precise rule: there may be potential for substantial impact even if fewer than 5% of participants were analysed in the wrong group or excluded, if the outcome is rare or if exclusions are strongly related to prognostic factors.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p><b>Risk-of-bias judgement</b></p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>



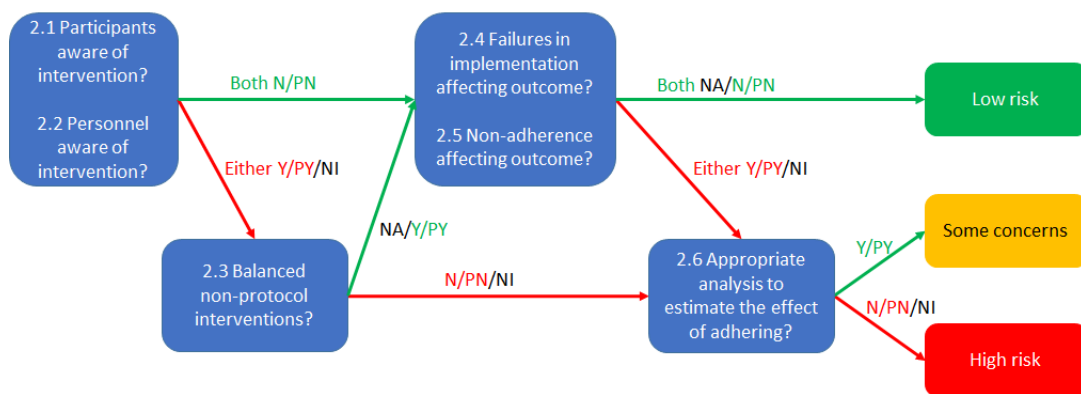
Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
<b>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</b>	If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.	Y/PY/PN/N/NI
<b>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</b>	If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.	Y/PY/PN/N/NI
<b>2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?</b>	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address imbalance of important non-protocol interventions between intervention groups. Important non-protocol interventions are the additional interventions or exposures that: (1) are inconsistent with the trial protocol; (2) trial participants might receive with or after starting their assigned intervention; and (3) are prognostic for the outcome. Risk of bias will be higher if there is imbalance in such interventions between the intervention groups.	NA/Y/PY/PN/N/NI
<b>2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?</b>	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address failures in implementing the intervention that could have affected the outcome. Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care. Answer 'No' or 'Probably no' if implementation of the intervention was successful for most participants.	NA/Y/PY/PN/N/NI
<b>2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?</b>	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address non-adherence that could have affected participants' outcomes. Non-adherence includes imperfect compliance with a sustained intervention, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned intervention throughout follow up, and answer 'Yes' or 'Probably yes' if the proportion who did not adhere is high enough to raise concerns. Answer 'No' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible, and all or most participants received the assigned intervention.	NA/Y/PY/PN/N/NI



<p><b>2.6. If <u>N/PN/NI</u> to 2.3, or <u>Y/PY/NI</u> to 2.4 or 2.5:</b>  <b>Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?</b></p>	<p>Both 'naïve 'per-protocol' analyses (excluding trial participants who did not receive their allocated intervention) and 'as treated' analyses (comparing trial participants according to the intervention they actually received) will usually be inappropriate for estimating the effect of adhering to intervention (the 'per-protocol' effect). However, it is possible to use data from a randomized trial to derive an unbiased estimate of the effect of adhering to intervention. Examples of appropriate methods include: (1) instrumental variable analyses to estimate the effect of receiving the assigned intervention in trials in which a single intervention, administered only at baseline and with all-or-nothing adherence, is compared with standard care; and (2) inverse probability weighting to adjust for censoring of participants who cease adherence to their assigned intervention, in trials of sustained treatment strategies. These methods depend on strong assumptions, which should be appropriate and justified if the answer to this question is 'Yes' or 'Probably yes'. It is possible that a paper reports an analysis based on such methods without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information.</p> <p>If an important non-protocol intervention was administered to all participants in one intervention group, adjustments cannot be made to overcome this.</p> <p>Some examples of analysis strategies that would not be appropriate to estimate the effect of adhering to intervention are (i) 'intention to treat (ITT) analysis', (ii) 'per protocol analysis', (iii) 'as-treated analysis', (iv) 'analysis by treatment received'.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p><b>Risk-of-bias judgement</b></p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>

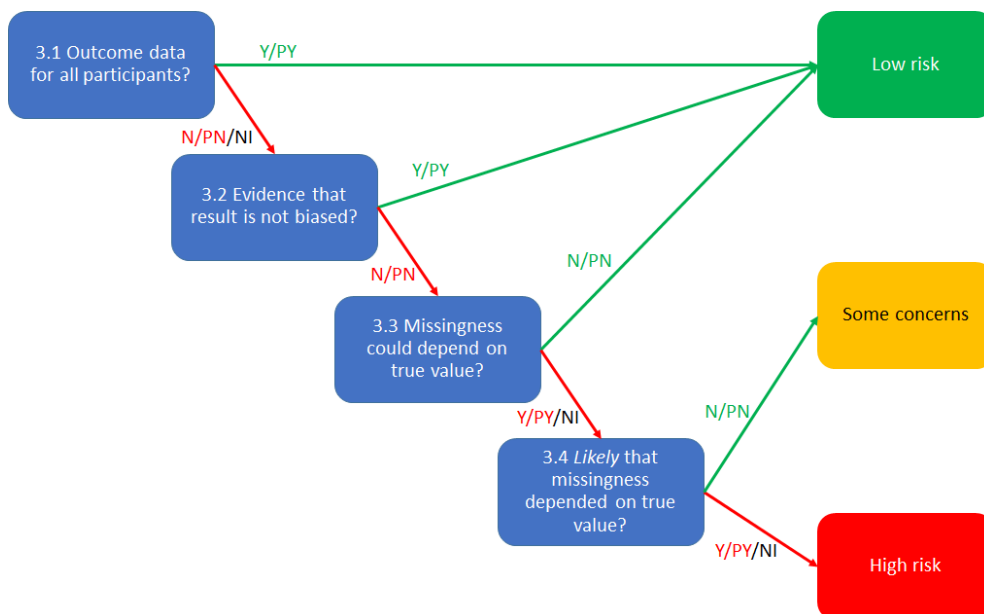


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p><b>3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?</b></p>	<p>The appropriate study population for an analysis of the intention to treat effect is all randomized participants.</p> <p>“Nearly all” should be interpreted as that the number of participants with missing outcome data is sufficiently small that their outcomes, whatever they were, could have made no important difference to the estimated effect of intervention.</p> <p>For continuous outcomes, availability of data from 95% of the participants will often be sufficient. For dichotomous outcomes, the proportion required is directly linked to the risk of the event. If the observed number of events is much greater than the number of participants with missing outcome data, the bias would necessarily be small.</p> <p>Only answer ‘No information’ if the trial report provides no information about the extent of missing outcome data. This situation will usually lead to a judgement that there is a high risk of bias due to missing outcome data.</p> <p>Note that imputed data should be regarded as missing data, and not considered as ‘outcome data’ in the context of this question.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?</b></p>	<p>Evidence that the result was not biased by missing outcome data may come from: (1) analysis methods that correct for bias; or (2) sensitivity analyses showing that results are little changed under a range of plausible assumptions about the relationship between missingness in the outcome and its true value. However, imputing the outcome variable, either through methods such as ‘last-observation-carried-forward’ or via multiple imputation based only on intervention group, should not be assumed to correct for bias due to missing outcome data.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N</p>
<p><b>3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?</b></p>	<p>If loss to follow up, or withdrawal from the study, could be related to participants’ health status, then it is possible that missingness in the outcome was influenced by its true value. However, if all missing outcome data occurred for documented reasons that are unrelated to the outcome then the risk of bias due to missing outcome data will be low (for example, failure of a measuring device or interruptions to routine data collection).</p> <p>In time-to-event analyses, participants censored during trial follow-up, for example because they withdrew from the study, should be regarded as having missing outcome data, even though some of their follow up is included in the analysis. Note that such participants may be shown as included in analyses in CONSORT flow diagrams.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>

<p><b>3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?</b></p>	<p>This question distinguishes between situations in which (i) missingness in the outcome could depend on its true value (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) it is likely that missingness in the outcome depended on its true value (assessed as ‘High risk of bias’). Five reasons for answering ‘Yes’ are:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Differences between intervention groups in the proportions of missing outcome data. If there is a difference between the effects of the experimental and comparator interventions on the outcome, and the missingness in the outcome is influenced by its true value, then the proportions of missing outcome data are likely to differ between intervention groups. Such a difference suggests a risk of bias due to missing outcome data, because the trial result will be sensitive to missingness in the outcome being related to its true value. For time-to-event-data, the analogue is that rates of censoring (loss to follow-up) differ between the intervention groups.</li> <li>2. Reported reasons for missing outcome data provide evidence that missingness in the outcome depends on its true value;</li> <li>3. Reported reasons for missing outcome data differ between the intervention groups;</li> <li>4. The circumstances of the trial make it likely that missingness in the outcome depends on its true value. For example, in trials of interventions to treat schizophrenia it is widely understood that continuing symptoms make drop out more likely.</li> <li>5. In time-to-event analyses, participants’ follow up is censored when they stop or change their assigned intervention, for example because of drug toxicity or, in cancer trials, when participants switch to second-line chemotherapy.</li> </ol> <p>Answer ‘No’ if the analysis accounted for participant characteristics that are likely to explain the relationship between missingness in the outcome and its true value.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>Risk-of-bias judgement</b></p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>

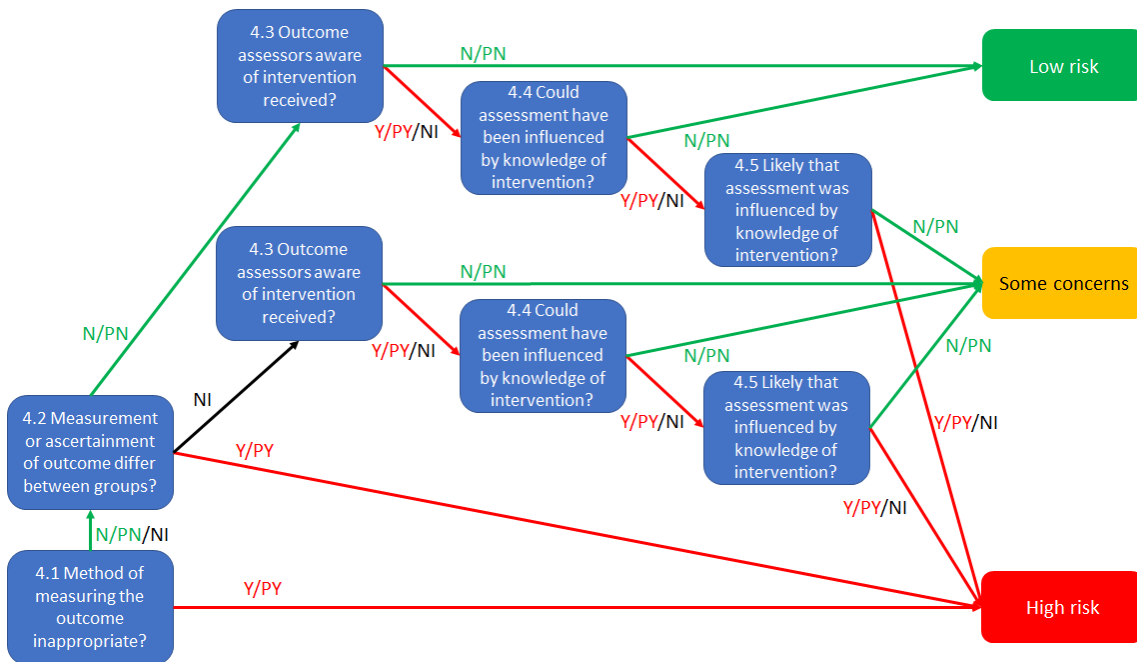


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to missing outcome data

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p><b>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</b></p>	<p>This question aims to identify methods of outcome measurement (data collection) that are unsuitable for the outcome they are intended to evaluate. The question <i>does not</i> aim to assess whether the choice of outcome being evaluated was sensible (e.g. because it is a surrogate or proxy for the main outcome of interest). In most circumstances, for pre-specified outcomes, the answer to this question will be 'No' or 'Probably no'.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if the method of measuring the outcome is inappropriate, for example because:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) it is unlikely to be sensitive to plausible intervention effects (e.g. important ranges of outcome values fall outside levels that are detectable using the measurement method); or</li> <li>(2) the measurement instrument has been demonstrated to have poor validity.</li> </ul>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?</b></p>	<p>Comparable methods of outcome measurement (data collection) involve the same measurement methods and thresholds, used at comparable time points. Differences between intervention groups may arise because of 'diagnostic detection bias' in the context of passive collection of outcome data, or if an intervention involves additional visits to a healthcare provider, leading to additional opportunities for outcome events to be identified.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>4.3 If <u>N/PN/NI to 4.1 and 4.2</u>: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</b></p>	<p>Answer 'No' if outcome assessors were blinded to intervention status. For participant-reported outcomes, the outcome assessor is the study participant.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>4.4 If <u>Y/PY/NI to 4.3</u>: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?</b></p>	<p>Knowledge of the assigned intervention could influence participant-reported outcomes (such as level of pain), observer-reported outcomes involving some judgement, and intervention provider decision outcomes. They are unlikely to influence observer-reported outcomes that do not involve judgement, for example all-cause mortality.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>

<b>4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?</b>	This question distinguishes between situations in which (i) knowledge of intervention status could have influenced outcome assessment but there is no reason to believe that it did (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) knowledge of intervention status was likely to influence outcome assessment (assessed as ‘High’). When there are strong levels of belief in either beneficial or harmful effects of the intervention, it is more likely that the outcome was influenced by knowledge of the intervention received. Examples may include patient-reported symptoms in trials of homeopathy, or assessments of recovery of function by a physiotherapist who delivered the intervention.	NA/Y/PY/PN/N/NI
<b>Risk-of-bias judgement</b>	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



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

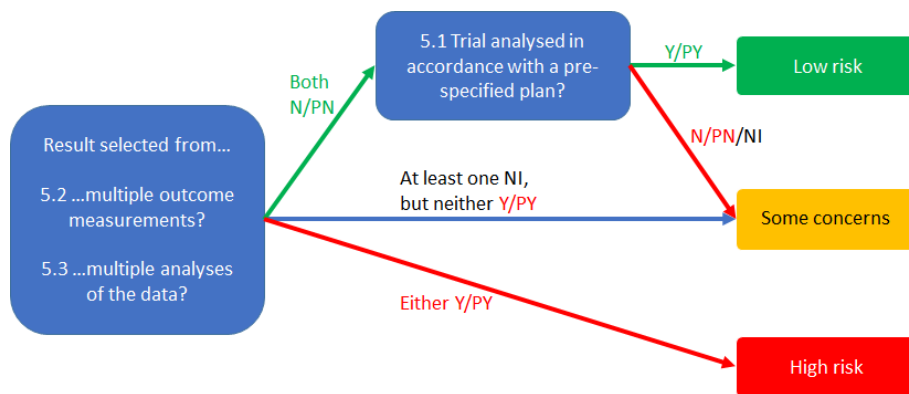


Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p><b>5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?</b></p>	<p>If the researchers' pre-specified intentions are available in sufficient detail, then planned outcome measurements and analyses can be compared with those presented in the published report(s). To avoid the possibility of selection of the reported result, finalization of the analysis intentions must precede availability of unblinded outcome data to the trial investigators.</p> <p>Changes to analysis plans that were made before unblinded outcome data were available, or that were clearly unrelated to the results (e.g. due to a broken machine making data collection impossible) do not raise concerns about bias in selection of the reported result.</p>	<p><b>Response options</b> Y/PY/PN/N/NI</p>
<p><b>Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...</b></p>		
<p><b>5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?</b></p>	<p>A particular outcome domain (i.e. a true state or endpoint of interest) may be <b>measured</b> in multiple ways. For example, the domain pain may be measured using multiple scales (e.g. a visual analogue scale and the McGill Pain Questionnaire), each at multiple time points (e.g. 3, 6 and 12 weeks post-treatment). If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to outcome measurements that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only a result using a specific measurement scale is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. Hamilton Depression Rating Scale), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from a different measurement scale (e.g. Beck Depression Inventory).</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a domain was measured in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of measures is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results can arise from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception, or vested interest in showing, that an</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

	<p>experimental intervention is beneficial may be inclined to report outcome measurements selectively that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome domain correspond to all intended outcome measurements.</p> <p>or</p> <p>There is only one possible way in which the outcome domain can be measured (hence there is no opportunity to select from multiple measures).</p> <p>or</p> <p>Outcome measurements are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer 'No information' if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome domain could have been measured.</p>	
<p><b>5.3 ... multiple eligible analyses of the data?</b></p>	<p>A particular outcome measurement may be analysed in multiple ways. Examples include: unadjusted and adjusted models; final value vs change from baseline vs analysis of covariance; transformations of variables; different definitions of composite outcomes (e.g. 'major adverse event'); conversion of continuously scaled outcome to categorical data with different cut-points; different sets of covariates for adjustment; and different strategies for dealing with missing data. Application of multiple methods generates multiple effect estimates for a specific outcome measurement. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to analyses that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only the result from an analysis of post-intervention values is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. at 12 weeks after randomization), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from an analysis of changes from baseline.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

	<p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a measurement was analysed in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of analyses is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results arises from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception or vested interest in showing that an experimental intervention is beneficial may be inclined to selectively report analyses that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome measurement correspond to all intended analyses.</p> <p>or</p> <p>There is only one possible way in which the outcome measurement can be analysed (hence there is no opportunity to select from multiple analyses).</p> <p>or</p> <p>Analyses are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer 'No information' if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome measurement could have been analysed.</p>	
<b>Risk-of-bias judgement</b>	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



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

## Overall risk of bias

<b>Risk-of-bias judgement</b>		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable / NA

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at <b>low risk of bias for all domains</b> for this result.
Some concerns	The study is judged to raise <b>some concerns</b> 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 <b>high risk of bias</b> in at least one domain for this result. Or The study is judged to have <b>some concerns</b> for <b>multiple domains</b> in a way that substantially lowers confidence in the result.

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



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

## Anexo C

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

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

---

<i>Bias due to deviations from intended interventions</i>	<p>Whether:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• participants were aware of their assigned intervention during the trial;</li><li>• carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.</li></ul> <p>When the review authors' interest is in the effect of assignment to intervention (see Section 8.2.2):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• (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</li><li>• 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.</li></ul> <p>When the review authors' interest is in the effect of adhering to intervention (see Section 8.2.2):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• (if applicable) important non-protocol interventions were balanced across intervention groups;</li><li>• (if applicable) failures in implementing the intervention could have affected the outcome;</li><li>• (if applicable) study participants adhered to the assigned intervention regimen;</li><li>• (if applicable) an appropriate analysis was used to estimate the effect of adhering to the intervention.</li></ul>
<i>Bias due to missing outcome data</i>	<p>Whether:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• data for this outcome were available for all, or nearly all, participants randomized;</li><li>• (if applicable) there was evidence that the result was not biased by missing outcome data;</li><li>• (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).</li></ul>

---

---

<i>Bias in measurement of the outcome</i>	Whether: <ul style="list-style-type: none"><li>• the method of measuring the outcome was inappropriate;</li><li>• measurement or ascertainment of the outcome could have differed between intervention groups;</li><li>• outcome assessors were aware of the intervention received by study participants;</li><li>• (if applicable) assessment of the outcome was likely to have been influenced by knowledge of intervention received.</li></ul>
<i>Bias in selection of the reported result</i>	Whether: <ul style="list-style-type: none"><li>• the trial was analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis;</li><li>• 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;</li><li>• the numerical result being assessed is likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the data.</li></ul>

---

\*For see the full risk-of-bias tool at [www.riskofbias.info](http://www.riskofbias.info).

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

Fonte: (Higgins et al., 2019)



## Anexo D

# 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 <b>low risk of bias for all domains</b> for this result.
Some concerns	The trial is judged to raise <b>some concerns</b> 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 <b>high risk of bias</b> in at least one domain for this result. Or The trial is judged to have <b>some concerns</b> for <b>multiple domains</b> in a way that substantially lowers confidence in the result.

Tabela D.1: Critério Geral de Julgamento Sobre Risco de Viés  
Fonte: (Higgins et al., 2019)

## **Anexo E**

# **Sumário dos Domínios para Avaliação de Risco de Viés para Estudos não Randomizados**

## The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Developed by: Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, David Henry, Douglas G Altman, Mohammed T Ansari, Isabelle Boutron, James Carpenter, An-Wen Chan, Rachel Churchill, Asbjørn Hróbjartsson, Jamie Kirkham, Peter Jüni, Yoon Loke, Terri Pigott, Craig Ramsay, Deborah Regidor, Hannah Rothstein, Lakhbir Sandhu, Pasqualina Santaguida, Holger J Schünemann, Beverly Shea, Ian Shrier, Peter Tugwell, Lucy Turner, Jeffrey C Valentine, Hugh Waddington, Elizabeth Waters, Penny Whiting and Julian PT Higgins

Version 1 August 2016



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

### ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

#### Specify the review question

Participants

Experimental intervention

Comparator

Outcomes


#### List the confounding domains relevant to all or most studies

--

#### List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

**ROBINS-I tool (Stage II): For each study**

**Specify a target randomized trial specific to the study**

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

**Is your aim for this study...?**

- to assess the effect of *assignment to* intervention
- to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

**Specify the outcome**

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

**Specify the numerical result being assessed**

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77)) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

**Preliminary consideration of confounders**

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

*“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).*

<b>(i) Confounding domains listed in the review protocol</b>				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

<b>(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important</b>				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

\* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

**Preliminary consideration of co-interventions**

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

*“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.*

<b>(i) Co-interventions listed in the review protocol</b>		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

<b>(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important</b>		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

### Risk of bias assessment (cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Bias domain	Signalling questions	Elaboration	Response options
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If <u>N/PN</u> to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	In rare situations, such as when studying harms that are very unlikely to be related to factors that influence treatment decisions, no confounding is expected and the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding, equivalent to a fully randomized trial. There is no NI (No information) option for this signalling question.	<b>Y / PY / <u>PN / N</u></b>
	<b>If <u>Y/PY</u> to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding: 1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> proceed to question 1.3.	If participants could switch between intervention groups then associations between intervention and outcome may be biased by time-varying confounding. This occurs when prognostic factors influence switches between intended interventions.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	If intervention switches are unrelated to the outcome, for example when the outcome is an unexpected harm, then time-varying confounding will not be present and only control for baseline confounding is required.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	<b>Questions relating to baseline confounding only</b> 1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Appropriate methods to control for measured confounders include stratification, regression, matching, standardization, and inverse probability weighting. They may control for individual variables or for the estimated propensity score. Inverse probability weighting is based on a function of the propensity score. Each method depends on the assumption that there is no unmeasured or residual confounding.	NA / <u>Y / PY</u> / <b>PN / N</b> / NI

	1.5. If <b>Y/PY</b> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Appropriate control of confounding requires that the variables adjusted for are valid and reliable measures of the confounding domains. For some topics, a list of valid and reliable measures of confounding domains will be specified in the review protocol but for others such a list may not be available. Study authors may cite references to support the use of a particular measure. If authors control for confounding variables with no indication of their validity or reliability pay attention to the subjectivity of the measure. Subjective measures (e.g. based on self-report) may have lower validity and reliability than objective measures such as lab findings.	NA / <b>Y / PY</b> / <b>PN / N</b> / NI
	1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	Controlling for post-intervention variables that are affected by intervention is not appropriate. Controlling for mediating variables estimates the direct effect of intervention and may introduce bias. Controlling for common effects of intervention and outcome introduces bias.	NA / <b>Y / PY</b> / <b>PN / N</b> / NI
	<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>		
	1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Adjustment for time-varying confounding is necessary to estimate the effect of starting and adhering to intervention, in both randomized trials and NRSI. Appropriate methods include those based on inverse probability weighting. Standard regression models that include time-updated confounders may be problematic if time-varying confounding is present.	NA / <b>Y / PY</b> / <b>PN / N</b> / NI
	1.8. If <b>Y/PY</b> to 1.7: Were confounding domains that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?	See 1.5 above.	NA / <b>Y / PY</b> / <b>PN / N</b> / NI
	<b>Risk of bias judgement</b>	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Can the true effect estimate be predicted to be greater or less than the estimated effect in the study because one or more of the important confounding domains was not controlled for? Answering this question will be based on expert knowledge and results in other studies and therefore can only be completed after all of the studies in the body of evidence have been reviewed. Consider the potential effect of each of the unmeasured domains and whether all important confounding domains not controlled for in the analysis would be likely to change the estimate in the same direction, or if one important confounding domain that was not controlled for in the analysis is likely to have a dominant impact.	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable



Bias in selection of participants into the study	<p>2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?</p> <p>If <b>N/PN</b> to 2.1: go to 2.4</p> <p>2.2. If <b>Y/PY</b> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?</p> <p>2.3 If <b>Y/PY</b> to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?</p>	<p>This domain is concerned only with selection into the study based on participant characteristics observed <i>after</i> the start of intervention. Selection based on characteristics observed <i>before</i> the start of intervention can be addressed by controlling for imbalances between experimental intervention and comparator groups in baseline characteristics that are prognostic for the outcome (baseline confounding).</p> <p>Selection bias occurs when selection is related to an effect of either intervention or a cause of intervention <b>and</b> an effect of either the outcome or a cause of the outcome. Therefore, the result is at risk of selection bias if selection into the study is related to both the intervention and the outcome.</p>	<p>Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p> <p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p> <p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p>
	2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	If participants are not followed from the start of the intervention then a period of follow up has been excluded, and individuals who experienced the outcome soon after intervention will be missing from analyses. This problem may occur when prevalent, rather than new (incident), users of the intervention are included in analyses.	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
	2.5. If <b>Y/PY</b> to 2.2 and 2.3, or <b>N/PN</b> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	It is in principle possible to correct for selection biases, for example by using inverse probability weights to create a pseudo-population in which the selection bias has been removed, or by modelling the distributions of the missing participants or follow up times and outcome events and including them using missing data methodology. However such methods are rarely used and the answer to this question will usually be “No”.	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
	<b>Risk of bias judgement</b>	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	A pre-requisite for an appropriate comparison of interventions is that the interventions are well defined. Ambiguity in the definition may lead to bias in the classification of participants. For individual-level interventions, criteria for considering individuals to have received each intervention should be clear and explicit, covering issues such as type, setting, dose, frequency, intensity and/or timing of intervention. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the question relates to whether the population is clearly defined, and the answer is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	In general, if information about interventions received is available from sources that could not have been affected by subsequent outcomes, then differential misclassification of intervention status is unlikely. Collection of the information at the time of the intervention makes it easier to avoid such misclassification. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the answer to this question is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	Collection of the information at the time of the intervention may not be sufficient to avoid bias. The way in which the data are collected for the purposes of the NRSI should also avoid misclassification.	Y / PY / PN / N / NI
	<b>Risk of bias judgement</b>	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes or interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions	<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
	4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	<p>Deviations that happen in usual practice following the intervention (for example, cessation of a drug intervention because of acute toxicity) are part of the intended intervention and therefore do not lead to bias in the effect of assignment to intervention.</p> <p>Deviations may arise due to expectations of a difference between intervention and comparator (for example because participants feel unlucky to have been assigned to the comparator group and therefore seek the active intervention, or components of it, or other interventions). Such deviations are not part of usual practice, so may lead to biased effect estimates. However these are not expected in observational studies of individuals in routine care.</p>	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	4.2. <b>If Y/PY to 4.1:</b> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	Deviations from intended interventions that do not reflect usual practice will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Furthermore, bias will arise only if there is imbalance in the deviations across the two groups.	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	<b>If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6</b>		
	4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Risk of bias will be higher if unplanned co-interventions were implemented in a way that would bias the estimated effect of intervention. Co-interventions will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Bias will arise only if there is imbalance in such co-interventions between the intervention groups. Consider the co-interventions, including any pre-specified co-interventions, that are likely to affect the outcome and to have been administered in this study. Consider whether these co-interventions are balanced between intervention groups.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care during the trial. Consider whether implementation of the intervention was successful for most participants.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Risk of bias will be higher if participants did not adhere to the intervention as intended. Lack of adherence includes imperfect compliance, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI	

		<p>intervention throughout follow up, and answer 'No' or 'Probably No' if this proportion is high enough to raise concerns. Answer 'Yes' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible.</p> <p>We distinguish between analyses where follow-up time after interventions switches (including cessation of intervention) is assigned to (1) the new intervention or (2) the original intervention. (1) is addressed under time-varying confounding, and should not be considered further here.</p>	
	<p>4.6. If <b>N/PN</b> to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?</p>	<p>It is possible to conduct an analysis that corrects for some types of deviation from the intended intervention. Examples of appropriate analysis strategies include inverse probability weighting or instrumental variable estimation. It is possible that a paper reports such an analysis without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. Specialist advice may be needed to assess studies that used these approaches.</p> <p>If everyone in one group received a co-intervention, adjustments cannot be made to overcome this.</p>	<p>NA / <b>Y</b> / <b>PY</b> / <b>PN</b> / <b>N</b> / NI</p>
	<p><b>Risk of bias judgement</b> Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?</p>	<p>See Table 2</p> <p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	

Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	“Nearly all” should be interpreted as “enough to be confident of the findings”, and a suitable proportion depends on the context. In some situations, availability of data from 95% (or possibly 90%) of the participants may be sufficient, providing that events of interest are reasonably common in both intervention groups. One aspect of this is that review authors would ideally try and locate an analysis plan for the study.	Y / PY / PN / N / NI
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Missing intervention status may be a problem. This requires that the <i>intended</i> study sample is clear, which it may not be in practice.	Y / PY / PN / N / NI
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	This question relates particularly to participants excluded from the analysis because of missing information on confounders that were controlled for in the analysis.	Y / PY / PN / N / NI
	5.4 If <b>PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3</b> : Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	This aims to elicit whether either (i) differential proportion of missing observations or (ii) differences in reasons for missing observations could substantially impact on our ability to answer the question being addressed. “Similar” includes some minor degree of discrepancy across intervention groups as expected by chance.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	5.5 If <b>PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3</b> : Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Evidence for robustness may come from how missing data were handled in the analysis and whether sensitivity analyses were performed by the investigators, or occasionally from additional analyses performed by the systematic reviewers. It is important to assess whether assumptions employed in analyses are clear and plausible. Both content knowledge and statistical expertise will often be required for this. For instance, use of a statistical method such as multiple imputation does not guarantee an appropriate answer. Review authors should seek naïve (complete-case) analyses for comparison, and clear differences between complete-case and multiple imputation-based findings should lead to careful assessment of the validity of the methods used.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	<b>Risk of bias judgement</b>	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Some outcome measures involve negligible assessor judgment, e.g. all-cause mortality or non-repeatable automated laboratory assessments. Risk of bias due to measurement of these outcomes would be expected to be low.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	If outcome assessors were blinded to intervention status, the answer to this question would be 'No'. In other situations, outcome assessors may be unaware of the interventions being received by participants despite there being no active blinding by the study investigators; the answer this question would then also be 'No'. In studies where participants report their outcomes themselves, for example in a questionnaire, the outcome assessor is the study participant. In an observational study, the answer to this question will usually be 'Yes' when the participants report their outcomes themselves.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Comparable assessment methods (i.e. data collection) would involve the same outcome detection methods and thresholds, same time point, same definition, and same measurements.	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / N / NI
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	This question refers to differential misclassification of outcomes. Systematic errors in measuring the outcome, if present, could cause bias if they are related to intervention or to a confounder of the intervention-outcome relationship. This will usually be due either to outcome assessors being aware of the intervention received or to non-comparability of outcome assessment methods, but there are examples of differential misclassification arising despite these controls being in place.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	<b>Risk of bias judgement</b>	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result	Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
	7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	For a specified outcome domain, it is possible to generate multiple effect estimates for different measurements. If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Because of the limitations of using data from non-randomized studies for analyses of effectiveness (need to control confounding, substantial missing data, etc), analysts may implement different analytic methods to address these limitations. Examples include unadjusted and adjusted models; use of final value vs change from baseline vs analysis of covariance; different transformations of variables; a continuously scaled outcome converted to categorical data with different cut-points; different sets of covariates used for adjustment; and different analytic strategies for dealing with missing data. Application of such methods generates multiple estimates of the effect of the intervention versus the comparator on the outcome. If the analyst does not pre-specify the methods to be applied, and multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Particularly with large cohorts often available from routine data sources, it is possible to generate multiple effect estimates for different subgroups or simply to omit varying proportions of the original cohort. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	<b>Risk of bias judgement</b>	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

Overall bias	<b>Risk of bias judgement</b>	See Table 3.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



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



Table 1. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: pre-intervention and at-intervention domains

<b>Judgement</b>	<b>Bias due to confounding</b>	<b>Bias in selection of participants into the study</b>	<b>Bias in classification of interventions</b>
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	No confounding expected.	(i) All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; <i>and</i> (ii) For each participant, start of follow up and start of intervention coincided.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention.
<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	(i) Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; <i>and</i> (ii) Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study may have been related to intervention and outcome; <i>and</i> The authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide for all participants; <i>and</i> (a) the proportion of participants for which this was the case was too low to induce important bias; <i>or</i> (b) the authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (c) the review authors are confident that the rate (hazard) ratio for the effect of intervention remains constant over time.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Some aspects of the assignments of intervention status were determined retrospectively.

<p><u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);</p>	<p>(i) At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for;  <i>or</i>  (ii) Reliability or validity of measurement of an important domain was low enough that we expect serious residual confounding.</p>	<p>(i) Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome;  <i>and</i>  This could not be adjusted for in analyses;  <i>or</i>  (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide;  <i>and</i>  A potentially important amount of follow-up time is missing from analyses;  <i>and</i>  The rate ratio is not constant over time.</p>	<p>(i) Intervention status is not well defined;  <i>or</i>  (ii) Major aspects of the assignments of intervention status were determined in a way that could have been affected by knowledge of the outcome.</p>
<p><u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);</p>	<p>(i) Confounding inherently not controllable  <i>or</i>  (ii) The use of negative controls strongly suggests unmeasured confounding.</p>	<p>(i) Selection into the study was very strongly related to intervention and outcome;  <i>and</i>  This could not be adjusted for in analyses;  <i>or</i>  (ii) A substantial amount of follow-up time is likely to be missing from analyses;  <i>and</i>  The rate ratio is not constant over time.</p>	<p>(Unusual) An extremely high amount of misclassification of intervention status, e.g. because of unusually strong recall biases.</p>
<p><u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.</p>	<p>No information on whether confounding might be present.</p>	<p>No information is reported about selection of participants into the study or whether start of follow up and start of intervention coincide.</p>	<p>No definition of the intervention or no explanation of the source of information about intervention status is reported.</p>



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

Table 2. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: post-intervention domains

Judgement	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	<p><b>Effect of assignment to intervention:</b> (i) Any deviations from intended intervention reflected usual practice; <i>or</i> (ii) Any deviations from usual practice were unlikely to impact on the outcome.</p> <p><b>Effect of starting and adhering to intervention:</b> The important <b>co-interventions</b> were balanced across intervention groups, and there were no deviations from the intended interventions (in terms of <b>implementation or adherence</b>) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Data were reasonably complete; <i>or</i> (ii) Proportions of and reasons for missing participants were similar across intervention groups; <i>or</i> (iii) The analysis addressed missing data and is likely to have removed any risk of bias.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; <i>and</i> (ii) The outcome measure was unlikely to be influenced by knowledge of the intervention received by study participants (i.e. is objective) or the outcome assessors were unaware of the intervention received by study participants; <i>and</i> (iii) Any error in measuring the outcome is unrelated to intervention status.</p>	<p>There is clear evidence (usually through examination of a pre-registered protocol or statistical analysis plan) that all reported results correspond to all intended outcomes, analyses and sub-cohorts.</p>

---

<p><u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):</p>	<p><b>Effect of assignment to intervention:</b> There were deviations from usual practice, but their impact on the outcome is expected to be slight.</p> <p><b>Effect of starting and adhering to intervention:</b> (i) There were deviations from intended intervention, but their impact on the outcome is expected to be slight. <i>or</i> (ii) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> The analysis was appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of and reasons for missing participants differ slightly across intervention groups; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; <i>and</i> (ii) The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; <i>and</i> (iii) Any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status.</p>	<p>(i) The outcome measurements and analyses are consistent with an <i>a priori</i> plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; <i>and</i> (ii) There is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; <i>and</i> (iii) There is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results.</p>
--	---	---	--	--

---

---

<p><u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);</p>	<p><b>Effect of assignment to intervention:</b> There were deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of missing participants differ substantially across interventions; <i>or</i> Reasons for missingness differ substantially across interventions; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data; <i>or</i> Missing data were addressed inappropriately in the analysis; <i>or</i> The nature of the missing data means that the risk of bias cannot be removed through appropriate analysis.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were not comparable across intervention groups; <i>or</i> (ii) The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants); <i>and</i> The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants; <i>or</i> (iii) Error in measuring the outcome was related to intervention status.</p>	<p>(i) Outcomes are defined in different ways in the methods and results sections, or in different publications of the study; <i>or</i> (ii) There is a high risk of selective reporting from among multiple analyses; <i>or</i> (iii) The cohort or subgroup is selected from a larger study for analysis and appears to be reported on the basis of the results.</p>
---	---	---	--	--

---

---

<p><u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);</p>	<p><b>Effect of assignment to intervention:</b> There were substantial deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p>	<p>(i) (Unusual) There were critical differences between interventions in participants with missing data; <i>and</i> (ii) Missing data were not, or could not, be addressed through appropriate analysis.</p>	<p>The methods of outcome assessment were so different that they cannot reasonably be compared across intervention groups.</p>	<p>(i) There is evidence or strong suspicion of selective reporting of results; <i>and</i> (ii) The unreported results are likely to be substantially different from the reported results.</p>
	<p><b>Effect of starting and adhering to intervention:</b> (i) There were substantial imbalances in important co-interventions across intervention groups, or there were substantial deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>			

---

---

<p><b><u>No information</u></b> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.</p>	<p>No information is reported on whether there is deviation from the intended intervention.</p>	<p>No information is reported about missing data or the potential for data to be missing.</p>	<p>No information is reported about the methods of outcome assessment.</p>	<p>There is too little information to make a judgement (for example, if only an abstract is available for the study).</p>
--	---	---	--	---

---



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

Table 3. Interpretation of domain-level and overall risk of bias judgements in ROBINS-I

Judgement	Within each domain	Across domains	Criterion
Low risk of bias	The study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain	The study is comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at <b>low risk of bias for all domains</b> .
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study provides sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at <b>low or moderate risk of bias for all domains</b> .
Serious risk of bias	the study has some important problems in this domain	The study has some important problems	The study is judged to be at <b>serious risk of bias</b> in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain.
Critical risk of bias	the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention	The study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis	The study is judged to be at <b>critical risk of bias in at least one domain</b> .
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain	No information on which to base a judgement about risk of bias	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias ( <i>a judgement is required for this</i> ).



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



Este trabalho foi redigido em  $\text{\LaTeX}$  utilizando uma modificação do estilo IC-UFAL. As referências bibliográficas foram preparadas no JabRef e administradas pelo  $\text{\BIBTeX}$  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.