



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

HELENA MAIA ALMEIDA

COMPARAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL ENTRE IDOSOS FRÁGEIS E NÃO-  
FRÁGEIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CAMPINAS

2023

HELENA MAIA ALMEIDA

COMPARAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL ENTRE IDOSOS FRÁGEIS E NÃO-  
FRÁGEIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção de título de Mestra em Gerontologia.

ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI  
COORIENTADORA: DOUTORA AMANDA VEIGA SARDELI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA HELENA MAIA ALMEIDA, E ORIENTADA PELA  
PROFA. DRA. CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI.

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

AL64c Almeida, Helena Maia, 1988-  
Comparação da microbiota intestinal entre idoso frágeis e não-frágeis :  
uma revisão sistemática e meta-análise / Helena Maia Almeida. – Campinas,  
SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Cláudia Regina Cavaglieri.  
Coorientador: Amanda Veiga Sardeli.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Fragilidade. 2. Sarcopenia. 3. Microbiota. 4. Envelhecimento. 5.  
Microbiota intestinal. I. Cavaglieri, Cláudia Regina, 1963-. II. Sardeli, Amanda  
Veiga, 1988-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências  
Médicas. IV. Título.

**Informações Complementares**

**Título em outro idioma:** Comparison between frail and non-frail older adults gut microbiota  
: a systematic review and meta-analysis

**Palavras-chave em inglês:**

Frailty

Sarcopenia

Microbiota

Ageing

Gut microbiome

**Área de concentração:** Gerontologia

**Titulação:** Mestra em Gerontologia

**Banca examinadora:**

Cláudia Regina Cavaglieri [Orientador]

Adriane Elisabete Antunes Moraes

Adriano Gomes da Cruz

**Data de defesa:** 25-08-2023

**Programa de Pós-Graduação:** Gerontologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)  
- ORCID do autor: <http://orcid.org/0000-0003-0127-5267>  
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9131837183694220>

# COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

**HELENA MAIA ALMEIDA**

---

ORIENTADORA: PROF. DRA CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI

COORIENTADORA: DRA AMANDA VEIGA SARDELI

---

## **MEMBROS DA BANCA:**

**1. PROF. DRA. CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI - PRESIDENTE DA BANCA**

**2. PROF. DRA. ADRIANE ELISABETE ANTUNES MORAES - FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS (UNICAMP)**

**3. PROF. ADRIANO GOMES DA CRUZ - INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO RIO DE JANEIRO (IFRJ)**

---

---

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/ Sistema de Fluxo de Dissertação/ Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

**Data de Defesa: 25/08/2023**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e meus espíritos de luz, que me conduziram pelos melhores caminhos para concretizar essa caminhada.

A minha família, em especial a “Mainha” por ser o meu maior exemplo de amor, comprometimento, força e profissional, e a minha irmã por sempre acreditar em mim e não me abandonar em nenhum momento.

Ao meu amor, que sempre me apoiou e me ouviu em todos os momentos. Agradeço por sua compreensão e companheirismo.

Os meus mais sinceros agradecimentos a minha orientadora, Dra Cláudia Cavaglieri, por me escolher, acolher e compartilhar muito nesse período, principalmente por confiar parte de suas aulas no Programa de Estágio Docente e seus alunos como coorientação de TCC, além de participar de projetos como o PIBIC-EM.

A Dr<sup>a</sup> Amanda Sardeli, minha coorientadora, sou imensamente grata por sua paciência, dedicação, amizade e ter me ensinado tanto, não apenas sobre meta-análise.

Agradeço as colaborações feitas por Dr<sup>a</sup> Jessica Conway e Dr<sup>a</sup> Niharika Duggal da Universidade de Birmingham.

Agradeço ao PPG em Gerontologia e a FCM pela oportunidade de estudar com pesquisadores que buscam mudar o futuro da Gerontologia, foi uma honra aprender com vocês.

Ao FISEX e FEF, por todo acolhimento, em especial aos colegas e professores que dividiam às reuniões de estudo, ideias, artigos e amor pela ciência. Vocês são incríveis.

Aos amigos que estiveram de mãos dadas nesse trilhar, em especial Tati Melo, Lilian Mariano, Liliane Vasconcelos, Davi Santana e Diego Salvador, aos amigos que nem a distância separou: Ana Paula, Ana Terra, as minha Flores, Nuno e Poly. Obrigada por me ouvirem e me apoiarem.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço o financiamento da CAPES que foi fundamental para meu desenvolvimento enquanto pesquisadora, e que é fundamental para o crescimento científico do país.

## RESUMO

O envelhecimento populacional é uma realidade em todo o mundo, nesse contexto a busca por um melhor entendimento acerca dos processos que ocorrem durante a senescência só aumentam. Vários campos de investigação surgiram, e os estudos em biologia tem pesquisado sobre a manutenção da independência, autonomia e aumento da qualidade de vida nessa população. Dentre as áreas da biologia, o estudo da microbiota intestinal parece responder algumas perguntas. Estudos evidenciam que a microbiota intestinal (MI) sofre alterações à medida que envelhecemos e isso pode impactar na saúde, risco de desenvolvimento de doenças, morbidade e mortalidade em idosos, além de ser possível influenciar na trajetória do envelhecimento. O objetivo desse estudo foi analisar e comparar a alfa diversidade da MI entre idosos frágeis (F) e não frágeis (NF) por meio de meta-análises de estudos anteriores, além de descrever e comparar a abundância relativa das bactérias encontradas entre os grupos. O protocolo dessa revisão sistemática com meta-análise foi registrado no PROSPERO (CRD42021276733). Foi realizada busca de estudos comparando a diversidade de MI de idosos frágeis e não frágeis indexados no *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *Web of Science* no período de agosto a novembro de 2021. Incluídos 11 estudos com 1.239 participantes, dos quais 340 foram meta-analisados. A fragilidade foi definida por uma variedade de critérios (a exemplo: Escala de Fried, Índice de Rockwood). Dentre os resultados das meta-análises não foram encontradas diferenças significativas de alfa diversidade entre as comparações dos grupos F e NF. Referente a meta-análise de avaliação dos índices de riqueza de espécies foram encontrados os seguintes resultados: SMD = - 0,147; IC 95% = - 0,394, 0,100; p = 0,243, já com relação aos índices de diversidade de espécies os resultados foram: SMD = - 0,033; IC 95% = -0,315, 0,250; p = 0,820). No entanto, a comparação da abundância relativa de filos, família, gêneros e espécies das bactérias, evidenciou diferenças entre idosos frágeis e não frágeis nos estudos primários. Com base nos dados dessa revisão não se pode concluir que existem diferenças entre a diversidade da MI em frágil e não frágil. Porém, os resultados sugerem a necessidade de mais estudos que averiguem sobre o papel de bactérias específicas, sua participação e sua importância na fisiopatologia da fragilidade.

**Palavras-chave:** Fragilidade; Sarcopenia; Microbiota gastrointestinal; Microbiota, Envelhecimento.

## ABSTRACT

Population aging is a reality all over the world, in this context the search for a better understanding of the processes that occur during senescence only increases. Several fields of investigation have lived, and studies in biology have investigated the maintenance of independence, autonomy and increased quality of life in this population. Among the areas of biology, the study of the intestinal microbiota seems to answer some questions. Studies show that the intestinal microbiota (IM) undergoes changes as we age and this can impact health, risk of disease development, morbidity and mortality in the older adults, in addition to being possible to influence the trajectory of ageing. The aim of this study was to analyse and compare the alpha diversity of IM between frail (F) and non-frail (NF) through meta-analyses of previous studies, in addition to describing and comparing the relative abundance of bacteria found between groups. The protocol of this systematic review with meta-analysis was registered on PROSPERO (CRD42021276733). It was searched for studies comparing IM diversity of frail and non-frail older adults indexed on PubMed, Embase, Cochrane, and Web of Science in the period from August to November 2021. We included 11 studies with 1239 participants, of which 340 were meta-analysed. Frailty was defined by a variety of criteria (i.e. Fried Scale, Rockwood index). Among the results of the meta-analyses, no significant differences in alpha diversity were found between the comparisons of the F and NF groups. Regarding the meta-analysis of the evaluation of the species richness indices, the following results were found: SMD = - 0.147; 95% CI = -0.394, 0.100; p = 0.243, with regard to species diversity indices, the results were: SMD = - 0.033; 95% CI = -0.315, 0.250; p = 0.820. However, the comparison of the relative abundance of phyla, family, genera and species of bacteria showed differences between groups in primary studies. Based on the data from this review, it cannot be concluded that there are differences between IM diversity in frail and non-frail. However, the results suggest the need for further studies that investigate the role of specific bacteria, their participation and their importance in the pathophysiology of frailty.

**Keywords:** Frailty; Sarcopenia; Gut microbiome; Microbiota, Ageing.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo Geral .....	12
2.2 Objetivos Específicos .....	13
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.1 Envelhecimento populacional no país e no mundo .....	13
3.2 Síndrome da Fragilidade.....	14
3.3 Microbiota Intestinal .....	16
3.3.1 MUDANÇAS NO ENVELHECIMENTO.....	18
3.4 Microbiota e Fragilidade: principais evidências.....	20
3.5 Métodos de avaliação da microbiota .....	22
4. METODOLOGIA.....	24
4.1 Protocolo e registro.....	24
4.2 Critérios de elegibilidade.....	24
4.3 Base de dados .....	24
4.4 Estratégia de Busca.....	24
4.5 Seleção dos estudos .....	25
4.6 Rastreamento de dados .....	25
4.7 Qualidade dos estudos .....	26
4.8 Análise estatística .....	26
5. RESULTADOS .....	26
5.1 Seleção dos Estudos .....	26

5.2 Características dos Estudos .....	27
5.3 Risco de viés.....	28
5.4 Síntese das Evidências.....	33
6.DISSCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÃO.....	38
8.REFERÊNCIAS .....	40
APÊNDICES .....	58
ANEXO A .....	74

## 1.INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional emergiu nas últimas décadas em todo o mundo; no Brasil esse fenômeno vem acontecendo de forma rápida há menos de 20 anos. Nesse cenário surgiu a busca por um melhor entendimento acerca do processo de envelhecimento biológico, social, político entre outros (1–3). No campo da biologia muito se tem pesquisado sobre a manutenção da independência, autonomia e qualidade de vida da pessoa idosa, a fim de minimizar os efeitos negativos da senescência (4–7).

Os avanços na saúde pública e as melhorias na assistência médica levaram a uma expansão global da população com 65 anos ou mais. No entanto, o maior desafio que enfrentamos diante desse cenário, é que o aumento da expectativa de vida é acompanhado de problemas de saúde, já que a expectativa de vida saudável não acompanhou proporcionalmente a extensão da vida (8). Assim, compreender os potenciais contribuintes para o processo de envelhecimento é fundamental para preencher a lacuna entre expectativa de vida e expectativa de saúde (4,5).

A fragilidade é uma síndrome geriátrica multifatorial, caracterizada por uma vulnerabilidade aumentada a efeitos adversos à saúde, caracterizada por perdas no funcionamento físico, diminuição da força muscular, exaustão, perda de peso não intencional; em geral, resultando em redução da qualidade de vida, independência/autonomia e aumento do risco de hospitalização e mortalidade em idosos (9,10). Dessa forma, não é surpreendente que o rastreamento da fragilidade em idosos, utilizando as ferramentas de fragilidade de Fried (9) e Rockwood (11), estejam entrando na prática clínica corrente (12). A fisiopatologia da fragilidade é complexa e incorpora várias vias interconectadas, que permanecem compreendidas de forma incompleta.

Muitas pesquisas têm como objetivo a busca pelo melhor entendimento sobre MI e sua relação com o envelhecimento, este interesse justifica-se pela capacidade de manter homeostase, manutenção da saúde e de exercer influência no desenvolvimento de doenças ou condições clínicas adversas ao hospedeiro. A interação MI regula vários processos que incluem absorção e síntese de nutrientes, regulação do sistema imunológico, estresse oxidativo, regulação do anabolismo e vias de catabolismo (13–16). Dada essa capacidade, surgiram pesquisas voltadas a entender como a microbiota intestinal pode interferir no processo de envelhecimento ou vice-versa.

A microbiota intestinal humana permanece relativamente estável ao longo da vida adulta, mas a sua composição sofre alterações com o avançar da idade (17,18). Isso resulta na redução da biodiversidade MI e um estado de disbiose microbiana (19), acompanhada por uma perda de gêneros bacterianos comensais (*Bacteriodes*, *Bifidobacterium*) e uma expansão de bactérias oportunistas (*Fusobacterium*) (20). A disbiose microbiana que ocorre no envelhecimento tem evidenciado relação com doenças e condições de saúde, incluindo demência, doenças inflamatórias autoimunes, osteoporose, aumento do risco de doenças cardiovasculares e fragilidade física (21–25). Além disso, as mudanças na composição microbiana também são acompanhadas por uma mudança no perfil metabólico microbiano, como o declínio da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que possuem um papel fundamental na regulação dos processos fisiológicos do hospedeiro (26).

Foi demonstrado que a microbiota intestinal influencia no metabolismo do músculo esquelético e faz sentido que vários estudos tenham relatado uma associação entre disbiose microbiana, perda de massa e função muscular (27,28). Claesson et al. (2012), observaram que pessoas idosas que residem em Instituição de Longa Permanência (ILPIs) possuíam redução na diversidade da MI quando comparada com idosos residentes da comunidade; e a redução da biodiversidade associada à comunidade foi correlacionada com um aumento da fragilidade (29). Por outro lado, estudo de Milani et al. (2016), realizado com idosos hospitalizados, não apresentou associação entre diversidade de MI e presença de fragilidade (30).

A disbiose microbiana associada à idade foi relacionada a um aumento da permeabilidade da barreira da membrana intestinal (31), resultando na translocação de produtos microbianos e toxinas para a circulação, o que foi recentemente identificado como um fator que contribui para o aumento da inflamação subclínica associado à idade, denominado *inflammaging* (32). Foi relatado que citocinas pró-inflamatórias induzem a degradação muscular por meio da via do proteassoma da ubiquitina e foram identificadas como um potencial contribuidor para a fragilidade (33); assim, provando um mecanismo subjacente que liga o eixo intestino-músculo.

Embora haja evidências de mudanças na MI durante o envelhecimento, há uma inconsistência de dados na literatura sobre a causa e o efeito da MI na fragilidade. Como esse tema se mostra promissor para a compreensão dessa síndrome geriátrica, aqui realizamos uma meta-análise, com base em dados de estudos observacionais comparando MI entre idosos F e NF.

A meta-análise desempenha um papel fundamental nas pesquisas científicas por várias razões cruciais. Em primeiro lugar, ela permite a síntese e a análise estatística de um grande número de estudos individuais relacionados a um tópico específico, reunindo assim uma quantidade substancial de dados e informações (34,35). Isso aumenta o poder estatístico da análise, permitindo que os pesquisadores identifiquem padrões, tendências e efeitos que podem não ser tão aparentes em estudos individuais de menor escala.

Além disso, a meta-análise pode ajudar a reduzir o viés de seleção, uma vez que incorpora uma ampla gama de resultados, incluindo estudos com resultados negativos que, de outra forma, poderiam ser negligenciados (34). Em essência, a meta-análise oferece uma visão abrangente e objetiva do estado atual do conhecimento em um campo específico, fornecendo aos pesquisadores uma base sólida para tomar decisões informadas e orientar futuras pesquisas (36). Portanto, ela desempenha um papel vital na promoção da evidência científica de alta qualidade e na tomada de decisões informadas em diversas áreas da pesquisa.

Baseando-se na importância que as revisões sistemáticas com meta-análise, e da ausência de um consenso sobre a microbiota intestinal e a fisiopatologia da fragilidade, espera-se que os achados dessa revisão sirvam de subsídios para o melhor entendimento dessa síndrome geriátrica.

Nossa hipótese é que idosos frágeis apresentarão menor diversidade de MI do que idosos não frágeis nas meta-análises de estudos anteriores. Além disso, espera-se encontrar diferenças na abundância relativa das bactérias.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar e comparar a alfa diversidade através de meta-análises da microbiota intestinal de idosos Frágeis e Não-Frágeis.

## **2.2 Objetivos Específicos**

Descrever os principais filos, famílias, gêneros e espécies das bactérias entre idosos Frágeis e Não-Frágeis;

Comparar se houve diferença significativa da abundância relativa de bactérias nos filos, famílias, gêneros e espécies entre Frágeis e Não-Frágeis, nos estudos originais.

## **3. REVISÃO DA LITERATURA**

### **3.1 Envelhecimento populacional no país e no mundo**

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial desde a década de 1950 e esses números só aumentam. Projeções demográficas indicam que até o ano de 2050 seremos um país prevalentemente idoso (37). Apesar de ser um fenômeno mundial, essa transição ocorre de forma divergente entre os países e até mesmo entre as regiões do Brasil. Comparando os dados e considerando a velocidade com que ocorreu a transição nos países desenvolvidos, pode-se observar que nos países em desenvolvimento o tempo de transição é inferior. Enquanto na Europa a trajetória do envelhecimento populacional demorou mais de cem anos para duplicar o número de pessoas idosas, no Brasil, o aumento da mesma proporção levou apenas 40 anos (38,39).

Os fatores associados a essa inversão da pirâmide etária no Brasil e no mundo, estão associados a redução da natalidade, avanços da ciência e acesso a saúde, melhoria do estado nutricional, práticas de higiene pessoal, melhores condições sanitárias, condições ambientais no trabalho e nas residências, entre outros fatores (40). O crescimento da população idosa é uma conquista, porém surgem desafios a serem enfrentados principalmente em regiões onde são escassas políticas públicas para a pessoa idosa.

Acompanhado do envelhecimento populacional surgem outros problemas de ordem pública que incluem o aumento da prevalência e incidência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), problemas de cunho econômicos e sociais (38). Destaca-se também, a baixa inclusão social dessa população, falta de estrutura urbana adequada, ausência de profissionais habilitados ao seu cuidado e programas de saúde que atendam essas demandas.

O aumento da prevalência de DCNT, além de doenças que reduzem a sua autonomia e independência, a exemplo da fragilidade, são alguns dos desafios para aumentar longevidade com qualidade de vida e saúde no idoso.

Diante de tantas mudanças na epidemiologia, os padrões de mortalidade e morbidade passaram a ser discutidos com a autonomia sendo uma forma de quantificar qualidade de vida da pessoa idosa. Muitos esforços estão sendo realizados a fim de minimizar as perdas de independência/ autonomia em diversas áreas, a exemplo do campo das ciências sociais, política, urbanização, ciências biológicas, saúde, meio ambiente (41–43). E é no campo das ciências biológicas que se tem realizado inúmeras pesquisas para entender a senescência e os possíveis mecanismos desse processo fisiológico, visando diminuir, retardar danos celulares, metabólicos para aumentar qualidade de vida nessa população. Nessa linha de pesquisa podemos destacar a fragilidade como sendo uma síndrome de alta prevalência em idosos que se associa com perda de capacidade funcional, independência e autonomia (44).

### **3.2 Síndrome da Fragilidade**

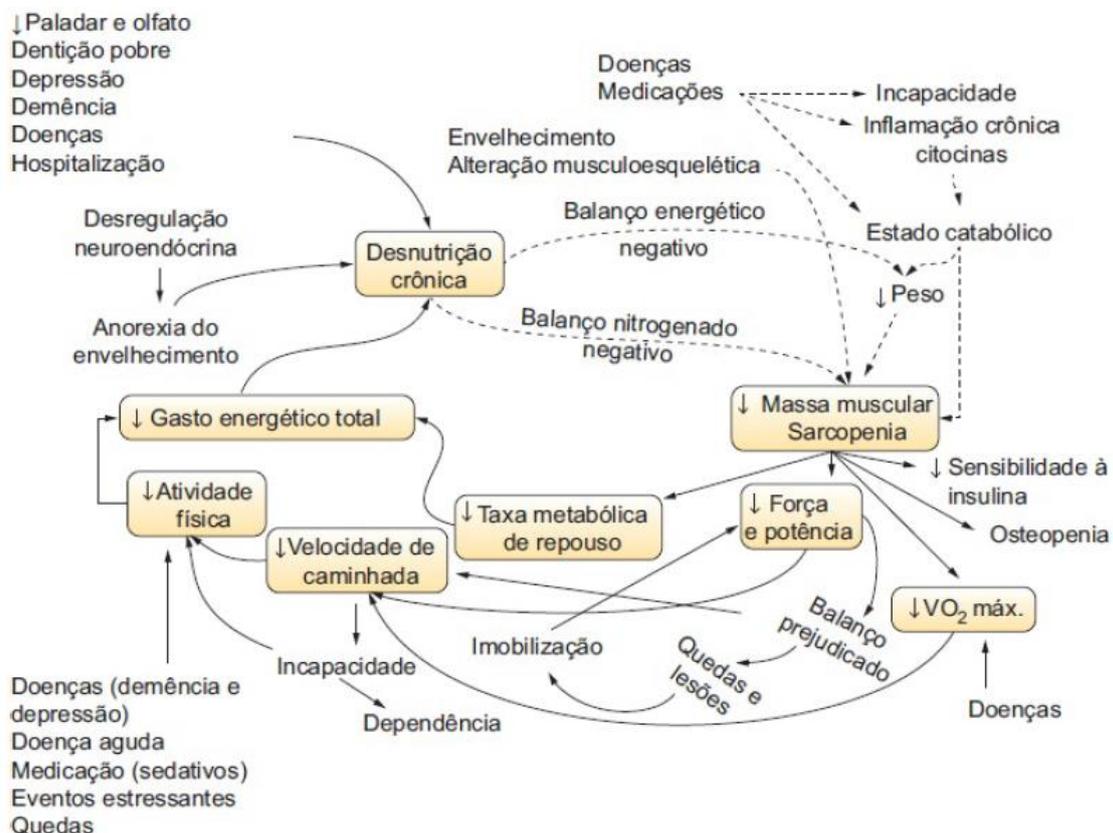
O conceito de fragilidade é usado há mais de 30 anos na literatura, porém a sua definição vem sofrendo mudanças. Inicialmente o termo frágil era usado apenas baseado na capacidade funcional do indivíduo, conceituado como pessoa que necessita do auxílio de outra para executar algumas atividades (45). Com o avanço das pesquisas e maior entendimento sobre fragilidade, o conceito se estendeu a uma dimensão não apenas funcional, como também fisiopatológica.

Dentro dessa nova visão o conceito se difere do termo incapacidade, possibilitando a partir desta nova perspectiva, o interesse em investigar os diferentes fatores da gênese da fragilidade dentre esses: psicológicos, sociais, cognitivos e genéticos a fim de descobrir intervenções que as modifiquem (46,47).

Embora existam vários conceitos os quais se interligam e possuem mecanismos plausíveis para a determinação da fragilidade, ainda há uma grande dificuldade na conceituação da fisiopatologia dessa síndrome. Isso ocorre devido a participação dos vários sistemas envolvidos e por se tratar de um fenômeno multidimensional. Dentre as condições de risco para o aparecimento e avanço da fragilidade pode-se citar: idade avançada, sexo feminino, doenças crônicas, polifarmácia, estado nutricional, déficit cognitivo, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo, padrões alimentares, entre outros (48).

Um grande marco no campo dessa síndrome foi uma pesquisa de coorte conduzida por Fried *et al*, que trouxe uma nova sistematização para a classificação de fragilidade, o fenótipo de Fried. Definida como uma síndrome geriátrica multifatorial caracterizada por uma vulnerabilidade aumentada aos efeitos adversos à saúde, devido a diminuição da reserva funcional e à alteração de vários sistemas (9). Esse fenótipo é composto por 5 características: perda de peso, exaustão, nível de atividade física, força muscular e velocidade de marcha. Sendo estes itens capazes de identificar manifestações do ciclo da fragilidade. Nessa classificação os idosos são pré-frágeis na presença de um ou dois itens, frágeis apresentando três ou mais e não frágeis quando não há presença de nenhum dos cinco critérios.

A fisiopatologia na perspectiva do fenótipo de Fried é explicada na tríade de alterações relacionadas ao envelhecimento sendo estas, alterações neuromusculares, desregulação neuroendócrina e disfunção imunológica (9). A redução da funcionalidade dos sistemas do organismo provoca um efeito em cascata em vários órgãos e sistemas, ocasionando um ciclo de redução de energia que influencia nas repostas adaptativas e homeostase do corpo. A **Figura 1** representa esse ciclo autossustentado, o qual pode ser iniciado por disfunções em qualquer um dos pontos dos ciclos de fragilidade.



**Figura 1.** Ciclo de Fried *et al.*

**Fonte:** Imagem retirada do Tratado de Geriatria e Gerontologia, (49).

Na perspectiva de operacionalizar a fragilidade, além do fenótipo de Fried emergiram outros estudos como: *Groningen Frailty Indicator* e *34-item frailty index score* (50,51). O *Groningen Frailty Indicator* é um questionário composto por 15 itens, a pontuação varia de 0 a 15 pontos, contém itens que avaliam os domínios físico, cognitivo, social e psicológico. O idoso com pontuação igual ou maior a 4 é considerado frágil. O *34-item frailty index score*, é um instrumento com 34 questões que incluem doenças e sintomas, deficiências no funcionamento físico e cognitivo e autoavaliação do estado de saúde, a classificação ocorre da seguinte maneira: baixa fragilidade 0–0,083, média fragilidade 0,091–0,137 e alta fragilidade 0,142–0,365. Sendo o índice de fragilidade de Rockwood et al., que é um modelo matemático produzido para classificar os idosos frágeis, e a classificação de Fried, os mais usados em estudos (52–54). A classificação de Rockwood está baseada em 50 questões que incluem a capacidade física (atividade de vida diária), saúde mental, indicadores objetivos de saúde, histórico de doenças, entre outros. Cada item do questionário representa uma alteração de saúde, sendo pontuado o número um para a presença e o número zero para ausência. O índice é calculado na relação entre os pontos totais do indivíduo e a pontuação máxima do questionário. Idosos com índice de  $< 0,25$  são considerados frágeis, enquanto idosos com pontuação  $\geq 0,25$  considerados não frágeis.

Dentro da tríade que explica o desenvolvimento dessa síndrome e a regulação da microbiota intestinal nesses mecanismos, pesquisas sobre a participação da microbiota intestinal na fragilidade em idosos tem emergido. As alterações que ocorrem na MI durante o envelhecimento podem promover inflamação crônica, resistência anabólica, desregulação do sistema imunológico e conseqüentemente ser um preditor ao início da cascata de desregulação da homeostase corporal e início do ciclo da fragilidade (55).

### **3.3 Microbiota Intestinal**

A microbiota intestinal humana é composta por um complexo ecossistema formado por dezenas de trilhões de microrganismos, dentre eles bactérias, fungos, *archaea* e vírus (56). Estima-se que esse número seja 1:1 comparado o número de células eucariotas do ser humano (57). Essas populações de células microbianas são agrupadas formando relação complexa com o seu hospedeiro, variando entre simbiose ou parasitismo (58).

Na microbiota intestinal em simbiose, encontra-se um número reduzido de microrganismos oportunistas, que são considerados membros do ecossistema entérico, os

quais só se tornarão prejudiciais as condições de saúde se houver um desequilíbrio na homeostase desse ambiente. Importante citar que a microbiota pode ser classificada em residente e transitória. A microbiota residente consiste em tipos relativamente fixos de microrganismos em uma área, já a microbiota transitória, é formada por microrganismos provenientes do meio ambiente (59).

O interesse em estudar esse complexo sistema emergiu após as descobertas das suas diversas funções desempenhadas, sua importância na regulação dos processos biológicos humanos básicos, sua capacidade de preservação do estado de saúde e contribuição na fisiopatologia de várias doenças (60). Dentre as funções têm-se como exemplo a produção de vitaminas, aminoácidos e lipídios (61,62), regulação do desenvolvimento epitelial dos enterócitos (63), resistência a patógenos, regulação do sistema imune (64), estimulação da angiogênese intestinal, regulação das reservas de gordura (65), entre outras funções.

Apesar de toda a influência na saúde é importante salientar que a composição da microbiota gastrointestinal pode ser afetada por vários parâmetros ambientais dentre eles: alimentação, região geográfica em que vive, tipo de parto, aleitamento materno/ consumo de de fórmulas infantis, uso de fármacos, estresse físico, psicológico ou metabólico, entre outros fatores (66).

As mudanças na composição das bactérias também são influenciadas ao longo dos ciclos de vida do hospedeiro, que apesar da composição permanecer estável após os três anos de vida e se manter durante toda a vida adulta, durante o envelhecimento aumenta a variabilidade na composição das comunidades de microrganismos (67).

A composição da microbiota de uma criança antes dos três anos sofre várias alterações influenciadas principalmente pelo ambiente, porém se torna relativamente mais estável após esses anos iniciais de vida (68). Após essa idade a microbiota de uma criança começa a se assemelhar com a de um adulto, a MI saudável de um adulto é composta por três principais filos Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobacteria (18,69). Já a pessoa idosa tende a reduzir *Bifidobacterium*, contrariamente aumentar espécies patogênicas oportunistas dos gêneros *Clostridium*, *Fusobacterium*, e do filo Proteobacteria, além de apresentar redução da diversidade microbiana intestinal (20,70,71).

As alterações no trato gastrointestinal do idoso e as doenças relacionadas ao envelhecimento podem justificar essas mudanças da microbiota nessa população (72). Condições fisiológicas no envelhecimento como: ausência de peças dentárias e outros declínios relacionados à mastigação, função salivar, produção de enzimas digestivas, desordens de motilidade gástrica, acloridria, mudança no tempo do trânsito intestinal,

alterações degenerativas no sistema nervoso entérico, uso de drogas (73,74), causam grande impacto na composição e função das bactérias intestinais.

Algumas pesquisas já evidenciaram que a composição da microbiota intestinal pode prever o *lifespan* dos indivíduos (26). Além disso, a inflamação subclínica de baixo grau, parece estar relacionado com a composição da MI (32). Idosos com altos níveis de fatores inflamatórios são mais propensos a desenvolverem síndrome geriátricas a exemplo da fragilidade, demência, doenças infecciosas e cardiovasculares, além disso ainda apresentam maior risco de hospitalização e morte (75,76). Apesar de existir indícios que a microbiota intestinal pode influenciar no envelhecimento saudável, o campo de pesquisas ainda se apresenta muito duvidoso nessa conclusão.

### 3.3.1 MUDANÇAS NO ENVELHECIMENTO

Nas últimas décadas, resultados das pesquisas sobre alterações microbianas estabeleceram uma ligação entre a microbiota intestinal, o envelhecimento e doenças/síndromes associadas a essa faixa etária. Como explicado anteriormente, a microbiota intestinal é um ecossistema que desempenha várias funções importantes no nosso organismo, e sofre influência de fatores extrínsecos e intrínsecos. Ainda não está claro qual a relação do envelhecimento e da microbiota, e se essa mudança é resultado do envelhecimento ou pode prever o envelhecimento saudável.

Quando comparada a ecologia microbiana do intestino de um adulto saudável a uma pessoa idosa, encontramos diferenças na sua composição. A colonização intestinal de um adulto é composta por uma população diversa de microrganismos comensais que coexistem com o hospedeiro em relação de simbiose (60). Membros do filo Verrucomicrobia, a exemplo da *Akkermansia muciniphila*, auxiliam na integridade da barreira intestinal e, assim, evitam perda de seletividade da mucosa intestinal, extravasamento de endotoxinas e subsequente inflamação (63). Já em pessoas idosas, a composição intestinal é alterada havendo um aumento das bactérias comensais pró-inflamatórias e contrariamente redução da diversidade microbiana (77). A comunidade microbiana tipicamente saudável se torna desequilibrada devido ao aumento da abundância de microrganismos potencialmente prejudiciais e ocorre aumento do fluxo de seus metabólitos na corrente sanguínea, desregulando vias metabólicas e influenciando alterações na homeostase corporal (77).

A redução da população de bactérias comensais, principalmente membros do filo Firmicutes e Actinobacteria, apresenta uma redução das bactérias sacarolíticas. As bactérias

denominadas sacarolíticas, apresentam como principal característica a síntese de AGCC, que são os metabólitos provenientes da fermentação de compostos alimentares não digeríveis e absorvidos no intestino delgado (78). Dentre os alimentos responsáveis pela produção desses ácidos estão principalmente os carboidratos complexos e fibras alimentares (79). Os principais produtos são butirato, propionato e acetato (80).

Já está bem elucidado que os AGCC são importantes substratos para a manutenção da barreira intestinal, possuem efeitos anti-inflamatórios, antimutagênicos (81), com destaque para o butirato que é considerado a principal fonte energética dos enterócitos (82). Na manutenção da integridade da barreira epitelial controla as coordenadas das *tight junction proteins* (TJP), um complexo de proteínas altamente dinâmico, que conecta espaços paracelulares e regula a passagem de íons e pequenas moléculas (83). Estudos evidenciam associação entre ruptura ou aumento da permeabilidade intestinal com a translocação bacteriana ou de seus compostos da parede celular com ativação de cascata inflamatória (84,85). A disbiose intestinal relatada em idosos, aumenta a abundância de bactérias gram-negativas, tais bactérias possuem em sua camada celular o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), a elevação desse metabólito e a redução da seletividade da barreira intestinal, desencadeiam ativação de vias metabólicas pró-inflamatórias mediadas pelo receptor *toll-like 4* (TLR4) (86).

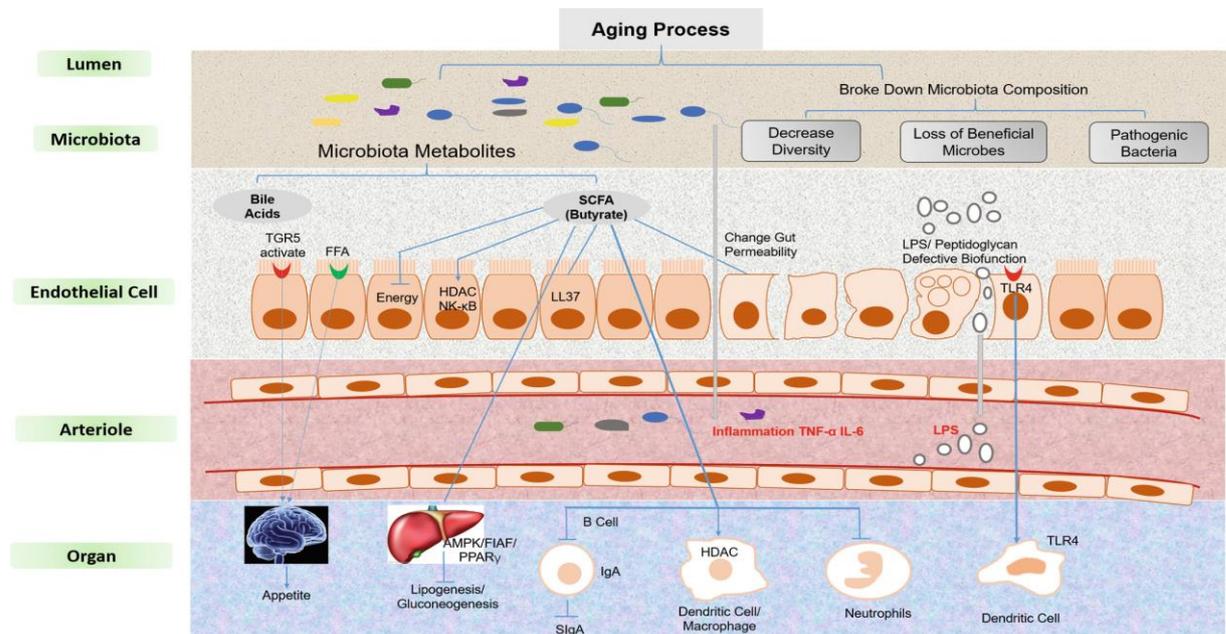
Além da função estrutural, o butirato, exerce função em vias metabólicas, auxiliando na prevenção de endotoxemia metabólica, na função no metabolismo energético, melhora da atividade mitocondrial, e também regula processos epigenéticos inibindo a atividade da histona desacetilase (87,88).

Muitas investigações surgiram a fim de descobrir a participação dos AGCC na regulação do sistema imune e resposta inflamatória. Já é relatado que o butirato possui capacidade de inibição do fator nuclear Kappa B (NF-kB), ativação de macrófagos e desacetilação de histonas (89,90). O NF-kB é um complexo proteico que desempenha funções de controle dos processos celulares, incluindo respostas imunológicas e inflamatórias. Já a ativação da desacetilação de histonas é uma forma de regulação epigenética que está associada ao silenciamento gênico e desempenha um papel na sinalização de vias inflamatórias (91).

Estudos destacaram a participação do propionato e butirato na produção de células T reguladoras (92,93), participa da diferenciação das células T CD4+ e ativação das células T CD8+ (93–96). Além da regulação da células T, regulam as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), células B secretoras de imunoglobulina A (IgA) (92,97–101).

Diante da importância da microbiota na regulação do sistema imune, se discute que as mudanças da microbiota podem ser intrínsecas ao processo de envelhecimento. Essa hipótese foi levantada com base nos dados de estudo em animais, que evidenciaram que microrganismos intestinais, podem ser a causa da inflamação de baixo grau e prematura morte em roedores. Foi visto que o envelhecimento desses animais reduziu a diversidade microbiana intestinal, além de apresentar redução das síntese de vitaminas do complexo B (biotina e cobalamina) e genes que participam da reparação tecidual do DNA (102).

Essa disbiose intestinal encontrada em ratos idosos, acredita-se ser resultado da ruptura da barreira intestinal, que possibilita o influxo de produtos bacterianos proinflamatórios na corrente sanguínea, alterando função imune e reduzindo tempo de vida desses animais. Em humanos essa teoria foi proposta por Elie Metchnikoff, em 1907, que supôs que a destruição tecidual e senescência foram resultado de uma inflamação sistêmica crônica derivada do aumento da permeabilidade intestinal e translocação das bactérias e de seus metabólitos (103).



**Figura 2.** Processo de envelhecimento e alterações da microbiota intestinal.

**Legenda:** Imagem retirada do artigo *Microbiota and Aging*, (104).

### 3.4 Microbiota e Fragilidade: principais evidências

As alterações relatadas da MI e funcionalidade do tecido muscular em idosos ocorrem concomitantemente, porém a sua causalidade ainda não foi claramente estudada. Já é

sugerido que a microbiota está envolvida na regulação da fisiologia do músculo esquelético (105–107). Os mecanismos potenciais da microbiota modulando o tecido muscular incluem principalmente o metabolismo energético, proteico e lipídico, grau de inflamação, junção neuromuscular e função mitocondrial (108). Destacam a contribuição na regulação dos macrófagos, produção de insulina no pâncreas, fluxo de ácidos graxos livres (AGL) dos adipócitos, regulação dos centros de apetite (109).

Um possível eixo intestino músculo explica como a microbiota intestinal pode impactar na massa, qualidade e função muscular. Estudos populacionais em idosos, evidenciaram que a redução da biodiversidade intestinal está associada positivamente com a fragilidade (29,110). Corroborando com esses achados, estudo longitudinal de coorte com idosos residentes de instituição de longa permanência, mostrou menor abundância de bactérias sacarolíticas nos residentes com maior grau de fragilidade (111).

A ruptura ou perda da seletividade da barreira intestinal relacionada à idade parece ser a chave central para perda de massa muscular, fragilidade e sarcopenia, devido a possibilidade de maior influxo para a circulação sistêmica dos metabólitos e endotoxinas de bactérias potencialmente patogênicas, que participam do catabolismo muscular, como os LPS e indoxil sulfato (112,113). Contrariamente, em uma microbiota com maior diversidade e em simbiose, os compostos bacterianos AGCC e ácidos biliares (AB), influenciam no desenvolvimento e função do sistema nervoso central (SNC) regulando desde o apetite até a homeostase energética (114).

Os AGCC possuem a capacidade de elevar a concentração de AMP e AMP/ATP intracelular, isso resulta na fosforilação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) (115). Essa fosforilação ativa receptores de membrana, incluindo coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo (PGC1- $\alpha$ ). O PGC1- $\alpha$  é elemento importante na oxidação de gordura pelo tecido adiposo marrom, além do tecido muscular e aumenta a biogênese mitocondrial (116). Ocorre também inibição da expressão gênica de genes que participam da lipogênese e aumento da expressão de genes que favorecem a lipólise, resultando num catabolismo lipídico e redução do acúmulo de gordura no tecido muscular (117).

O aumento de AMPK eleva a expressão de transportadores de glicose 4 (GLUT 4), estes são classificados como proteínas transmembrânicas que facilitam o influxo de glicose no tecido muscular esquelético, cardíaco, adiposo branco e marrom (118). Uma vez que ocorre elevação do GLUT 4 nas células musculares, ocorre maior capacidade oxidativa muscular e armazenamento de glicogênio (119).

Além disso, os AGCC conseguem se ligar aos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), mais especificamente os GPCR41 e GPCR43, os quais possuem a capacidade tanto de estímulo as células L intestinais a liberarem peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), quanto de ativação do tecido pancreático para a liberarem insulina (120,121). Elevação dos níveis da insulina e do GLP-1 eleva a perfusão tecidual do músculo, aumentando a área de superfície endotelial e aporte de nutrientes (122), consequentemente ocorre maior captação de glicose, metabolismo e síntese do glicogênio.

O papel da MI na perda muscular durante o envelhecimento, é uma área que vem se mostrando importante e crucial para o entendimento da fragilidade, e ainda requer mais estudos.

### **3.5 Métodos de avaliação da microbiota**

A biodiversidade é definida como a variedade de genes, espécies e ecossistemas de uma região (123). A biodiversidade biológica pode ser analisada considerando diferentes métodos tornando a interpretação e compreensão um pouco complexos. Resumidamente existem dois índices clássicos que envolvem esse conceito, a riqueza e a diversidade. A riqueza pode ser definida como o número de espécies total de diferentes categorias biológicas, enquanto a diversidade avalia o número de indivíduos de uma espécie que se encontra em uma amostra, considerando desde os mais raros aos mais comuns (124).

Essas análises podem ser feitas através de alfa diversidade ou beta diversidade (125). Análises de alfa diversidade permitem avaliar a composição de microrganismos em cada amostra, importante para aferir a diversidade em diferentes comunidades. Pode ser usada para avaliar se comunidades microbianas associadas com determinada doença são mais ou menos diversas do que as comunidades microbianas associadas com indivíduos saudáveis, ou se a disponibilidade de menos ou mais nutrientes promove comunidades mais diversas (125).

Já as análises de beta diversidade permitem comparar a biodiversidade de dois grupos distintos. As medidas de beta diversidades avaliam até que ponto duas ou mais comunidades diferem, podem ser usadas para avaliar como ocorrem mudanças da composição microbiana ao longo do tempo, ou com diferentes estados de doença. Medidas de diversidade beta podem identificar se a causa da variação entre duas comunidades é a substituição de espécies ou a perda delas (125). A maioria dos estudos que se propõem a avaliar a diversidade de espécies com fragilidade, utiliza as análises de alfa diversidade.

Existem várias formas para se realizar os cálculos de biodiversidade, a escolha do método de avaliação dependerá do que se deseja investigar com esses dados, as hipóteses e perguntas ecológicas as quais querem ser respondidas. Os índices de diversidade e os estimadores de riqueza são análises robustas e por esse motivo são comumente usados para essas análises.

As análises podem ser realizadas em métodos baseados na quantificação de espécies - riqueza e métodos baseados na distribuição proporcional ao valor de importância de cada espécie – diversidade. Dentre os métodos baseados na quantificação de espécies, também conhecidos como métodos de avaliação de riqueza, os índices mais comumente utilizados são os Chao 1 e Chao2. O índice Chao mensura o número total de espécies presentes em uma amostra, sem levar em consideração a abundância relativa de cada uma delas (124).

Referente os índices de diversidade, podem ser citados os índices de diversidade Shannon e o índice de diversidade Simpson. O índice de Shannon resume a diversidade na população, enquanto assume que todas as espécies estão representadas em uma amostra e são amostradas aleatoriamente (124,126). O índice de Shannon aumenta à medida que a riqueza e a uniformidade da comunidade aumentam, representa a equidade. O índice de diversidade de Simpson é usado para calcular uma medida de diversidade levando em consideração o número de taxa, bem como a abundância (127). Esse índice atribui maior importância às espécies comuns ou dominantes, o que implica que espécies raras, com apenas alguns representantes, não terão um impacto significativo na diversidade da amostra, refletindo assim a dominância (124).

Os métodos de avaliação da biodiversidade da MI, são importantes ferramentas que auxiliam na compreensão da estrutura e dinâmica dos microrganismos intestinais e possibilitam pesquisas para confirmar ou negar hipóteses da participação desse ecossistema no controle, prevenção e surgimento de doenças ou agravos à saúde.

Nas pesquisas com envelhecimento e fragilidade se tem avançado com os dados obtidos através dessas análises, porém ainda se faz necessárias muitos estudos para de fato entender como a sua composição da MI influencia na fisiopatologia dessa síndrome geriátrica.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Protocolo e registro

Esta revisão foi relatada de acordo com as Diretrizes do PRISMA (itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises) (128). Todos os detalhes do protocolo de revisão podem ser avaliados no PROSPERO (CRD42021276733)

### 4.2 Critérios de elegibilidade

Os artigos incluídos nesta meta-análise seguiram os seguintes critérios: população de idosos ( $\geq 60$  anos), ambos os sexos, estudos com comparação entre os dois grupos F e NF (escala de fragilidade validada); e os estudos que mediram a diversidade da MI. Os critérios de exclusão nesta meta-análise foram: estudos que não foram escritos em inglês, tipos de publicação como: estudos em animais, revisões, relatos de caso e revisões sistemáticas, além de estudos que não avaliaram a alfa diversidade ou abundância relativa entre grupos de idosos F e NF.

### 4.3 Base de dados

A pesquisa foi realizada no período de agosto a novembro de 2021 no PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane e Web of Science.

### 4.4 Estratégia de Busca

A sintaxe combinava os sinônimos de fragilidade (por exemplo, “sarcopenic” [tiab] OR “physical frailty” [tiab]) e microbiota intestinal (por exemplo, "Gut Microbiome" [tiab] OR "Gastrointestinal Microbiomes" [tiab] OR "Gut Microbiota" [tiab]); os detalhes de cada pesquisa podem ser avaliados nos apêndices (**Apêndice I**).

#### 4.5 Seleção dos estudos

A triagem dos estudos através dos resumos foi feita no software Rayyan (129). Os estudos recuperados após essa seleção foram examinados em uma planilha e agrupados para cada uma das três análises principais. Dois revisores (HMA e JS), selecionaram os estudos de forma independente e as discordâncias foram resolvidas com uma discussão mais aprofundada. Não houve restrição quanto à data de publicação, e os termos foram pesquisados nos títulos e resumos. Os artigos excluídos possuíam alguma das características descritas nos critérios de exclusão.

#### 4.6 Rastreamento de dados

A extração de dados também foi feita de forma independente e posteriormente comparada para evitar erros. A principal avaliação de diversidade de IM usada na literatura é alfa diversidade, que é baseada no número total de espécies, abundâncias relativas da espécie, ou índices que combinam essas duas dimensões (125). Assim, os dois índices alfa, índice de riqueza e índice de diversidade, e a abundância relativa de filos de bactérias, famílias, gêneros e espécies foram extraídos para análise.

Média, desvio padrão (DP) e número da amostra entre os grupos F e NF para cada desfecho das variáveis foram coletados para análise. Mediana e intervalo interquartil (IIQ) foram substituídos por média e DP ( $DP = IIR / 1.35$ ), se DP não fossem apresentados nos estudos originais (130). O software online *WebPlotDigitizer* 4.5 foi usado para converter imagens para as unidades de medida específicas usadas, quando a extração de dados de figuras era necessária.

Dados secundários como idade dos participantes, tipo de critério para avaliação da fragilidade, abundância relativa nos F e NF grupos e nível de significância de cada estudo, também foram coletados para análise descritiva e de subgrupo.

#### 4.7 Qualidade dos estudos

Essa etapa da revisão foi avaliada para fins de caracterização, não sendo um critério de exclusão. Foi avaliado pela escala Newcastle-Ottawa (NOS) (131), que avalia a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade dos grupos e a verificação da exposição de interesse para estudos caso-controle e coorte, levando a um escore máximo de 9 pontos.

#### 4.8 Análise estatística

As meta-análises foram realizadas usando o software *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA), versão 3.3.070. Realizamos duas meta-análises, uma para cada resultado selecionado (índice de riqueza e índice de diversidade). O tamanho do efeito foi calculado com base na diferença média padronizada (SMD) entre os grupos de fragilidade e não fragilidade. Sendo SMD, as diferenças médias padronizadas de acordo com o desvio padrão. Quando havia heterogeneidade significativa ( $p \leq 0,05$ ), calculamos o efeito randomizado e quando não havia heterogeneidade significativa ( $p > 0,05$ ) usamos efeitos fixos. O viés de publicação foi analisado pelo teste de Egger e um valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo.

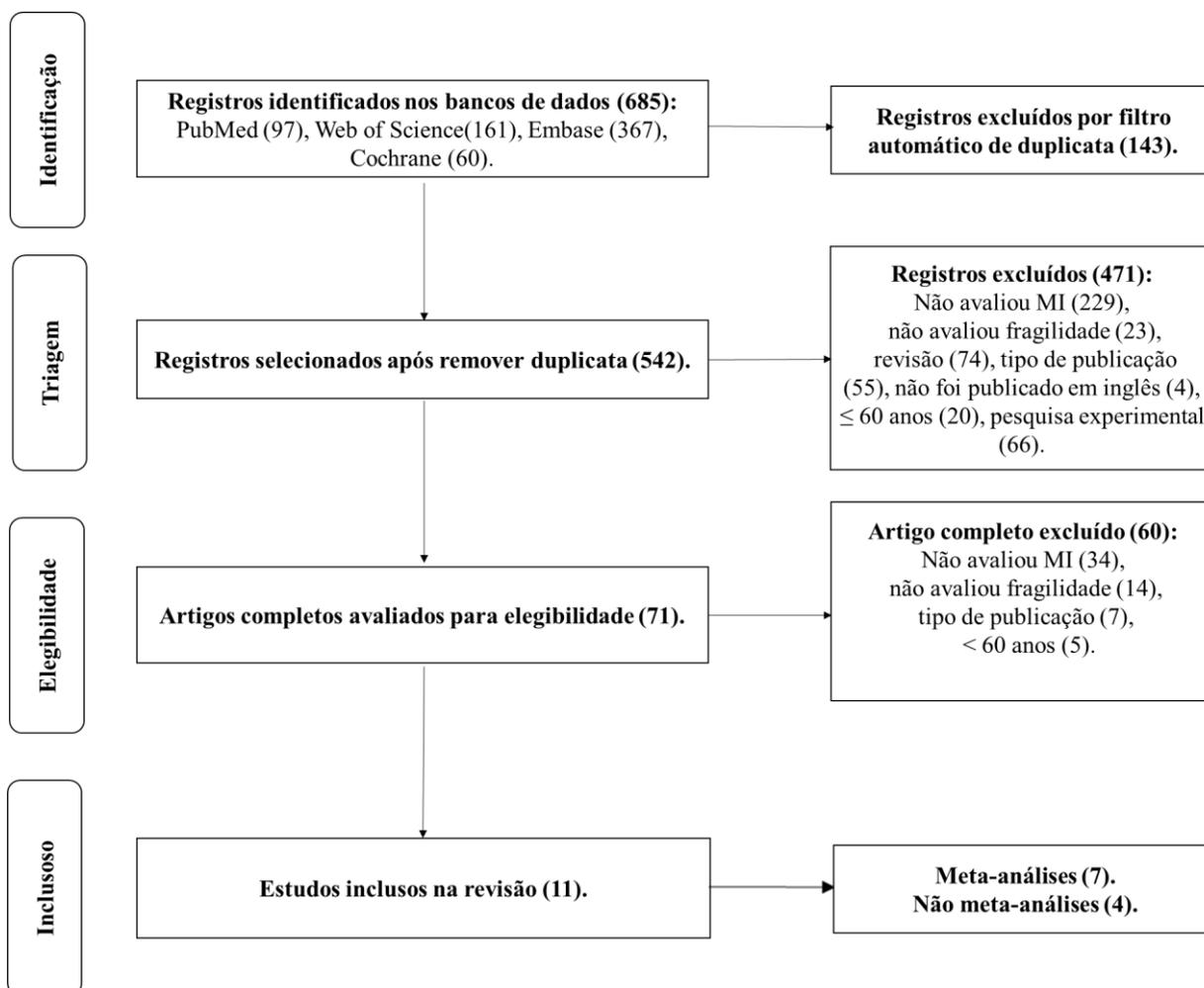
Para índice de riqueza e índice de diversidade, também executamos análises de subgrupo, aplicando o teste Q para comparar o SMD de estudos avaliando fragilidade por diferentes critérios (os que avaliam por critérios de fragilidade e os pelos critérios da sarcopenia), avaliando a diversidade de MI por diferentes métodos, e o SMD de estudos que avaliam a diversidade alfa por diferentes índices.

### 5.RESULTADOS

#### 5.1 Seleção dos Estudos

O fluxograma de seleção dos estudos está detalhado na **Figura 3**. Um estudo comparando MI entre fragilidade e controle, foi excluído devido à inclusão imparcial de

alguns indivíduos frágeis no grupo controle (132). Estudos apresentando coeficientes de regressão para comparação entre mais de dois grupos (F e NF) também foram excluídos da análise (19,133,134), mas foram mantidos para a revisão sistemática (25,135–141). Dessa forma, onze estudos foram incluídos para essa revisão e sete nas meta-análises finais.



**Figura 3** - Fluxograma da seleção de estudos

## 5.2 Características dos Estudos

Os artigos incluídos utilizaram diferentes métodos de avaliação da F, incluindo escore do fenótipo de fragilidade de Fried (9), escala clínica de fragilidade Rockwood (11), escala modificada de Rockwood (142), *Groningen Frailty Indicator* (50), *34-item frailty index* (IF34) (51) e demais estudos avaliaram a fragilidade apenas pela sarcopenia a exemplo da definição elaborada pelo projeto SPRINTT (143,144) e *Asian Working Group for Sarcopenia 2019 Consensus Report* (145), *European Consensus on Sarcopenia* (146,147), *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project* (148), e

*European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* (149), descritos na **Tabela 1**. Em resumo 340 participantes foram incluídos nas análises, entre estes 161 idosos F e 179 NF. A média/mediana de idade foi  $\geq 60$  anos (faixa etária entre 63-83 anos), incluindo 81,3% mulheres, 36,4% idosos da comunidade, 45,4% hospitalizado e 18,8% portadores de doença renal crônica (DCR). A maioria dos estudos (85,7%) incluiu apenas participantes que não consumiam antibióticos há pelo menos um mês, além da maior parte deles pertencer a mesma região geográfica (Itália).

Incluimos estudos observacionais de caso controle que testaram o efeito da fragilidade (por comparação de grupos) em diferentes marcadores de alfa diversidade da microbiota intestinal. Entre os estudos selecionados seis avaliaram índice de riqueza (25,135,136,138–140), três avaliaram o índice de diversidade (135,137,139) e dez avaliaram a abundância relativa de bactérias comensais e patogênicas (19,25,135–139,141,150,151).

### **5.3 Risco de viés**

A maioria dos estudos apresentou pontuação entre o escore 06 e 07, na Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), quatro escore 06 (135,137,140,141) e 07 (25,136,138,139). Já os estudos incluídos na análise qualitativa, dois apresentaram escore 05 e apenas um estudo escore 03 (151). Este último resultado deveu-se à seleção de controles no mesmo local do caso (lares de idosos), definição de controles sem descrição da fonte se o grupo tinha histórico de fragilidade e não havia comparabilidade de casos e controles com base no desenho ou análise. Detalhes da avaliação da NOS na **Tabela 2 e Tabela 3**.

**Tabela 1** - Caracterização dos artigos inclusos

Primeiro autor, Ano	Participantes	Idade (Média ± DP)	IMC (Média ± Gênero DP)	País	N	Avaliação da Fragilidade	Ponto de corte	Avaliação da MI
Zhang, 2020	Idosos hospitalizados	81,63 (± 7,90)	F 21,07 (± 4,27) NF 23,83 Ambos (± 2,48)	China	27	Escala de Rockwood	F >0,25/ NF ≥ 0,25	rRNA 16S, alfa diversidade e abundância relativa
Margiotta, 2020	Idosos DRC	F 81,8 (± 5,8) NF 79,03 (±6,6)	F 28,77 (± 5,4) NF 27,7 Ambos (± 3,4)	Itália	64	Escala de Fried	F ≥ 3 / NF < 3	rRNA 16S de V3-V4, alfa diversidade e abundância relativa
Margiotta, 2021	Idosos DRC	S 83,1 (±5,7) NS 79,7 (±6,2)	S 25,5 (±2,6) NS 29,3 Ambos (±4,8)	Itália	63	EWGSOP2	S: FPM <27 kg H e 16> kg M ou 5TCST >15s + MMA <20 kg H e <15 kg M ou IMS <7.0 kg/m <sup>2</sup> H e <5,5 kg/m <sup>2</sup> + VM ≤0,8 m/s ou SPPB ≤ 8 ou TUG ≥20 s ou 400WT não conclusão ou ≥6 min para conclusão	rRNA 16S de V3 e V4, abundância relativa
Picca, 2020	Idosos da comunidade	FS 75,5 (±3,9) NFS 73,9 (± 3,2)	FS 32,14 (± 6,02) NFS 26,27 (± 2,55) Ambos	Itália	35	Projeto SPRINTT	FS: 3 ≤ SPPB ≤ 9 + MMA por FNIH + ausência de mobilidade	rRNA 16S de V3-V4, alfa diversidade e abundância relativa
Ticinesi, 2020	Idosos hospitalizados	FS 77 (75,5–86)* NFS 71,5 (70–75)*	FS 24,3 (20,9–26,7)* NFS 27,4 Ambos (24,5–29,1)*	Itália	17	SPPB + MM (CES)	FS: 3/12 e 9/12 SPPB + IMS CES / NFS: 10/12 e 12/12 SPPB ou CES	Metagenômica de shotgun, alfa diversidade e abundância relativa
Kang,	Idosos	S 76,45 (± 8,58) NS	S 20,67 Ambos	China	71	AWGSG	S: FPM <28 kg H e <18 kg M + 6MWT <1m/s,	rRNA 16S de

2021	hospitalizados	68,38 ( $\pm$ 5,79)	( $\pm$ 3,27) NS 23,66 ( $\pm$ 2,49)					SPPB $\leq$ 9, ou 5TCST $\geq$ 12 segundos + MM < 7 kg/m <sup>2</sup> H ou < 5,7 kg/m <sup>2</sup> M (AWGS)	V3-V4, alfa diversidade e abundância relativa
Ponziani, 2021	Idosos da comunidade	S 75,5 (72-77,25)* NS 72,5 (58,25-75,25)*	S 29,99 (29-31,79)* NS 26,2 (24,39-28,68)*	Ambos	Itália	50	FNIH	ALMBMI < 0,789 H e < 0,512 M ; ou MMA < 19,75 kg H e < 15,02 kg M + FPM < 26 kg H ou < 16 kg M	rRNA 16S de V3-V4, alfa diversidade e abundância relativa
Van Tongeren, 2005	Idosos ILPI	86 (70 -100)*	ND	Ambos	Holanda	23	GFI	FL 1 - 4 / FA >5	Hibridização, abundância relativa
Ticinesi, 2017	Idosos hospitalizados	83,3 ( $\pm$ 7,5)	ND	Ambos	Itália	76	Escala de Rockwood	F $\leq$ 7/ NF $\geq$ 4	rRNA 16S de V3, alfa diversidade
Jackson, 2016	Idosos da comunidade	63 (42 - 86)	ND	Feminino	Inglaterra	728	Escala de Rockwood	LF $\leq$ 0,25/ > 0,25 MF $\leq$ 0,4/ HF > 0,4	rRNA 16S de V4, abundância relativa
Maffei, 2017	Idosos da comunidade	63 ( $\pm$ 6)	ND	Ambos	EUA	85	FI34	LF 0–0,083/ MF 0,091–0,137/ HF 0,142–0,365	rRNA 16S de V3 e V4, abundância relativa

**Legenda:** MI: microbiota intestinal; DP:  $\pm$  desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; rRNA 16S: RNA ribossomal 16s; V3-V4: regiões RNA ribossomal 16s; ILPI: instituição de longa permanência; F: frágil; NF: não frágil; FS: frágil e sarcopênico; NFS: não frágil e sarcopênico; FL: fragilidade leve; FA: fragilidade alta; DRC: doença renal crônica; EWGSOP2: European Working Group on Sarcopenia in Older People 2; SPPB: Short-Physical Performance Battery; MMA: massa magra apendicular; TUG: Timed Up and Go Teste; +: associado com; VM: velocidade da marcha; FNIH: Fundação para o projeto de sarcopenia do *National Institutes of Health*; MM: massa muscular; IMS: índice de músculo esquelético; CES: Consenso Europeu de Sarcopenia; FPM: força de prensão manual; H: homem, M: mulher; 6MWT: teste de caminhada de 6 minutos; 400WT: teste de 400m de caminhada; 5TCST: teste de sentar e levantar 5 vezes; AWGSG: Diretrizes do Grupo de Trabalho Asiático para

Sarcopenia 2019; S: sarcopenia; GFI: *Groningen Frailty Indicator*; ALMBMI: relação entre massa magra apendicular e índice de massa corporal; \*:mediana e intervalo interquartil; ND: não descrito; EUA: Estados Unidos da América, FI 34: *34-item frailty index*.

**Tabela 2** – Avaliação dos artigos inclusos pela Escala Newcastle-Ottawa Caso-controle

Primeiro autor, ano	Seleção				Comparação		Exposição		Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Zhang, 2020	*	-	-	*	**	*	*	-	6
Margiotta, 2020	*	-	-	*	**	*	*	-	6
Margiotta, 2021	*	-	-	*	**	*	*	-	6
Picca, 2020	*	-	*	*	**	*	*	-	7
Ticinesi, 2020	*	-	*	*	**	*	*	-	7
Kang, 2021	*	-	*	*	**	*	*	-	7
Ponziani, 2021	*	-	*	*	**	*	*	-	7
Van Tongeren, 2005	*	-	-	-	-	*	*	-	3
Ticinesi, 2017	*	-	-	*	**	*	*	-	6

**Legenda:** 1: Definição adequada dos casos; 2: Representatividade dos casos; 3: Seleção dos controles; 4: Definição dos controles; 5: Ajustamento de confundidores; 6: Aferição adequada da exposição; 7: Mesmo método de aferição; 8: Taxa de resposta; \*: um ponto atribuído na questão; \*\*: dois pontos atribuídos na questão; -: nenhum ponto atribuído na questão.

**Tabela 3** – Avaliação dos artigos inclusos pela Escala Newcastle-Ottawa coorte

Primeiro autor, ano	Seleção		Comparação		Exposição		Total		
	1	2	3	4	5	6		7	8
Jackson, 2016	*	*	*	-	*	*	-	-	5
Maffei, 2017	*	*	*	-	*	*	-	-	5

**Legenda:** 1: Representatividade da coorte exposta; 2: Seleção da coorte não exposta; 3: Avaliação da exposição; 4: Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo; 5: Adequação de coortes com base no desenho ou análise; 6: Avaliação do resultado; 7: O acompanhamento foi o suficiente para que os resultados ocorressem; 8: Adequação do acompanhamento das coortes; \*: um ponto atribuído na questão; \*\*: dois pontos atribuídos na questão; -: nenhum ponto atribuído na questão.

## 5.4 Síntese das Evidências

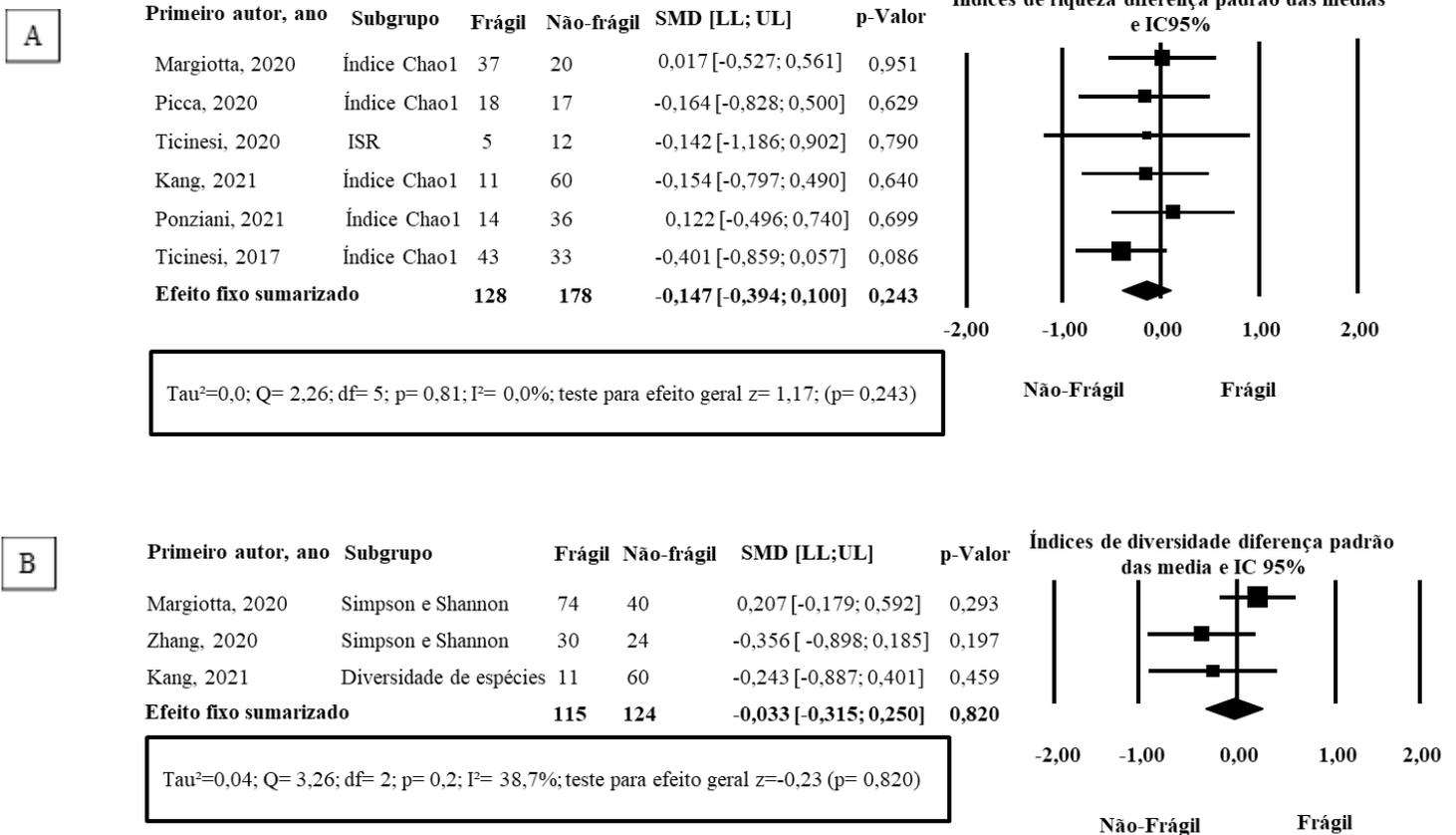
Os gráficos em floresta (**Figura 2**) não evidenciaram diferença significativa entre os grupos F e NF para nenhum dos índices de alfa diversidade: índices de riqueza (SMD = - 0,147; IC 95% = 0,394, 0,100; p = 0,243), índices de diversidade (SMD = - 0,033; CI 95% = - 0,315, 0,250; p = 0,820). Não houve heterogeneidade significativa (p > 0,05) e inconsistência entre os estudos, e os teste Egger sugeriram que não houve efeitos significativos para o viés de publicação nessas meta-análises (p > 0,05). Complementarmente, quando o único estudo avaliando pacientes renais foi excluído (135), ficou confirmada a ausência de significância entre grupos frágeis e não frágeis para riqueza (SMD = - 0,190; IC 95% = - 0,467, 0,088; p = 0,180) e índice de diversidade (SMD = - 0,291; IC 95% = - 0,784, 0,202; p = 0,248). Embora, outro estudo avaliou pacientes cirróticos com sarcopenia (138), apenas seu grupo de controle de participantes saudáveis foi incluído para análise.

Foi realizada uma análise de subgrupo no índice de riqueza e índice de diversidade dividindo as análises entre estudos que usaram instrumentos de avaliação da fragilidade (ex: escala de Fried), e estudos que avaliaram fragilidade com instrumentos de avaliação de sarcopenia (ex: *Foundation for the National Institutes of Health sarcopenia project*). As análises mostraram que não houve diferença entre os subgrupos da riqueza (apenas instrumentos de fragilidade SMD = - 0,227; IC 95% = - 0,578, 0,122; p = 0,202; e avaliação por instrumentos de sarcopenia SMD = - 0,067; IC 95% = - 0,416, 0,281; p = 0,704; teste Q p = 0,525 como também da diversidade (apenas avaliação de fragilidade SMD = 0,017; IC 95% = - 0,96, 0,331; p = 0,913; e fragilidade avaliado por sarcopenia SMD = - 0,243; IC 95% = - 0,887, 0,400; p = 0,459; teste Q p = 0,476).

Complementarmente, foi analisado cada índice de diversidade e riqueza, a seguir os dados encontrados: índice Chao 1 (SMD = - 17,385, IC 95% = - 73,882, 39,113; p = 0,546), índice de riqueza de espécies (SMD = - 3,000; IC 95% = - 25,049, 19,049; p = 0,790), índice Shannon (SMD = 0,075; IC 95% = - 0,243, 0,394; p = 0,643), índice Simpson (SMD = 0,003; IC 95% = - 0,009, 0,016; p = 0,599), e diversidade de espécies (SMD = - 9,909; IC 95% = - 331,259, 149,441; p = 0,458).

A última análise de subgrupo foi a comparação entre diferentes avaliações de composição da MI pela pequena subunidade ribossômica (rRNA 16S) gene, por regiões V3-V4, apenas V3, sequenciamento metagenômico shotgun e os que não informaram a região. Não houve diferença no efeito da fragilidade no índice de diversidade (p = 0,443) entre os

estudos avaliando rRNA 16S nas regiões V3-V4 (SMD = - 0,017; IC 95% = - 0,433, 0,399; p = 0,936) e estudo avaliando rRNA 16S sem identificar a região do gene (SMD = - 0,358; IC 95% = - 1,124, 0,408; p = 0,360). Também não houve diferença significativa no efeito da fragilidade nos índices de riqueza (p = 0,391) nos estudos avaliando rRNA 16S na região V3 (SMD = - 0,401; IC 95% = - 0,858, 0,057; p = 0,086), avaliando rRNA 16S nas regiões V3-V4 (SMD = 0,001; IC 95% = - 0,347, 0,348; p = 0,997) e estudo com sequenciamento metagenômico de shotgun (SMD = - 0,146; IC 95% = - 1,186, 0,902; p = 0,790).



**Figura - 2** Gráficos em Floresta dos Índices de riqueza (A); Índices de diversidade (B). **Legenda:** SMD: diferença média padrão; LL: limite inferior; UL: limite superior; IC: intervalo de confiança, ISR: índice de riqueza de espécies.

Apresentamos no **Apêndice II** o p-valor das comparações dos estudos primários entre F e NF, através da avaliação da relativa abundância de filós, famílias, gêneros E espécies das bactérias.

O grupo frágil apresentou maior abundância do filo TM7; das famílias Barnesiellaceae, Bifidobacteriaceae, Coriobacteriaceae, Mogibacteriaceae, Micrococcaceae, Peptostreptococcaceae, Ruminococcaceae ; gêneros *Actinomyces*, *Anaerotruncus*, *Bifidobacterium*, *Coprobacillus*, *Dialister*, *Dorea*, *Eggerthella*, *Erwinia*, *Eubacterium*,

*Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Oscillospira*, *Rothia*, *Ruminococcus*, *Pyramidobacter*, *Veillonella*; e espécies *Eggerthella lenta*, *Eubacterium cylindroides*, *Eubacterium dolichum* do que o grupo NF. Além disso o grupo F teve menor abundância relativa dos filos Firmicutes e Verrucomicrobia; famílias Erysipelotrichaceae, Gemellaceae; gêneros *Acidaminococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusicatenibacter*, *Gemella*, *Paraprevotella*, *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Slackia*, *Sutterella*; e espécies *Alistipes shahii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans* do que o grupo NF. A abundância relativa das famílias Verrucomicrobiaceae, Veillonellaceae e Rikenellaceae, e gênero *Akkermansia* apresentaram inconsistência dos resultados entre os estudos, sendo significativamente maior em frágeis ou não frágeis dependendo do estudo analisado.

## 6.DISCUSSÃO

Na avaliação da alfa diversidade, nenhuma diferença significativa foi observada entre grupos frágeis e não frágeis. As análises dos índices de diversidade e riqueza foram consistentes e homogêneas, sugerindo que havia evidências substanciais, apesar de não haver muitos estudos incluídos.

As análises de biodiversidade foram restritas à alfa diversidade devido à ausência de beta diversidade nos estudos incluídos. Embora não houvessem diferenças na alfa diversidade da MI entre os grupos frágeis e não frágeis, é importante destacar que os índices de alfa diversidade, como o índice Chao1 (o mais comumente utilizado entre os estudos incluídos), são baseados no número total de espécies dentro de uma comunidade. Isso significa que não avaliam a dominância e uniformidade dos microrganismos, e são incapazes de identificar diferenças entre a composição das espécies (125). Com relação à beta diversidade, a literatura também foi inconclusiva, pois um estudo mostrou menor diversidade beta para idosos frágeis em comparação com idosos saudáveis (139), enquanto outro estudo investigando a beta diversidade da MI em idosos hospitalizados encontraram maior beta diversidade em idosos frágeis (137). Embora seja inesperado que idosos frágeis tenham uma beta diversidade maior do que os idosos não frágeis, esse achado contraditório pode ser decorrente da internação hospitalar. Isso também poderia ter sido uma fonte de heterogeneidade nos resultados da alfa diversidade dessa meta-análise, já que a população dos estudos incluídos na revisão consistia em 57,1% de idosos hospitalizados e 14,2% de pacientes com doença renal crônica. De fato, mudanças na composição da MI de pacientes hospitalizados têm sido associado a um padrão alimentar alterado, influenciado principalmente por uma baixa ingestão de fibras dietéticas, polifarmácia e tempo de trânsito

lento (30,152,153). Além disso, estudos que compararam a alfa diversidade em adultos de meia-idade residentes da comunidade, encontraram uma menor diversidade em adultos frágeis como esperado (19,150).

Dentre as comparações das abundâncias relativas de diferentes filos entre idosos frágeis e não frágeis, Firmicutes e Verrumicrobia foram menores em idosos frágeis e ambos os filos são dominantes na MI humano saudável (154). Inversamente a abundância relativa do filo TM7 foi maior no grupo frágil, existem evidência da correlação entre esse filo e doenças inflamatórias de mucosa, incluindo doenças inflamatórias intestinais (155,156), estas bactérias possivelmente estão envolvidas no potencial processo inflamatório da microbiota (157,158). Dessa forma, essas diferenças sustentam uma mudança em direção a um estado de disbiose na MI de idosos frágeis.

Referente à abundância relativa das famílias de bactérias entre frágeis e não frágil, a Barnesiellaceae, Bifidobacteriaceae, Coriobacteriaceae, Mogibacteriaceae, Ruminococcaceae, e Veillonellaceae, são famílias com abundância relativa mais alta em idosos frágeis, outros estudos têm mostrado uma associação entre sua abundância e fragilidade ou prevalência de doenças (29,111,159–162). A família Mogibacteriaceae é comumente associada com inflamações na região periodontal (162). Um desequilíbrio no ecossistema dessa família é evidentemente aumentado na população frágil, e está positivamente associado com os níveis de proteína C reativa, fortalecendo ainda mais a hipótese de uma ligação entre alterações da microbiota, inflamação e fragilidade (135). A família Barnesiellaceae, também tem sido associada com aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, a exemplo do TNF $\alpha$  (141). A família Bifidobacteriaceae é composta por importantes bactérias que regulam as funções do sistema intestinal e imunológico, mas se apresentaram contrariamente mais elevada no grupo frágil, a especulação é que isso poderia ser um potencial mecanismo compensatório para reequilibrar a homeostase intestinal (163). De fato, outro estudo encontrou uma maior abundância relativa da família Bifidobacteriaceae em pacientes com doença de Parkinson, que também têm outros marcadores de baixa diversidade da MI (164).

Com relação a abundância relativa dos gêneros *Actinomyces*, *Anaerotruncus*, *Coprobacillus*, *Dialister*, *Dorea*, *Eggerthella*, *Eubacterium*, *Rothia*, e *Veillonella*, foram maiores em idosos frágeis do que em não frágeis. Mudanças das espécies de *Actinomyces* na MI são esperadas em várias doenças e inflamações do trato digestório (165). Essas doenças causam atrofia epitelial no intestino, o que pode induzir diminuição da resistência da mucosa. *Anaerotruncus* e *Coprobacillus* também foram associados com inflamação e envelhecimento

em estudos anteriores (166,167). Surpreendentemente, os gêneros *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, e *Oscillospira* que são associados com saúde intestinal e longevidade (168,169), foram maiores em idosos frágeis. Na verdade, estudos anteriores demonstraram que, embora o *Lactobacillus* desempenhe importantes funções na microbiota intestinal, a exemplo da sua capacidade de regular a função imunológica, produzir antioxidantes (algumas espécies) e aderirem à camada de muco no intestino para proteger contra a invasão de patógenos (170,171), algumas espécies dentro deste gênero podem ser elevadas sob condições inflamatórias específicas (172,173).

Um importante achado dessa revisão foi que o aumento da abundância relativa do gênero *Eggerthella* em idosos frágeis foi evidenciado em quatro estudos (19,25,150). Espécies de bactérias desse gênero usam o aminoácido treonina, o principal componente da mucina intestinal, desregulando as junções epiteliais intestinais e aumentando a permeabilidade a endotoxinas (174). Adicionalmente, a *Eggerthella lenta*, uma espécie chave dentro desse gênero, foi maior em idosos frágeis em um dos dois estudos que testaram esta espécie (135,150). Apesar da *Eggerthella lenta* ter sido previsivelmente considerada uma bactéria comensal da MI, ela tem sido associada com doenças gastrointestinais (175) e forte correlação com doenças inflamatórias (176).

A abundância relativa das espécies *Alistipes shahii*, *Roseburia inulinivorans*, e *Faecalibacterium prausnitzii*, foi menor em idosos frágeis do que idosos não frágeis. Essas últimas são espécies de bactérias sacarolíticas, responsáveis pela produção AGCC (177). *Faecalibacterium prausnitzii*, é considerada a espécie chave produtora de butirato (178), e três estudos mostraram significativa redução da abundância em idosos frágeis. Os gêneros *Prevotella*, *Fusicatenibacter*, *Lachnoclostridium*, e *Roseburia* que são produtoras de AGCC, também apresentaram redução entre os idosos frágeis. Os AGCC desempenham um papel importante na saúde da MI, uma vez que o butirato é a principal fonte de energia para as células epiteliais colônicas (179) e auxiliam na manutenção das *tight junctions* a regular permeabilidade intestinal (180), que por sua vez impede a translocação de endotoxinas e ativação de vias inflamatórias (181), um potencial efeito *anti-inflammageing*. Além disso, esses ácido graxos tem efeito nas células musculares, melhorando atividade mitocondrial oxidação de ácido graxo e maior disponibilidade de energia (15,182).

A abundância relativa das famílias Verrucomicrobiaceae, Veillonellaceae e o gênero *Akkermansia* foi maior em idosos frágeis em alguns estudos, mas menor em idosos frágeis em outros. A maior abundância dessas famílias e gêneros tem sido associado uma diversidade da MI saudável, e devido a isso a expectativa era de encontrar menores

abundâncias no grupo F. É possível que o aumento controverso destas potenciais bactérias comensais são uma tentativa do MI para compensar disfunção intestinal e disbiose em idosos frágeis.

### **Limitações**

Os achados deste estudo precisam ser interpretados com suas limitações. Em primeiro lugar, o pequeno tamanho da amostra dos estudos e a origem étnica específica (apenas da Itália, China, Holanda, Inglaterra e Estados Unidos) exigem uma interpretação cautelosa dos resultados e impede a generalização dos achados em idosos de outros países. Em virtude do número reduzido de estudos incluídos nessa revisão, não foi factível testar a influência de fatores de confusão, como dieta, atividade física, condições clínicas e medicamentos. A polifarmácia e os antibióticos, por exemplo, estão entre os fatores que estão relacionados à disbiose intestinal em idosos (140,183), e estudos futuros devem explorar a interação de medicamentos e a diversidade de MI em idosos frágeis.

Outra limitação foi a inclusão de apenas avaliação da sarcopenia representando fragilidade, enquanto a fragilidade é um critério abrangente. No entanto, comparamos a relação entre MI e fragilidade entre esses estudos e nenhuma diferença foi encontrada, sugerindo que a diversidade de MI não é afetada pela fragilidade quando é avaliada por critérios de fragilidade validados ou apenas por sarcopenia.

Como alguns estudos avaliaram a mesma população com dois índices de diversidade, a meta-análise de índices de diversidade sofreu risco de viés causado pela sobreposição de amostras. Para remover esse viés, comparamos o efeito da fragilidade para cada índice na análise posterior do subgrupo e assim, os resultados da meta-análise geral foram confirmados.

Vale ressaltar que resultados contraditórios de abundância relativa para algumas espécies de bactérias em diferentes estudos podem ter sido influenciados por diferentes métodos de avaliações de composição MI e mais estudos serão necessários para esclarecer esta influência em futuras análises integrativas.

## **7. CONCLUSÃO**

A relação entre microbiota e fragilidade é complexa, e isso foi ainda mais destacado nessas meta-análises que consistentemente não encontraram diferença na alfa

diversidade entre idosos frágeis e não frágeis, embora houvesse alguma evidência incipiente sobre as diferentes abundâncias relativas de bactérias entre grupos frágeis e não frágeis.

Estudos futuros precisam considerar a influência de muitas covariáveis, como dieta, localização geográfica, nível de atividade física, multimorbidade e polifarmácia, sobre a composição da MI de indivíduos frágeis. Os resultados reforçam a necessidade de mais investigações sobre o papel de bactérias específicas, metabólitos microbianos e sua influência na fisiopatologia de fragilidade. Assim, a relação entre MI e fragilidade em idosos continua sendo uma área de pesquisa muito promissora e um alvo para entender a lacuna entre o tempo de vida e o tempo de saúde.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, et al. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saude Publica*. 2016 Dec;50(suppl 2):9s.
2. Drewelies J, Huxhold O, Gerstorf D. The role of historical change for adult development and aging: Towards a theoretical framework about the how and the why. *Psychol Aging*. 2019 Dec;34(8):1021–39.
3. Wetzel M, Vanhoutte B. Putting cumulative (dis)advantages in context: Comparing the role of educational inequality in later-life functional health trajectories in England and Germany. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244371.
4. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019 Jul;571(7764):183–92.
5. Kapahi P, Chen D, Rogers AN, Katewa SD, Li PW-L, Thomas EL, et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab*. 2010 Jun;11(6):453–65.
6. Sahin UK, Kirdi N, Bozoglu E, Meric A, Buyukturan G, Ozturk A, et al. Effect of low-intensity versus high-intensity resistance training on the functioning of the institutionalized frail elderly. *Int J Rehabil Res Int Zeitschrift fur Rehabil Rev Int Rech Readapt*. 2018 Sep;41(3):211–7.
7. Kim H, Kim M, Kojima N, Fujino K, Hosoi E, Kobayashi H, et al. Exercise and Nutritional Supplementation on Community-Dwelling Elderly Japanese Women With Sarcopenic Obesity: a Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc [Internet]*. 2016;17(11):1011-1019. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01246390/full>
8. House of Lords. How can we live longer in better health? [Internet]. 2021. Available from: <https://www.parliament.uk/business/lords/media-centre/house-of-lords-media-notice/2021/january-2021/how-can-we-live-longer-in-better-health/>
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in

- older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
10. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet (London, England)*. 2019 Oct;394(10206):1365–75.
  11. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can*. 2005 Aug;173(5):489–95.
  12. National Health Service. Supporting routine frailty identification and frailty through the GP Contract 2017/2018 [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/supporting-routine-frailty-identification-and-frailty-through-the-gp-contract-20172018/>
  13. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr*. 2017 May;147(5):727–45.
  14. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper L V, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov;101(44):15718–23.
  15. Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathog Dis*. 2016 Feb;74(1):ftv096.
  16. Sovran B, Hugenholtz F, Elderman M, Van Beek AA, Graversen K, Huijskes M, et al. Age-associated Impairment of the Mucus Barrier Function is Associated with Profound Changes in Microbiota and Immunity. *Sci Rep*. 2019 Feb;9(1):1437.
  17. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar;108 Suppl(Suppl 1):4586–91.
  18. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May;486(7402):222–7.
  19. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, et al. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *JOURNALS Gerontol Ser A-BIOLOGICAL*

- Sci Med Sci. 2017 Nov;72(11):1474–82.
20. Santoro A, Ostan R, Candela M, Biagi E, Brigidi P, Capri M, et al. Gut microbiota changes in the extreme decades of human life: a focus on centenarians. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Jan;75(1):129–48.
  21. Calvani R, Picca A, Lo Monaco MR, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging. *Front Med.* 2018;5:53.
  22. Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Feb;26(2):69–74.
  23. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245.
  24. Brunt VE, Gioscia-Ryan RA, Richey JJ, Zigler MC, Cuevas LM, Gonzalez A, et al. Suppression of the gut microbiome ameliorates age-related arterial dysfunction and oxidative stress in mice. *J Physiol.* 2019 May;597(9):2361–78.
  25. Picca A, Ponziani FR, Calvani R, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Junior HJ, et al. Gut Microbial, Inflammatory and Metabolic Signatures in Older People with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients.* 2020 Jan;12(1).
  26. Rampelli S, Candela M, Turrone S, Biagi E, Collino S, Franceschi C, et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany NY).* 2013 Dec;5(12):902–12.
  27. Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, Mariani S, Di Martino M, Catalano C, et al. The decline in muscle strength and muscle quality in relation to metabolic derangements in adult women with obesity. *Clin Nutr.* 2019 Oct;38(5):2430–5.
  28. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients.* 2019 Jul;11(7).
  29. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488(7410):178+.

30. Milani C, Ticinesi A, Gerritsen J, Nouvenne A, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Gut microbiota composition and *Clostridium difficile* infection in hospitalized elderly individuals: a metagenomic study. *Sci Rep*. 2016 May;6:25945.
31. Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Sep;68(9):1045–56.
32. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017 Apr;21(4):455-466.e4.
33. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016 Nov;31:1–8.
34. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997 Dec;315(7121):1533–7.
35. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan;4(1):1.
36. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*. 2018 Mar;33(2):277–83.
37. Organization WH. World report on ageing and health. World Health Organization; 2015. 246 p.
38. Tramuja Vasconcellos Neumann L, Albert SM. Aging in Brazil. *Gerontologist*. 2018 Jul;58(4):611–7.
39. Vasconcelos AMN, Gomes MMF. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Apr 4];21(4):539–48. Available from: [http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742012000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
40. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q*. 2005;83(4):731–57.

41. Payette H. Nutrition as a determinant of functional autonomy and quality of life in aging: a research program. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005 Nov;83(11):1061–70.
42. Torrejon M-J, Martin-Matthews A. Public Policy and Experiences of Aging: Social Relationships and Social Integration in Chilean Policy on Aging. *J Aging Soc Policy*. 2022;34(1):38–57.
43. Piau A, Campo E, Rumeau P, Vellas B, Nourhashémi F. Aging society and gerontechnology: a solution for an independent living? *J Nutr Health Aging*. 2014 Jan;18(1):97–112.
44. Rohrmann S. Epidemiology of Frailty in Older People. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1216:21–7.
45. Gillick M. Pinning down frailty. Vol. 56, *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. United States; 2001. p. M134-5.
46. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun;54(6):991–1001.
47. Tchkonina T, Palmer AK, Kirkland JL. New Horizons: Novel Approaches to Enhance Healthspan Through Targeting Cellular Senescence and Related Aging Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar;106(3):e1481–7.
48. Carneiro JA, Cardoso RR, Durães MS, Guedes MCA, Santos FL, Costa FM da, et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(4):747–52.
49. Duarte YA de O, Lebrão LM. Fragilidade e Envelhecimento. In: Freitas EV de, Py L, editors. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
50. Steverink N, Slaets JPJ, Schuurmans H, Van Lis M. Measuring frailty: Developing and testing the GFI (Groningen Frailty Indicator). *Gerontologist*. 2001;41(SPEC. ISSUE 1):236–7.
51. Kim S, Welsh DA, Cherry KE, Myers L, Jazwinski SM. Association of healthy aging

- with parental longevity. *Age (Dordr)*. 2013 Oct;35(5):1975–82.
52. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014 Jan;43(1):10–2.
  53. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):464–70.
  54. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM, Olde Rikkert MGM, Nijhuis-van der Sanden MWG. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011 Jan;10(1):104–14.
  55. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, Del Rio D, et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*. 2017;9(12).
  56. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016 May;92(1087):286–300.
  57. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug;14(8):e1002533.
  58. Ventura M, O’Flaherty S, Claesson MJ, Turrone F, Klaenhammer TR, van Sinderen D, et al. Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: probiogenomics. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Jan;7(1):61–71.
  59. Ventura M, Turrone F, Canchaya C, Vaughan EE, O’Toole PW, van Sinderen D. Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan;14(9):3214–21.
  60. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing*. 2021 Jan;18(1):2.
  61. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*. 2017 Dec;32(4):300–13.
  62. Cummings JH, Macfarlane GT. Colonic microflora: nutrition and health. Vol. 13, *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. United States; 1997. p. 476–8.
  63. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and

- Alleviating Inflammation. *Nutrients*. 2018 Jul;10(8).
64. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar;157(1):121–41.
  65. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn M V, Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):573–99.
  66. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2015 Dec;30(6):734–46.
  67. Salazar N, Arboleya S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet*. 2014;5:406.
  68. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):511–21.
  69. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010 Feb;5(2):e9085.
  70. Guigoz Y, Doré J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Jan;11(1):13–20.
  71. Zwieler J, Liszt K, Handschur M, Lassl C, Lapin A, Haslberger AG. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of Bacteroides, bifidobacteria and Clostridium cluster IV in institutionalized elderly. *Exp Gerontol*. 2009;44(6–7):440–6.
  72. Lakshminarayanan B, Stanton C, O'Toole PW, Ross RP. Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: implications for health. *J Nutr Health Aging*. 2014 Nov;18(9):773–86.
  73. Lovat LB. Age related changes in gut physiology and nutritional status. *Gut*. 1996 Mar;38(3):306–9.

74. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol an Off J Polish Physiol Soc.* 2015 Aug;66(4):483–91.
75. Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, et al. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol.* 2022;13:796288.
76. de Oliveira Neto L, Tavares VD de O, Agrícola PMD, de Oliveira LP, Sales MC, de Sena-Evangelista KCM, et al. Factors associated with inflamm-aging in institutionalized older people. *Sci Rep.* 2021 Sep;11(1):18333.
77. Salazar N, Arboleya S, Fernández-Navarro T, de Los Reyes-Gavilán CG, Gonzalez S, Gueimonde M. Age-Associated Changes in Gut Microbiota and Dietary Components Related with the Immune System in Adulthood and Old Age: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2019 Jul;11(8).
78. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. Vol. 74, *The Proceedings of the Nutrition Society.* England; 2015. p. 13–22.
79. Forgie AJ, Fohse JM, Willing BP. Diet-Microbe-Host Interactions That Affect Gut Mucosal Integrity and Infection Resistance. *Front Immunol.* 2019;10:1802.
80. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001 Jul;81(3):1031–64.
81. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr.* 2018 Jan;9(1):21–9.
82. van der Beek CM, Bloemen JG, van den Broek MA, Lenaerts K, Venema K, Buurman WA, et al. Hepatic Uptake of Rectally Administered Butyrate Prevents an Increase in Systemic Butyrate Concentrations in Humans. *J Nutr.* 2015 Sep;145(9):2019–24.
83. Heinemann U, Schuetz A. Structural Features of Tight-Junction Proteins. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov;20(23).
84. Hersoug L-G, Møller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr Res*

- Rev. 2018 Dec;31(2):153–63.
85. Nair S, Sobotka KS, Joshi P, Gressens P, Fleiss B, Thornton C, et al. Lipopolysaccharide-induced alteration of mitochondrial morphology induces a metabolic shift in microglia modulating the inflammatory response in vitro and in vivo. *Glia*. 2019 Jun;67(6):1047–61.
  86. Park BS, Lee J-O. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med*. 2013 Dec;45(12):e66.
  87. Hartstra A V, Bouter KEC, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):159–65.
  88. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(3).
  89. Lührs H, Gerke T, Müller JG, Melcher R, Schaubert J, Boxberge F, et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Apr;37(4):458–66.
  90. Maeda T, Towatari M, Kosugi H, Saito H. Up-regulation of costimulatory/adhesion molecules by histone deacetylase inhibitors in acute myeloid leukemia cells. *Blood*. 2000 Dec;96(12):3847–56.
  91. Akimova T, Beier UH, Liu Y, Wang L, Hancock WW. Histone/protein deacetylases and T-cell immune responses. *Blood*. 2012 Mar;119(11):2443–51.
  92. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013 Dec;504(7480):446–50.
  93. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013 Dec;504(7480):451–5.
  94. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014 Feb;20(2):159–66.

95. Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, Lopez-Mejia IC, Riva E, Pernot J, et al. Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c(-) Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8(+) T Cell Metabolism. *Immunity*. 2018 May;48(5):992-1005.e8.
96. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun;312(5778):1355–9.
97. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016 Jul;535(7610):75–84.
98. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*. 2015 Oct;163(2):367–80.
99. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013 Aug;500(7461):232–6.
100. Satoh-Takayama N, Kato T, Motomura Y, Kageyama T, Taguchi-Atarashi N, Kinoshita-Daitoku R, et al. Bacteria-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Stomach Provide Immune Protection through Induction of IgA. *Immunity*. 2020 Apr;52(4):635-649.e4.
101. Hansson J, Bosco N, Favre L, Raymond F, Oliveira M, Metairon S, et al. Influence of gut microbiota on mouse B2 B cell ontogeny and function. *Mol Immunol*. 2011 May;48(9–10):1091–101.
102. Langille MG, Meehan CJ, Koenig JE, Dhanani AS, Rose RA, Howlett SE, et al. Microbial shifts in the aging mouse gut. *MICROBIOME*. 2014;2.
103. Metchnikoff E. *The prolongation of life: optimistic studies*, trans. P Chalmers Mitchell New York GP Putnam's Sons. 1907;
104. Lu M, Wang Z. Microbiota and Aging. In: Wang Z, editor. *Aging and Aging-Related Diseases: Mechanisms and Interventions* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 141–56. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_9)
105. Siddharth J, Chakrabarti A, Pannerec A, Karaz S, Morin-Rivron D, Masoodi M, et al.

- Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats. *AGING-US*. 2017 Jul;9(7):1698–720.
106. Hatter JA, Kouche YM, Melchor SJ, Ng K, Bouley DM, Boothroyd JC, et al. *Toxoplasma gondii* infection triggers chronic cachexia and sustained commensal dysbiosis in mice. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204895.
  107. Chew W, Lim YP, Lim WS, Chambers ES, Frost G, Wong SH, et al. Gut-muscle crosstalk. A perspective on influence of microbes on muscle function. *Front Med*. 2022;9:1065365.
  108. Liu C, Cheung W-H, Li J, Chow SK-H, Yu J, Wong SH, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1393–407.
  109. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016 May;7(3):189–200.
  110. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Erratum to: signatures of early frailty in the gut microbiota. Vol. 8, *Genome medicine*. England; 2016. p. 21.
  111. Haran JP, Bucci V, Dutta P, Ward D, McCormick B. The nursing home elder microbiome stability and associations with age, frailty, nutrition and physical location. *J Med Microbiol*. 2018 Jan;67(1):40–51.
  112. Doyle A, Zhang G, Abdel Fattah EA, Eissa NT, Li Y-P. Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2011 Jan;25(1):99–110.
  113. Changchien C-Y, Lin Y-H, Cheng Y-C, Chang H-H, Peng Y-S, Chen Y. Indoxyl sulfate induces myotube atrophy by ROS-ERK and JNK-MAFbx cascades. *Chem Biol Interact*. 2019 May;304:43–51.
  114. Wu Y, He H, Cheng Z, Bai Y, Ma X. The Role of Neuropeptide Y and Peptide YY in the Development of Obesity via Gut-brain Axis. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(7):750–8.
  115. Maruta H, Yoshimura Y, Araki A, Kimoto M, Takahashi Y, Yamashita H. Activation

- of AMP-Activated Protein Kinase and Stimulation of Energy Metabolism by Acetic Acid in L6 Myotube Cells. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158055.
116. Jäger S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jul;104(29):12017–22.
  117. Yan H, Diao H, Xiao Y, Li W, Yu B, He J, et al. Gut microbiota can transfer fiber characteristics and lipid metabolic profiles of skeletal muscle from pigs to germ-free mice. *Sci Rep*. 2016 Aug;6:31786.
  118. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2–3):121–38.
  119. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013 Jul;93(3):993–1017.
  120. Lin H V, Frassetto A, Kowalik EJJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4):e35240.
  121. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Jul;315(1):G53–65.
  122. Tan AWK, Subaran SC, Sauder MA, Chai W, Jahn LA, Fowler DE, et al. GLP-1 and Insulin Recruit Muscle Microvasculature and Dilate Conduit Artery Individually But Not Additively in Healthy Humans. *J Endocr Soc*. 2018 Feb;2(2):190–206.
  123. Ricotta C. Through the jungle of biological diversity. *Acta Biotheor*. 2005;53(1):29–38.
  124. Melo AS. O que ganhamos “confundindo” riqueza de espécies e equabilidade em um índice de diversidade? *Biota Neotrop* [Internet]. 2008 Jul;8(3):21–27. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1676-06032008000300001>
  125. Lozupone CA, Knight R. Species divergence and the measurement of microbial diversity. *FEMS Microbiol Rev*. 2008 Jul;32(4):557–78.

126. Margalef R. La teoría de la información en Ecología. 1957.
127. Gregorius H-R, Gillet EM. Generalized Simpson-diversity. *Ecol Modell* [Internet]. 2008;211(1):90–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304380007004255>
128. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000097.
129. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan---a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
130. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr;5:13.
131. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [cited 2021 Aug 12]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
132. Ntemiri A, Chonchúir FN, O’Callaghan TF, Stanton C, Ross RP, O’Toole PW. Glycomacropptide Sustains Microbiota Diversity and Promotes Specific Taxa in an Artificial Colon Model of Elderly Gut Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2017 Mar;65(8):1836–46.
133. Jackson M, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *GENOME Med*. 2016 Jan;8.
134. Ghosh TS, Das M, Jeffery IB, O’Toole PW. Adjusting for age improves identification of gut microbiome alterations in multiple diseases. *Elife*. 2020 Mar;9.
135. Margiotta E, Miragoli F, Callegari ML, Vettoretti S, Caldiroli L, Meneghini M, et al. Gut microbiota composition and frailty in elderly patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2020;15(4).
136. Ticinesi A, Mancabelli L, Tagliaferri S, Nouvenne A, Milani C, Del Rio D, et al. The Gut-Muscle Axis in Older Subjects with Low Muscle Mass and Performance: A Proof of Concept Study Exploring Fecal Microbiota Composition and Function with Shotgun

- Metagenomics Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23).
137. Zhang L, Liao J, Chen Q, Chen M, Kuang Y, Chen L, et al. Characterization of the gut microbiota in frail elderly patients. *AGING Clin Exp Res.* 2020;32(10, SI):2001–11.
  138. Ponziani FR, Picca A, Marzetti E, Calvani R, Conta G, Del Chierico F, et al. Characterization of the gut-liver-muscle axis in cirrhotic patients with sarcopenia. *LIVER Int.* 2021 Jun;41(6):1320–34.
  139. Kang L, Li P, Wang D, Wang T, Hao D, Qu X. Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Sci Rep.* 2021;11(1).
  140. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep.* 2017;7.
  141. Margiotta E, Caldiroli L, Callegari ML, Miragoli F, Zanoni F, Armelloni S, et al. Association of Sarcopenia and Gut Microbiota Composition in Older Patients with Advanced Chronic Kidney Disease, Investigation of the Interactions with Uremic Toxins, Inflammation and Oxidative Stress. *Toxins (Basel).* 2021 Jul;13(7).
  142. Joseph B, Zangbar B, Pandit V, Fain M, Mohler MJ, Kulvatunyong N, et al. Emergency General Surgery in the Elderly: Too Old or Too Frail? *J Am Coll Surg.* 2016 May;222(5):805–13.
  143. Marzetti E, Cesari M, Calvani R, Mshid J, Tosato M, Rodriguez-Mañas L, et al. The “Sarcopenia and Physical Frailty IN older people: multi-component Treatment strategies” (SPRINTT) randomized controlled trial: Case finding, screening and characteristics of eligible participants. *Exp Gerontol.* 2018 Nov;113:48–57.
  144. Marzetti E, Calvani R, Landi F, Hoogendijk EO, Fougère B, Vellas B, et al. Innovative Medicines Initiative: The SPRINTT Project. *J frailty aging.* 2015 Dec;4(4):207–8.
  145. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 Mar;21(3):300-307.e2.
  146. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004 Feb;159(4):413–21.

147. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412–23.
148. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):547–58.
149. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan;48(1):16–31.
150. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. signatures of early frailty in the gut microbiota (vol 8, 8, 2016). *GENOME Med*. 2016;8.
151. van Tongeren SP, Slaets JPJ, Harmsen HJM, Welling GW. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(10):6438–42.
152. Roager HM, Hansen LBS, Bahl MI, Frandsen HL, Carvalho V, Gøbel RJ, et al. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. *Nat Microbiol*. 2016 Jun;1(9):16093.
153. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013 Feb;83(2):308–15.
154. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan;7(1).
155. Brinig MM, Lepp PW, Ouverney CC, Armitage GC, Relman DA. Prevalence of bacteria of division TM7 in human subgingival plaque and their association with disease. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Mar;69(3):1687–94.
156. Kuehbacher T, Rehman A, Lepage P, Hellmig S, Fölsch UR, Schreiber S, et al. Intestinal TM7 bacterial phylogenies in active inflammatory bowel disease. *J Med Microbiol*. 2008 Dec;57(Pt 12):1569–76.
157. Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, Aidy S El, Hugenholtz F, van der Gaast-de Jongh C, et al. Aged Gut Microbiota Contributes to Systemical Inflammation after Transfer to Germ-Free Mice. *Front Immunol*. 2017;8:1385.

158. Jakobsson HE, Rodríguez-Piñeiro AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep.* 2015 Feb;16(2):164–77.
159. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine.* 2019 Jun;44:691–707.
160. Li Z, Lu G, Li Z, Wu B, Luo E, Qiu X, et al. Altered Actinobacteria and Firmicutes Phylum Associated Epitopes in Patients With Parkinson's Disease. *Front Immunol.* 2021;12:632482.
161. Lin A, Zheng W, He Y, Tang W, Wei X, He R, et al. Gut microbiota in patients with Parkinson's disease in southern China. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Aug;53:82–8.
162. Lourenço TGB, Spencer SJ, Alm EJ, Colombo APV. Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study. *J Oral Microbiol.* 2018;10(1):1487741.
163. Wallen ZD, Appah M, Dean MN, Sesler CL, Factor SA, Molho E, et al. Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: evidence for overabundance of opportunistic pathogens. *NPJ Park Dis.* 2020;6:11.
164. Shen T, Yue Y, He T, Huang C, Qu B, Lv W, et al. The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. Vol. 13, *Frontiers in aging neuroscience.* 2021. p. 636545.
165. Li J, Li Y, Zhou Y, Wang C, Wu B, Wan J. Actinomyces and Alimentary Tract Diseases: A Review of Its Biological Functions and Pathology. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3820215.
166. Conley MN, Wong CP, Duyck KM, Hord N, Ho E, Sharpton TJ. Aging and serum MCP-1 are associated with gut microbiome composition in a murine model. *PeerJ.* 2016;4:e1854.
167. Candela M, Turrioni S, Biagi E, Carbonero F, Rampelli S, Fiorentini C, et al. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan;20(4):908–22.
168. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turrioni S, et al. Gut

- Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016 Jun;26(11):1480–5.
169. Wang F, Yu T, Huang G, Cai D, Liang X, Su H, et al. Gut Microbiota Community and Its Assembly Associated with Age and Diet in Chinese Centenarians. *J Microbiol Biotechnol*. 2015 Aug;25(8):1195–204.
  170. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM. *Lactobacillus* species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 May;60 Suppl 2:S98-107.
  171. Ljungh A, Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2006 Sep;7(2):73–89.
  172. Liu X, Zou Q, Zeng B, Fang Y, Wei H. Analysis of fecal *Lactobacillus* community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Curr Microbiol*. 2013 Aug;67(2):170–6.
  173. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. *Lactobacillus* bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Mar;42(5):e35-44.
  174. Rao RK. Acetaldehyde-induced barrier disruption and paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *Methods Mol Biol*. 2008;447:171–83.
  175. Thota VR, Dacha S, Natarajan A, Nerad J. *Eggerthella lenta* bacteremia in a Crohn's disease patient after ileocecal resection. *Future Microbiol*. 2011 May;6(5):595–7.
  176. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015 Aug;21(8):895–905.
  177. Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, Rodriguez-Palacios A. The Genus *Alistipes*: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. *Front Immunol*. 2020;11:906.
  178. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct;105(43):16731–6.

179. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017 Jan;19(1):29–41.
180. Peng L, Li Z-R, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009 Sep;139(9):1619–25.
181. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011 Oct;3(10):858–76.
182. Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids.* 2017 Dec;49(12):2083–90.
183. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med.* 2016 Jun;22(6):458–78.

## APÊNDICES

## Apêndice I- Lista de busca das bases de dados

### Pubmed

((("Sarcopenia" [mh] OR "Sarcopenia" [tiab] OR "Muscular Atrophy" [mh] OR "Muscular Atrophy" [tiab] OR "Sarcopenias" [tiab] OR "sarcopenic" [tiab] OR "physical frailty" [tiab] OR "barthel index" [tiab] OR "Functional Independence Measure" [tiab] OR "barthel index" [all fields] OR "Functional Independence Measure" [all fields] OR "Instrumental Activities of Daily Living" [tiab] OR "Instrumental Activities of Daily Living" [all fields] OR "Frailty" [mh] OR "Frailties" [tiab] OR "Frailness" [tiab] OR "Frailty Syndrome" [tiab] OR "Debility " [tiab] OR "Debilities" [tiab] OR "frail elderly" [mh] OR "frail elderly" [tiab]) AND ("Gastrointestinal Microbiome" [mh] OR "Gut Microbiome" [tiab] OR "Gastrointestinal Microbiomes" [tiab] OR "Gut Microbiomes" [tiab] OR "Gut Microbiota" [tiab] OR "Gastrointestinal Flora" [tiab] OR "RNA, Ribosomal, 16S" [mh] OR "RNA, Ribosomal, 16S" [tiab] OR "Gut" [tiab] OR "fecal microbiota composition" [tiab] OR "microbiota" [mh] OR "gut bacteria" [tiab] OR "intestinal microbiota" [tiab] OR "gastro- intestinal microbiota" [tiab])) NOT ("review" [publication type])

### Web of science

((AB=("Sarcopenia") OR TS=("Sarcopenia") OR TI=("Sarcopenia") OR TI=("Muscular Atrophy") OR TS=("Muscular Atrophy") OR AB=("Muscular Atrophy") OR TI=("Sarcopenias") OR AB=("Sarcopenias") OR TS=("Muscle, Skeletal") OR TI=("Muscle, Skeletal") OR AB=("Muscle, Skeletal") OR AB=("sarcopenic") OR TI=("sarcopenic") OR TI=("physical frailty") OR AB=("physical frailty") OR TI=("barthel index") OR AB=("barthel index") OR AB=("Functional Independence Measure") OR TI=("Functional Independence Measure") OR ALL= ("barthel index") OR ALL=("Functional Independence Measure") OR ALL=("Instrumental Activities of Daily Living") OR TI=("Instrumental Activities of Daily Living") OR AB=("Instrumental Activities of Daily Living") OR TS=("Frailty") OR TI=("Frailty") OR AB=("Frailty") OR AB=("frailties") OR TI=("Frailties") OR TI=("Frailness") OR AB=("Frailness") OR TS=("Frailty Syndrome") OR TI=("Frailty Syndrome") OR AB=("Frailty Syndrome") OR AB=("Debility") OR TI=("Debility") OR TI=("Debilities") OR AB=("Debilities") OR AB=("frail elderly") OR TI=("frail elderly")) AND (TS=("Gastrointestinal Microbiome") OR AB=("Gastrointestinal Microbiome") OR TS=("Gastrointestinal Microbiome") OR TI=("Gut Microbiome") OR AB=("Gut Microbiome") OR TI=("Gastrointestinal Microbiomes") OR AB=("Gastrointestinal Microbiomes") OR TI=("Gut Microbiomes") OR AB=("Gut Microbiomes") OR TI=("Gut Microbiota") OR AB=("Gut Microbiota") OR TI=("Gastrointestinal Flora") OR AB= ("Gastrointestinal Flora") OR TS= ("RNA, Ribosomal, 16S") OR TI=("RNA, Ribosomal, 16S") OR AB=("RNA, Ribosomal, 16S") OR TI= ("Gut") OR AB= ("Gut") OR TI= ("fecal microbiota composition") OR AB= ("fecal microbiota composition") OR TS=("microbiota") OR TI=("microbiota") OR AB=("microbiota") OR TI=("gut bacteria") OR AB=("gut bacteria") OR TI= ("intestinal microbiota") OR AB= ("intestinal microbiota") OR TI=("gastro- intestinal microbiota") OR AB=("gastro- intestinal microbiota")) NOT (TS=("review publication type"))

### Embase

('frailty'/exp OR 'frailties':ti,ab,kw OR 'frailness':ti,ab,kw OR 'frailty syndrome'/exp OR 'debility':ti,ab,kw OR 'debilities':ti,ab,kw OR 'frail elderly'/exp OR 'frail elderly':ti,ab,kw OR 'sarcopenia'/exp OR 'sarcopenia':ti,ab,kw OR 'sarcopenias':ti,ab,kw OR 'sarcopenic':ti,ab,kw OR 'physical frailty'/exp OR 'physical frailty':ti,ab,kw OR 'barthel index'/exp OR 'barthel index':ti,ab,kw OR 'functional independence measure'/exp OR 'functional independence measure':ti,ab,kw

OR 'functional independence measure' OR 'instrumental activities of daily living'/exp OR 'instrumental activities of daily living':ti,ab,kw) AND ('intestine flora'/exp OR 'gastrointestinal microbiome':ti,ab,kw OR 'gut microbiome':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal microbiomes':ti,ab,kw OR 'gut microbiota':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal flora':ti,ab,kw OR 'rna 16s'/exp OR 'rna 16s':ti,ab,kw OR 'intestine'/exp OR 'fecal microbiota composition':ti,ab,kw OR 'microflora'/exp OR 'microbiota':ti,ab,kw OR 'feces microflora'/exp OR 'stool microflora':ti,ab,kw OR 'enteric microbiota':ti,ab,kw OR 'gut bacteria':ti,ab,kw OR 'intestinal bacterial flora':ti,ab,kw OR 'bowel microbiota':ti,ab,kw) NOT (review: it)

### **Cochrane**

((“Sarcopenia” OR “Muscular Atrophy” OR “Sarcopenias” OR “Muscle, Skeletal” OR “sarcopenic” OR “physical frailty” OR “barthel index” OR “Functional Independence Measure” OR “Functional Independence Measure” OR “Instrumental Activities of Daily Living” OR "Frailty" OR "Frailties" OR "Frailness" OR "Frailty Syndrome" OR "Debility " OR "Debilities" OR "frail elderly" OR "frail elderly")):ti,ab,kw AND (("Gastrointestinal Microbiome" OR "Gut Microbiome" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gastrointestinal Flora" OR “RNA Ribosomal 16S” OR “RNA, Ribosomal, 16S” OR “Gut” OR “fecal microbiota composition” OR “microbiota” OR “gut bacteria” OR “intestinal microbiota” OR “gastro intestinal microbiota”)):ti,ab,kw NOT ("review"):pt

**Apêndice II-** Lista das Famílias, Filos, Gêneros e Espécies

<b>Filos das bactérias</b>	<b>Efeito da F</b>	<b>p-valor</b>	<b>Valor F vs NF</b>	<b>N F vs NF</b>	<b>Critério de avaliação da F</b>	<b>Referência</b>
Acidobacteria	F < NF	p > 0,05	0,2 vs 0,5 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Actinobacteria	F < NF	p > 0,05	4,3 vs 4,4 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Actinobacteria	F > NF	p > 0,05	0,6*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Actinobacteria	F < NF	p > 0,05	-0,6*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Bacteroidetes	F > NF	p > 0,05	22,8 vs 21,3 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Bacteroidetes	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Bacteroidetes	F < NF	p > 0,05	-0,1*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Chloroflexi	F < NF	p > 0,05	0,4 vs 0,7 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Cyanobacteria	F > NF	p > 0,05	0,8*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Cyanobacteria	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Epsilonbacteraeota	F < NF	p > 0,05	0,4 vs 0,5 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Euryarchaeota	F < NF	p > 0,05	-2,4*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Firmicutes	F > NF	p > 0,05	61 vs 60 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Firmicutes	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Firmicutes</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>40,4 vs 54,4 (M)</b>	<b>11 vs 60</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Kang, 2021</b>
Firmicutes	F < NF	p > 0,05	-0,6*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Fusobacteria	F < NF	p > 0,05	0,6 vs 0,7 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Patescibacteria	F > NF	p > 0,05	0,2 vs 0,03 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Proteobacteria	F < NF	p > 0,05	9,5 vs 10,3 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Proteobacteria	F > NF	p > 0,05	1,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Proteobacteria	F > NF	p > 0,05	1,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Synergistetes	F > NF	p > 0,05	4,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
TM7	F > NF	p > 0,05	0,8*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
TM7	F < NF	p > 0,05	-0,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>TM7</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,04 (FDR)</b>	<b>28 vs 30</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Verrucomicrobia	F < NF	p > 0,05	1,0 vs 1,1 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020

<b>Famílias das bactérias</b>	<b>Efeito da F</b>	<b>p-valor</b>	<b>Valor F vs NF</b>	<b>N F vs NF</b>	<b>Critério de avaliação da F</b>	<b>Referência</b>
Verrucomicrobia	F < NF	p > 0,05	-1,1*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Verrucomicrobia</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>-6,4*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
Acidaminobacteraceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,0001	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Actinomycetaceae	F > NF	p > 0,05	0,1 vs 0,06	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Aerococcaceae	F > NF	p > 0,05	0,0017 vs 0,0015	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Alcaligenaceae	F < NF	p > 0,05	0,2 vs 0,3	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Alcaligenaceae	F < NF	p > 0,05	-0,04*(DDA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Anaeroplasmataceae	F < NF	p > 0,05	0,001 vs 0,16	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Aurantimonadaceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,0009	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Bacteroidaceae	F < NF	p > 0,05	5,7 vs 6,1	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Bacteroidaceae	F < NF	p > 0,05	-0,17 *(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Bacteroidaceae	F > NF	p > 0,05	-0,4*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Barnesiellaceae	F < NF	p > 0,05	0,4 vs 0,5	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Barnesiellaceae	F > NF	p > 0,05	0,27 *(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Barnesiellaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>2,5*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
Bifidobacteriaceae	F > NF	p > 0,05	5,7 vs 3,6	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Bifidobacteriaceae	F > NF	p > 0,05	0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Bifidobacteriaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>2,1*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
Brevibacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,0003 vs 0,001	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Brucellaceae	F < NF	p > 0,05	0,0003 vs 0,0006	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Caldicoprobacteraceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,0008	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Campylobacteraceae	F > NF	p > 0,05	0,003 vs 0,002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Carnobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,01 vs 0,02	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Carnobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	-0,05	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Carnobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,05*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Caulobacteraceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,004	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Christensenellaceae	F < NF	p > 0,05	0,4 vs 0,9	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Christensenellaceae	F < NF	p > 0,05	-0,17 *(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020

Christensenellaceae	F < NF	p > 0,05	-1,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Clostridiaceae	F < NF	p > 0,05	3,8 vs 5,5	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Clostridiaceae	F > NF	p > 0,05	1,4 *(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Clostridiaceae	F < NF	p > 0,05	-0,05*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Comamonadaceae	F < NF	p > 0,05	0,0007 vs 0,01	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Coriobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	-0,35	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Coriobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Coriobacteriaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>1,2 ± 0,3 vs 0,8 ± 0,1 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
Corynebacteriaceae	F > NF	p > 0,05	0,01 vs 0,005	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Cytophagaceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,001	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Dehalobacteriaceae	F = NF	p > 0,05	0,010 vs 0,011	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Dehalobacteriaceae	F > NF	p > 0,05	0,24*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Dehalobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	-1,1*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Dermabacteraceae	F < NF	p > 0,05	0,00004 vs 0,0001	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Desulfovibrionaceae	F < NF	p > 0,05	0,3 vs 0,4	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Desulfovibrionaceae	F > NF	p > 0,05	1,8*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Desulfovibrionaceae	F > NF	p > 0,05	1,7*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Dethiosulfovibrionaceae	F > NF	p > 0,05	0,01 vs 0,002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Dethiosulfovibrionaceae	F > NF	p > 0,05	3,8*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Elusimicrobiaceae	F > NF	p > 0,05	0,002 vs 0	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Enterobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,1 vs 0,6 (MD)	10 vs 13	GFI	Van tongeren, 2005
Enterobacteriaceae	F > NF	p > 0,05	1,1*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Enterobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	5,3 vs 7,4	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Enterobacteriaceae	F > NF	p > 0,05	1,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Enterococcaceae	F < NF	p > 0,05	0,6 vs 0,7	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Enterococcaceae	F > NF	p > 0,05	1,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Enterococcaceae	F > NF	p > 0,05	1,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Erysipelotrichaceae	F < NF	p > 0,05	3,8 vs 4,4	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
<b>Erysipelotrichaceae</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>-2,4*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
Erysipelotrichaceae	F < NF	p > 0,05	-0,7*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020

EtOH8	F < NF	p > 0,05	-0,07*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Eubacteriaceae	F > NF	p > 0,05	0,02 vs 0,01	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Flavobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,00006 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Fusobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,01 vs 0,09	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Gemellaceae	F < NF	p > 0,05	0,02 vs 0,03	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
<b>Gemellaceae</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,042 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Geodermatophilaceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,0001	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Gordoniaceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,0001	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Hyphomicrobiaceae	F < NF	p > 0,05	0,00006 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Lachnospiraceae	F > NF	p > 0,05	22,8 vs 20,8	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Lachnospiraceae	F < NF	p > 0,05	11,2 vs 11,3	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Lachnospiraceae	F > NF	p > 0,05	0,5*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Lachnospiraceae	F > NF	p > 0,05	2,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Lactobacillaceae	F > NF	p > 0,05	2,3 vs 1,4	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Lactobacillaceae	F > NF	p > 0,05	1,7*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Lactobacillaceae	F > NF	p > 0,05	2,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Leptotrichiaceae	F < NF	p > 0,05	0,0006 vs 0,002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Leuconostocaceae	F < NF	p > 0,05	0,01 vs 0,02	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Methanobacteriaceae	F > NF	p > 0,05	0,1 vs 0,08	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Methanobacteriaceae	F > NF	p > 0,05	0,64*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Methanobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	-1,8*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Methylobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,0001 vs 0	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Microbacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,00007 vs 0,001	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Micrococcaceae	F < NF	p > 0,05	0,03 vs 0,06	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
<b>Micrococcaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>FDR = 0,012</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Micrococcaceae	F < NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Mogibacteriaceae	F > NF	p > 0,05	0,22 vs 0,19	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
<b>Mogibacteriaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,2 ± 0,02 vs 0,02 ± 0,02 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
Mogibacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,4*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Mogibacteriaceae	F < NF	p > 0,05	-0,5*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021

Moraxellaceae	F > NF	p > 0,05	0,0005 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Neisseriaceae	F > NF	p > 0,05	0,001 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Odoribacteraceae	F > NF	p > 0,05	0,4 vs 0,3	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Others	F < NF	p > 0,05	11 vs 11,2	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Oxalobacteraceae	F < NF	p > 0,05	0,004 vs 0,01	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Paraprevotellaceae	F > NF	p > 0,05	0,1 vs 0,06	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Paraprevotellaceae	F < NF	p > 0,05	-1,5*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Paraprevotellaceae	F < NF	p > 0,05	-1,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Pasteurellaceae	F < NF	p > 0,05	0,07 vs 0,3	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Pasteurellaceae	F > NF	p > 0,05	1,4*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Pasteurellaceae	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Peptococcaceae	F < NF	p > 0,05	0,03 vs 0,15	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Peptostreptococcaceae	F < NF	p > 0,05	0,9 vs 1,3	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Peptostreptococcaceae	F > NF	p > 0,05	1,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Peptostreptococcaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>3*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Fried</b>	<b>Picca, 2020</b>
Planococcaceae	F < NF	p > 0,05	0,01 vs 0,02	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Porphyromonadaceae	F > NF	p > 0,05	1 vs 0,8	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Porphyromonadaceae	F > NF	p > 0,05	0,17*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Porphyromonadaceae	F < NF	p > 0,05	-0,5*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Prevotellaceae	F < NF	p > 0,05	0,1 vs 0,2	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Prevotellaceae	F < NF	p > 0,05	-1,6*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Prevotellaceae	F < NF	p > 0,05	-1,4*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Pseudomonadaceae	F < NF	p > 0,05	0,002 vs 0,03	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Rhizobiaceae	F < NF	p > 0,05	0,0001 vs 0,01	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Rhodobacteraceae	F > NF	p > 0,05	0,0001 vs 0	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Rhodocyclaceae	F < NF	p > 0,05	0,00003 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Rhodospirillaceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Rikenellaceae	F > NF	p > 0,05	2,1 vs 1,4	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Rikenellaceae	F > NF	p > 0,05	1,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Rikenellaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>2,2*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>

<b>Rikenellaceae</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,08 (FDR)</b>	<b>28 vs 30</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Ruminococcaceae	F < NF	p > 0,05	20 vs 20,4	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Ruminococcaceae	F < NF	p > 0,05	-0,11*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Ruminococcaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>1,2 *(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
Sphingobacteriaceae	F < NF	p > 0,05	0,00009 vs 0,0004	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Sphingomonadaceae	F < NF	p > 0,05	0,0002 vs 0,0009	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Staphylococcaceae	F > NF	p > 0,05	0,038 vs 0,036	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Streptococcaceae	F < NF	p > 0,05	4,9 vs 5,7	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Streptococcaceae	F < NF	p > 0,05	-0,67*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Streptococcaceae	F < NF	p > 0,05	-0,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Streptomycetaceae	F < NF	p > 0,05	0 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Succinivibrionaceae	F < NF	p > 0,05	0,0004 vs 0,01	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Synergistaceae	F < NF	p > 0,05	0,036 vs 0,037	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Syntrophomonadaceae	F < NF	p > 0,05	0,00006 vs 0,0003	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
S24-7	F < NF	p > 0,05	1,9*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Tissierellaceae	F < NF	p > 0,05	0,046 vs 0,048	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Turicibacteraceae	F < NF	p > 0,05	0,1 vs 0,6	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Turicibacteraceae	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Veillonellaceae	F < NF	p > 0,05	1,3 vs 1,7	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Veillonellaceae	F > NF	p > 0,05	0,9*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Veillonellaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>4,2*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
<b>Veillonellaceae</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,012 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Verrucomicrobiaceae	F > NF	p > 0,05	1,5 vs 0,8	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Verrucomicrobiaceae	F < NF	p > 0,05	-0,73*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Verrucomicrobiaceae</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>-3,7*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
<b>Verrucomicrobiaceae</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,012 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Vibrionaceae	F < NF	p > 0,05	0,002 vs 0,003	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Victivallaceae	F > NF	p > 0,05	0,01 vs 0,008	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Weeksellaceae	F < NF	p > 0,05	0,00009 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
Xanthobacteraceae	F < NF	p > 0,05	0,00008 vs 0,0002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020

Xanthomonadaceae	F < NF	p > 0,05	0,0001 vs 0,002	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
<b>Gêneros das bactérias</b>	<b>Efeito da F</b>	<b>p-valor</b>	<b>Valor F vs NF</b>	<b>N F vs NF</b>	<b>Critério de avaliação da F</b>	<b>Referência</b>
<b>Acidaminococcus</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
<b>Actinomyces</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,1 ± 0,01 vs 0,05 ± 0,01 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
Adlercreutzia	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Adlercreutzia	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Akkermansia	F < NF	p > 0,05	-1,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Akkermansia</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>-4,4*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
<b>Akkermansia</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,008 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Alistipes	F > NF	p > 0,05	5,3 vs 5,0 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Alistipes	F > NF	p > 0,05	3,2 vs 0,8 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Anaerostipes	F < NF	p > 0,05	-0,04*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Anaerostipes	F < NF	p > 0,05	-1,1*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Anaerotruncus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>0,04 ± 0,01 vs 0,01 ± 0,009 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
Anaerotruncus	F < NF	p > 0,05	-1,0*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Atopobium	F > NF	p > 0,05	10,6 vs 3,4 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Atopobium	F > NF	p > 0,05	1,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Atopobium	F > NF	p > 0,05	0,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Bacteroides	F < NF	p > 0,05	35,9 vs 36,3 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Bacteroides	F > NF	p > 0,05	38,9 vs 34,7 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Bacteroides	F < NF	p > 0,05	-0,5*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Bacteroides	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Bacteroides/Prevotella</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>9,4 vs 24,2 (MD)</b>	<b>10 vs 13</b>	<b>GFI</b>	<b>Van Tongeren, 2005</b>
Bifidobacterium	F > NF	p > 0,05	1,3 vs 0,5 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Bifidobacterium	F < NF	p > 0,05	4,6 vs 5,4 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Bifidobacterium	F > NF	p > 0,05	7,6 vs 4,1 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
<b>Bifidobacterium</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>1,7*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
Bifidobacterium	F > NF	p > 0,05	0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Bilophila	F > NF	p > 0,05	0,7*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020

Bilophila	F > NF	p > 0,05	2,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Blautia	F > NF	p > 0,05	7,9 vs 7,7 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Blautia	F < NF	p > 0,05	3,0 vs 6,2 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Blautia	F < NF	p > 0,05	-0,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Blautia	F < NF	p > 0,05	-1,0*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Catenibacterium	F < NF	p > 0,05	-4,1*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Christensenella	F < NF	p > 0,05	-0,4*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Christensenella	F < NF	p > 0,05	-0,4*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Christensenellaceae_r-7_	F > NF	NR	1,7 vs 1,1 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Clostridium	F > NF	p > 0,05	0,2 vs 0,02 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Collinsella	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Collinsella	F > NF	p > 0,05	0,1*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Coprobacillus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,3 ± 0,1 vs 0,06 ± 0,01</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
<b>Coprobacillus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,01 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
<b>Coprobacillus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,08 (FDR)</b>	<b>28 vs 30</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Coprococcus	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Coprococcus	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Dehalobacterium	F > NF	p > 0,05	3,98E-05*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Dehalobacterium	F < NF	p > 0,05	-1,6*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Dialister</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>3,5*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
<b>Dialister</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,08 (FDR)</b>	<b>28 vs 30</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Dialister	F > NF	p > 0,05	2,8*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Dorea</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>8,9 ± 0,2 vs 8,1 ± 0,2 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
Dorea	F < NF	p > 0,05	-0,7*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Dorea	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Eggerthella</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>0,2 ± 0,04 vs 0,08 ± 0,01 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
<b>Eggerthella</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>2,0*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
<b>Eggerthella</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>ND</b>	<b>Rockwood</b>	<b>Jackson, 2016</b>
<b>Eggerthella</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,05 (FDR)</b>	<b>ND</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Eggerthella	F < NF	p > 0,05	-0,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021

Enterococcus	F > NF	p > 0,05	1,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Enterococcus	F > NF	p > 0,05	1,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Erwinia</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>0,06 ± 0,02 vs 0,006 ± 0,001</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
Escherichia -Shigella	F > NF	p > 0,05	7,4 vs 3,1 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
<b>Eubacterium</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>-3,2*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
Eubacterium	F > NF	p > 0,05	-2,7*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Eubacterium	F > NF	p > 0,05	0,6 (FDR)	ND	Rockwood	Jackson, 2016
Faecalibacterium	F < NF	p > 0,05	7,3 vs 8,5 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Faecalibacterium	F < NF	p > 0,05	5,0 vs 10,4 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Faecalibacterium	F < NF	p > 0,05	-0,9*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Faecalibacterium	F > NF	p > 0,05	1,8*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Faecalibacterium</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>ND</b>	<b>Rockwood</b>	<b>Jackson, 2016</b>
<b>Fusicatenibacter</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,5 vs 3,1 (M)</b>	<b>11 vs 60</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Kang, 2021</b>
<b>Gemella</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,03 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Granulicatella	F > NF	p > 0,05	0,1*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Granulicatella	F < NF	p > 0,05	-0,8*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Haemophilus	F > NF	p > 0,05	1,4*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Haemophilus	F > NF	p > 0,05	0,4*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Klebsiella	F < NF	p > 0,05	-0,9*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Lachnobacterium	F < NF	p > 0,05	-1,3*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Lachnobacterium	F < NF	p > 0,05	-2,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Lachnoclostridium	F > NF	p > 0,05	8,2 vs 7,0 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
<b>Lachnoclostridium</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>1,2 vs 2,2 (M)</b>	<b>11 vs 60</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Kang, 2021</b>
Lachnospira	F > NF	p > 0,05	0,2 vs 0,01 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Lachnospira	F < NF	p > 0,05	0,6 vs 2,7 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Lachnospira	F < NF	p > 0,05	-0,7*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Lachnospira	F < NF	p > 0,05	-0,6*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Lactobacillus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>2,3 ± 0,6 vs 1,3 ± 0,5 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
<b>Lactobacillus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>4,4 vs 0,7 (M)</b>	<b>11 vs 60</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Kang, 2021</b>
Lactobacillus	F > NF	p > 0,05	2,6*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020

<b>Lactobacillus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>4,7*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
<b>Lactobacillus/Enterococcus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>0,3 vs 0,04 (MD)</b>	<b>10 vs 13</b>	<b>GFI</b>	<b>Van Tongeren, 2005</b>
<b>Megasphaera</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Megamonas	F < NF	p > 0,05	1,6 vs 2,9 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Methanobrevibacter	F > NF	p > 0,05	1,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Methanobrevibacter	F < NF	p > 0,05	-1,8*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Oscillospira</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,9 ± 0,06 vs 0,8 ± 0,08 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
Oscillospira	F > NF	p > 0,05	0,5*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Oscillospira	F > NF	p > 0,05	0,6*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Other</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>3,1*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
Parabacteroides	F > NF	p > 0,05	6,3 vs 5,8 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Parabacteroides	F > NF	p > 0,05	6,5 vs 2,4 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Parabacteroides	F < NF	p > 0,05	-0,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Parabacteroides	F < NF	p > 0,05	-0,02*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Paraprevotella	F < NF	p > 0,05	-1,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Paraprevotella</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,02 (FDR)</b>	<b>28 vs 30</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Paraprevotella	F < NF	p > 0,05	-0,7*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Phascolarctobacterium	F < NF	p > 0,05	0,01 vs 0,04 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Phascolarctobacterium	F < NF	p > 0,05	1,1 vs 1,3 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Phascolarctobacterium	F > NF	p > 0,05	0,9*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Phascolarctobacterium	F > NF	p > 0,05	3,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Prevotella	F < NF	p > 0,05	-1,6*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Prevotella	F < NF	p > 0,05	-1,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Prevotella_9	F < NF	p > 0,05	8,3 vs 10,1 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
<b>Pyramidobacter</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>4,5*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
Roseburia	F < NF	p > 0,05	5,7 vs 7,0 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
<b>Roseburia</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,8 vs 3,6 (M)</b>	<b>11 vs 60</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Kang, 2021</b>
Roseburia	F < NF	p > 0,05	-0,02*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Roseburia	F < NF	p > 0,05	-0,08*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Rothia	F < NF	p > 0,05	-0,7*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021

<b>Rothia</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
Ruminococcaceae_UCG-002	F > NF	p > 0,05	2,4 vs 0,8 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
<b>Ruminococcus</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,05 (FDR)</b>	<b>ND</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Ruminococcus	F < NF	p > 0,05	15,2 vs 23,8 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Ruminococcus	F > NF	p > 0,05	1,8 vs 1,3 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Ruminococcus	F > NF	p > 0,05	0,2*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
[Ruminococcus]	F > NF	p > 0,05	0,6*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Ruminococcus $\neg$	F > NF	p > 0,05	1,2*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Ruminococcus <sup>o</sup>	F > NF	p > 0,05	0,5*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Slackia</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>-7,2*(DAA)</b>	<b>18 vs 17</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Picca, 2020</b>
<b>Slackia</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>-9,1*(DAA)</b>	<b>14 vs 36</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ponziane, 2021</b>
Streptococcus	F > NF	p > 0,05	1,1 vs 0,8 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Streptococcus	F > NF	p > 0,05	7,5 vs 5,8 (M)	15 vs 12	Rockwood	Zhang, 2020
Streptococcus	F < NF	p > 0,05	-0,5*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Streptococcus	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Subdoligranulum	F < NF	p > 0,05	0,17 $\pm$ 0,3 vs 0,21 $\pm$ 0,2 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
Subdoligranulum	F < NF	p > 0,05	2,0 vs 2,6 (M)	11 vs 60	Sarcopenia	Kang, 2021
Sutterella	F < NF	p > 0,05	-0,4*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
<b>Sutterella</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,08 (FDR)</b>	<b>28 vs 30</b>	<b>FI34</b>	<b>Maffei, 2017</b>
Turicibacter	F < NF	p > 0,05	-0,3*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
Veillonella	F = NF	p > 0,05	0,01 vs 0,01 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
Veillonella	F > NF	p > 0,05	2,4*(DAA)	18 vs 17	Sarcopenia	Picca, 2020
Veillonella	F > NF	p > 0,05	3,04*(DAA)	14 vs 36	Sarcopenia	Ponziane, 2021
<b>Veillonella</b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>18 vs 45</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Margiotta, 2021</b>
<b>Espécies das bactérias</b>	<b>Efeito da F</b>	<b>p-valor</b>	<b>Valor F vs NF</b>	<b>N F vs NF</b>	<b>Critério de avaliação da F</b>	<b>Referência</b>
Akkermansia muciniphila	F = NF	p > 0,05	0 $\pm$ 6,4 vs 0 $\pm$ 0,07 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<b>Alistipes shahii</b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0 <math>\pm</math> 0,15 vs 0,9 <math>\pm</math> 1,1 (M)</b>	<b>5 vs 12</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ticinesi, 2020</b>
Alistipes onderdonkii	F < NF	p > 0,05	0,3 $\pm$ 9,1 vs 0,6 $\pm$ 0,9 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
Bacteroides caccae	F < NF	p > 0,05	0,4 $\pm$ 4,0 vs 1,0 $\pm$ 1,7 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020

<i>Bacteroides dorei</i>	F < NF	p > 0,05	0,2 ± 0,5 vs 0,5 ± 1,3 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Bacteroides fragilis</i>	F > NF	p > 0,05	0,4 ± 8,4 vs 0,3 ± 1,1 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Bacteroides uniformis</i>	F > NF	p > 0,05	13,0 ± 10,2 vs 6,3 ± 9,3 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Bacteroides vulgatus</i>	F < NF	p > 0,05	1,7 ± 1,6 vs 3,8 ± 5,7 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Barnesiella intestinihominis</i>	F < NF	p > 0,05	0,1 ± 2,7 vs 2,4 ± 2,0 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Bifidobacterium longum</i>	F > NF	p > 0,05	0,4 ± 0,6 vs 0 ± 0,3 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Eggerthella lenta</i>	F > NF	p > 0,05	5,1 ± 0,3 vs 4,0 ± 0,3 (M)	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020
<b><i>Eggerthella lenta</i></b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>ND</b>	<b>Rockwood</b>	<b>Jackson, 2016</b>
<i>E. faecium/E. faecalis</i>	F > NF	p > 0,05	0,01 vs 0,02 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
<i>E. rectale/C. coccoides</i>	F < NF	p > 0,05	13,2 vs 19,7 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
<i>Escherichia coli</i>	F > NF	p > 0,05	0,3 ± 2,8 vs 0 ± 0,2 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<b><i>Eubacterium cylindroides</i></b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>6,0 ± 0,3 vs 5,0 ± 0,2 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
<i>Eubacterium cylindroides</i>	F > NF	p > 0,05	1,4 vs 0,9 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
<b><i>Eubacterium dolichum</i></b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>6,5 ± 0,3 vs 5,0 ± 0,4 (M)</b>	<b>38 vs 26</b>	<b>Fried</b>	<b>Margiotta, 2020</b>
<b><i>Eubacterium dolichum</i></b>	<b>F &gt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>ND</b>	<b>Rockwood</b>	<b>Jackson, 2016</b>
<i>Eubacterium hallii</i>	F = NF	p > 0,05	0,1 vs 0,1 (MD)	10 vs 13	GFI	Van Tongeren, 2005
<b><i>Faecalibacterium prausnitzii</i></b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,2 ± 2,8 vs 5,6 ± 6,0 (M)</b>	<b>5 vs 12</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ticinesi, 2020</b>
<b><i>Faecalibacterium prausnitzii</i></b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,7 vs 3,1 (MD)</b>	<b>10 vs 13</b>	<b>GFI</b>	<b>Van Tongeren, 2005</b>
<b><i>Faecalibacterium prausnitzii</i></b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01 (FDR)</b>	<b>ND</b>	<b>Rockwood</b>	<b>Jackson, 2016</b>
<i>Flavonifractor plautii</i>	F > NF	p > 0,05	0,9 ± 0,6 vs 0,5 ± 0,5 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Parabacteroides distasonis</i>	F > NF	p > 0,05	2,9 ± 12,4 vs 1,0 ± 2,4 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Parabacteroides merdae</i>	F > NF	p > 0,05	1,2 ± 2,2 vs 1,1 ± 1,5 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Roseburia intestinalis</i>	F < NF	p > 0,05	0,2 ± 0,3 vs 0,3 ± 1,2 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<b><i>Roseburia inulinivorans</i></b>	<b>F &lt; NF</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>0,0 ± 0,0 vs 0,3 ± 0,6 (M)</b>	<b>5 vs 12</b>	<b>Sarcopenia</b>	<b>Ticinesi, 2020</b>
<i>Ruminococcus bromii</i>	F > NF	p > 0,05	0,9 ± 1,1 vs 0,3 ± 1,0 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Ruminococcus gnavus</i>	F > NF	p > 0,05	0,3 ± 2,4 vs 0,1 ± 0,2 (M)	5 vs 12	Sarcopenia	Ticinesi, 2020
<i>Ruminococcus torques</i>	F > NF	p > 0,05	7,4 ± 0,3 vs 7,3 ± 0,2 (M)	38 vs 26	Fried	Margiotta, 2020

**Legenda:** N: número da amostra; F: frágil; NF: não frágil; \*: log<sub>2</sub>FC; DDA: Análise se abundância diferencial; M: Média; ±: desvio padrão; MD: Mediana; FDR: razão de falsas descobertas; [ ]: não citado no estudo; -: Firmicutes,Clostridia,Clostridiales,Lachnospiraceae,Ruminococcus;

°:Firmicutes,Clostridia,Clostridiales,Ruminococcaceae,Ruminococcus, Linhas em negrito tem nível de significância  $p < 0,05$  or  $p < 0,01$ ; GFI: *Groningen Frailty Indicator*; FI34: *34-item frailty index*.

## ANEXO A

## PRODUÇÃO ACADÊMICA DECORRENTE DA DISSERTAÇÃO

Almeida HM, Sardeli AV, Conway J, Duggal NA, Cavaglieri CR. Comparison between frail and non-frail older adults' gut microbiota: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2022 Dec;82:101773. doi: 10.1016/j.arr.2022.101773. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36349647.

Fator de impacto Web of Science 11,788.

Ageing Research Reviews 82 (2022) 101773

---

Contents lists available at ScienceDirect

**Ageing Research Reviews**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/arr](http://www.elsevier.com/locate/arr)

---

Review

**Comparison between frail and non-frail older adults' gut microbiota: A systematic review and meta-analysis**

Helena Maia Almeida <sup>a,b</sup>, Amanda V. Sardeli <sup>a,b,c,\*</sup>, Jessica Conway <sup>c</sup>, Niharika Arora Duggal <sup>c</sup>, Cláudia Regina Cavaglieri <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Gerontology Program – Faculty of Medical Sciences, UNICAMP, Campinas, SP, Brazil  
<sup>b</sup> Laboratory of Exercise Physiology (FISEX), University of Campinas, Campinas, Brazil  
<sup>c</sup> Institute of Inflammation and Ageing, University of Birmingham, Birmingham, UK

