

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

VINÍCIUS LIYOSSEI FIGUEIREDO ARAKAKI

HIPERTROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA E MICROBIOTA INTESTINAL: EXISTE
ASSOCIAÇÃO?

BAURU

2022

VINÍCIUS LIYOSSEI FIGUEIREDO ARAKAKI

HIPERTROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA E MICROBIOTA INTESTINAL: EXISTE
ASSOCIAÇÃO?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Nutrição - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Me. Mariane Rovero da
Costa

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

A659h

Arakaki, Vinícius Liyossei Figueiredo

Hipertrofia Muscular Esquelética e Microbiota Intestinal: existe associação? / Vinícius Liyossei Figueiredo Arakaki. -- 2022.
26f. : il.

Orientadora: Prof.^a M.^a Mariane Róvero da Costa

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Centro
Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Microbiota Intestinal. 2. Hipertrofia Muscular Esquelética. 3.
Microbiota *Gut. Hypertrophy*. 5. Musculoskeletal. I. Costa, Mariane
Róvero. II. Título.

VINÍCIUS LIYOSSEI FIGUEIREDO ARAKAKI

HIPERTROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA E MICROBIOTA INTESTINAL: EXISTE
ASSOCIAÇÃO?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Nutrição - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Me. Mariane Rovero da Costa
Centro Universitário Sagrado Coração

Esp. Rochely Luiz Costa Joel Balbino
Clínica Rochely Luiz

Dedico este trabalho à minha família, com
carinho.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, por ter me dado essa oportunidade de estar onde estou. Sou grato pela força que me dá todos os dias para continuar. Sem Ele, eu não estaria aqui.

A minha mãe, padrasto e avós, sem seus esforços, eu não poderia aproveitar essa oportunidade da mesma maneira que aproveitei. Graças a vocês consegui desfrutar ao máximo o que o curso oferece. Obrigado por me proporcionarem as condições necessárias para concluir mais uma graduação.

A minha namorada, Bruna, que me ajudou nesse ano tão conturbado. Obrigado por tornar meus dias mais fáceis e meus finais de semana mais felizes.

A minha família, por me apoiarem nas minhas decisões e por me fortalecerem nos momentos em que precisei. Obrigado por estarem comigo nos dias tristes e principalmente nos dias felizes.

A minha professora Mariane, por ter aceitado orientar meu TCC. Tenho certeza que se não fosse ela, não teria me dedicado tanto a um projeto. Obrigado por ter exigido tanto estudo e dedicação para a confecção deste, que sem dúvidas, é o trabalho mais importante da graduação.

Obrigado também as outras professoras da graduação pelo conhecimento transmitido, tanto o científico quanto o de vida, suas experiências. Nos tornam alunos e pessoas melhores.

Finalmente, obrigado a meu pai, que me ensinou que consigo ser forte nos momentos mais difíceis e continuar sendo uma boa pessoa. Obrigado por me orientar a sempre dar o meu melhor em qualquer coisa que eu faça.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção de artigos.....	17
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	HIPERTROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA	12
1.2	MICROBIOTA INTESTINAL.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	16
3	MATERIAIS E MÉTODOS	16
4	RESULTADOS	16
5	DISCUSSÃO.....	17
5.1	COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA E COMPOSIÇÃO CORPORAL	18
5.2	ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA (SCFAS – <i>SHORT CHAIN FATTY ACIDS</i>)	19
5.3	SISTEMA IMUNOLÓGICO.....	19
5.4	SISTEMA ENDÓCRINO.....	20
5.5	RECEPTORES ATIVADOS POR PROLIFERADORES DE PEROXISSOMA (<i>PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS – PPARS</i>)	21
6	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS	22

HIPERTROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA E MICROBIOTA INTESTINAL: EXISTE ASSOCIAÇÃO?

Vinícius Liyossei Figueiredo Arakaki¹
Mariane Rovero da Costa²

¹Graduando em Nutrição pelo Centro Universitário Sagrado Coração (UNISAGRADO)
arakakivincius@yahoo.com.br

²Docente do curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário Sagrado Coração (UNISAGRADO)
mariane.costa@unisagrado.edu.br

RESUMO

A hipertrofia muscular esquelética ocorre através de três mecanismos primordiais: tensão mecânica, dano muscular e estresse metabólico, estes ocorrem em resposta ao exercício resistido. Exercícios físicos têm a capacidade de modular significativamente a microbiota intestinal, esta é composta de trilhões de microrganismos e é fundamental na homeostasia do hospedeiro. A relação da microbiota com o músculo esquelético vem sendo amplamente estudada, assim o objetivo do trabalho é verificar se a mesma contribui para a hipertrofia e compreender os possíveis mecanismos pelos quais podem ocorrer. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura utilizando as bases de dados *PubMed* e *Scholar Google*. Como estratégia de busca foram utilizadas as palavras-chave da seguinte maneira: *PubMed* - (*Skeletal Muscle*[Title] AND *Microbiota*[Title]) e (*Hypertrophy*[Title] AND *Microbiota*[Title]); *Scholar Google* - *allintitle: Skeletal Muscle AND Microbiota* e *allintitle: Hypertrophy AND Microbiota*. Foram rastreados no total 56 artigos, excluídas referências duplicadas, totalizando 34 artigos. Após aplicado os critérios de exclusão restaram 10 artigos a serem analisados. Diante do exposto, observou-se que o papel da microbiota na hipertrofia muscular esquelética é evidente, mas não completamente elucidado. A microbiota interage com o músculo por diferentes caminhos, como sistema imunológico, sistema endócrino, metabolismo energético, síntese proteica e outros ainda não totalmente esclarecidos, concluindo que mais estudos devem ser realizados para ajudar na compreensão do tema. Palavras-chave: Microbiota. Intestinal. Hipertrofia. Muscular. Esquelética.

ABSTRACT

Skeletal muscle hypertrophy occurs through three primary mechanisms: mechanical tension, muscle damage and metabolic stress, which occur in response to resistance exercise. Physical exercise has the ability to significantly modulate the gut microbiota, which is composed of trillions of microorganisms and is fundamental in host homeostasis. The relationship between the microbiota and the skeletal muscle has been widely studied. The main of this research is to verify if microbiota contributes to hypertrophy and to understand the possible mechanisms by which it can occur. An integrative literature review was performed using Pubmed and Scholar Google databases. As a research strategy, the following Keywords were used: PubMed – (Skeletal Muscle[Title] AND Microbiota[Title]) and (Hypertrophy[Title] AND Microbiota[Title]); Scholar Google – allintitle: Skeletal Muscle AND Microbiota and allintitle: Hypertrophy AND Microbiota. A total of 56 articles were screened, duplicate references were excluded, totaling 34 articles. After applying the exclusion criteria, 10 articles remained to be analyzed. It was observed that the role of the microbiota in skeletal muscle hypertrophy is evident, but not fully elucidated. The microbiota interacts with the muscle in different pathways, such as the immune system, endocrine system, energy metabolism, protein synthesis and others which remain unclear. Concluding that further studies should be performed out to help understand the subject.

Keywords: Microbiota. Gut. Hypertrophy. Muscular. Skeletal.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HIPERTROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA

O aumento da massa muscular magra é o principal objetivo de atletas envolvidos nos treinamentos de força, sendo que esta também é vital para o *bodybuilding*, em que os competidores são julgados pela quantidade e qualidade de sua massa muscular. Mas a hipertrofia é também perseguida por praticantes recreativos da musculação (SCHOENFELD, 2010).

A hipertrofia é influenciada por fatores exógenos e endógenos, os exógenos incluem variáveis relacionadas ao exercício, dieta, suplementação e fármacos anabolizantes. Já os endógenos incluem variáveis genômicas, epigenéticas, transcriptômicas e proteômicas, que são determinantes para a hipertrofia (JOANISSE *et al.*, 2020).

A hipertrofia acontece por meio de três mecanismos primordiais, são eles: tensão mecânica, dano muscular e estresse metabólico. A tensão mecânica é produzida tanto pela produção de força quanto pelo alongamento do músculo e é considerada a principal promotora de hipertrofia, é um processo capaz de estimular sozinho a síntese proteica. O dano muscular pode ser resultado de treinamento físico e em certas circunstâncias produz respostas hipertróficas. O dano pode acontecer em algumas macromoléculas do tecido ou em grandes rupturas no sarcolema, uma fina camada de tecido conjuntivo que envolve a fibra muscular. A resposta a esses danos é comparada a resposta inflamatória à uma infecção aguda, ou seja, agentes inflamatórios são atraídos para o local da lesão e após sua ação, ocorre a liberação de fatores de crescimento que irão regular a proliferação e diferenciação de células satélites. Além disso, a área da junção mioneural apresenta altas concentrações de célula satélites, que medeiam o crescimento muscular, dando crédito à possibilidade de que fibras danificadas possam estimular a atividade dessas células, promovendo hipertrofia (SCHOENFELD, 2010).

O estresse metabólico não é tão importante quanto a tensão mecânica nas vias hipertróficas, mas também tem sua relevância. As respostas hipertróficas ao estresse metabólico ocorrem devido ao aumento do recrutamento de fibras, elevação de fatores hormonais, alteração na produção de miocinas, citocinas secretadas pelo músculo em resposta a um estímulo, produção de espécies reativas de oxigênio e o inchaço celular (SCHOENFELD, 2013).

O aumento da massa muscular pode ser conquistado através de exercícios resistidos, que além de produzirem os três mecanismos anteriormente citados, são potentes estimuladores da síntese proteica muscular (SPM). Um programa de treinamento regular irá induzir períodos acumulativos de balanço proteico positivo, que exige que a SPM seja maior

do que a degradação proteica muscular (DPM), este balanço proteico positivo acumulado está associado a hipertrofia (DAMAS *et al.*, 2015; SCHOENFELD, 2010).

A nível molecular, a principal via que regula a hipertrofia e a síntese proteica é a via da IGF-1 – Akt/PKB – mTOR (*Insulin-like Growth Factor 1 – Protein kinase B – mammalian target of rapamycin*). O IGF-1 é frequentemente reconhecido como o hormônio mais anabólico dos mamíferos. Akt/PKB age como um sinalizador anabólico e ao mesmo tempo como um inibidor catabólico. Quando a Akt é ativada, sinaliza a mTOR que em células normais promove o anabolismo gerando diversas macromoléculas, como proteínas, além da tradução das proteínas e a biogênese ribossomal, sabe-se que o crescimento muscular é acompanhado e dependente dessa biogênese. A mTOR também inibe processos catabólicos como a biogênese lisossomal e a autofagia, sendo um regulador dos processos metabólicos celulares (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2019; MURUGAN, 2019; SCHIAFFINO *et al.*, 2021; SCHOENFELD, 2010).

Yan e Charles (2018) demonstraram em seu estudo que a microbiota pode influenciar os níveis de IGF-1 circulante. O exercício físico modula significativamente a microbiota, alterando a fisiologia do hospedeiro, produzindo alterações no metabolismo, imunidade e comportamento. A microbiota também é responsável pelo aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC ou SCFAs – *Short Chain Fatty Acids*) que servem como fonte de energia para diversos tecidos, além de reduzirem inflamações e melhorar a sensibilidade à insulina (ALLEN *et al.*, 2018).

1.2 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal humana adulta contém trilhões de microrganismos que pertencem a milhares de espécies diferentes, esta tem papel fundamental na saúde e doença do ser humano. Normalmente, é composta por dois filos principais, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, seguidos de *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, estes em menores quantidades. Esses microrganismos habitam o intestino humano e interagem entre si e com o hospedeiro (ZEPPA *et al.*, 2019).

A composição da microbiota é modulada ao longo da vida, por meio de fatores intrínsecos e extrínsecos, como o parto, primeira fonte de nutrientes (leite materno ou fórmula), antibioticoterapia, estilo de vida, alimentação, atividades físicas, sedentarismo e outros (COMINETTI; COZZOLINO, 2020).

Ela é fundamental na homeostasia do hospedeiro, pois tem funções estruturais e protetoras contra patógenos, e regula o sistema imune. Patógenos representam uma ameaça à

homeostase, pois a resposta a estes pode causar danos ao tecido e alterar a composição da microbiota, podendo levar a disbiose, o que resulta em uma resposta pró-inflamatória que pode romper a barreira intestinal favorecendo a colonização deste patógeno. Já uma barreira intestinal íntegra impede a translocação de patógenos do lúmen para a corrente sanguínea (BROWN; SADARANGANI; FINLAY, 2013; COMINETTI; COZZOLINO, 2020).

A disbiose é um termo que diz respeito ao desequilíbrio entre as bactérias benéficas ou maléficas presentes no intestino, podendo ser dividida em três tipos: diminuição das bactérias consideradas boas; aumento da quantidade de patógenos ou microrganismos potencialmente prejudiciais; e pela perda da diversidade da microbiota. Estes quadros podem ocorrer isoladamente ou simultaneamente (PETERSEN; ROUND, 2014).

Estudos mostram associações da composição do microbioma intestinal com diversas doenças, como doenças inflamatórias intestinais, doenças inflamatórias da pele, artrite reumatoide, diabetes tipo II, obesidade e aterosclerose. Por exemplo, pacientes com doenças inflamatórias intestinais tendem a ter menor diversidade bacteriana, assim como números mais baixos de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Em obesos a microbiota é caracterizada pela relação *Firmicutes/Bacteroidetes* alterada, tendo abundância relativa de *Firmicutes* (SINGH *et al.*, 2017).

A dieta interfere diretamente na colonização desta. No caminho da evolução, a alimentação humana mudou devido à disponibilidade de alimentos e recursos, alterações climáticas e períodos da história. Na sociedade moderna a urbanização alterou drasticamente o estilo de vida e consumo alimentar, com o aumento da exigência por produtividade, houve redução no tempo para se alimentar o que resultou nas dietas “ocidentais”, uma dieta rica em gordura e pobre em fibras, com maior consumo de alimentos ultraprocessados. Esta dieta aumenta a expressão de proteínas pró-inflamatórias, como metaloproteases (MMP-2) e óxido nítrico sintetase (iNOS). Já as dietas Mediterrânea e vegana, que são ricas em alimentos que possuem compostos benéficos, como carboidratos complexos, polifenóis, fibras, ácidos graxos poli-insaturados e outros, exercem efeitos anti-inflamatórios no organismo. Apesar de incontáveis estudos sobre o tema, ainda não existem recomendações claras sobre qual dieta ou alimentos são os melhores, pois não existe uma microbiota padrão, já que esta pode ser considerada como uma impressão digital, única para cada indivíduo, com notável variabilidade intra e interindividual (GIBIINO *et al.*, 2021).

A quantidade de proteínas na dieta é outro fator importante para a saúde do indivíduo, quando essa quantidade excede as necessidades, a homeostase da microbiota pode ser comprometida, resultando em distúrbios intestinais. A proteína é metabolizada por proteases e

peptidases presentes no intestino delgado, e os aminoácidos quebrados podem ser usados para a síntese de proteínas por bactérias intestinais. A proteína não digerida e os aminoácidos são fermentados em metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta, sulfureto de hidrogênio e amoníaco, que podem exercer efeitos benéficos ou deletérios dependendo do potencial tóxico e concentração no lúmen (ZHAO *et al.*, 2018).

Soares *et al.* (2020) em sua pesquisa de caráter descritivo, em que buscavam testar os conhecimentos dos praticantes de musculação a respeito de nutrição esportiva, concluíram que estes tinham pouco conhecimento sobre o assunto. Principalmente em relação ao consumo de macronutrientes, como carboidratos e proteínas, os entrevistados em sua maioria afirmavam que praticantes de exercícios físicos necessitavam de 3 vezes mais proteínas que pessoas sedentárias e que carboidratos e gorduras não eram realmente necessários para esses.

Alguns praticantes de esportes e exercícios físicos na tentativa de melhorar sua performance e/ou composição corporal, praticam exercícios físicos de modo extenuante e por longos períodos. Tal prática pode levar a distúrbios na barreira da parede intestinal. A hipótese principal seria uma alteração do fluxo sanguíneo que é desviado das vísceras ao músculo esquelético e ao coração, quanto maior a intensidade e tempo do exercício, maior essa alteração, que resulta em insuficiência mesentérica de sangue, oxigênio, nutrientes e remoção insuficiente de metabólitos, levando ao distúrbio metabólico na barreira. Além disso outros distúrbios induzidos pelo exercício como desidratação, alteração da osmolalidade e motilidade intestinal podem contribuir para a redução da integridade dessa barreira, aumentando a permeabilidade intestinal (LAMPRECHT; FRAUWALLNER, 2012).

Lahiri *et al.* (2019) em seu experimento observaram em camundongos sem microbiota, sua importância na hipertrofia muscular. Esses camundongos apresentaram menor massa muscular e sinais de atrofia, além da redução da força muscular. Diante do exposto e da inexistência de consenso em relação ao papel da microbiota na hipertrofia, este trabalho visa, através de uma revisão integrativa, elucidar os possíveis mecanismos pelos quais a microbiota contribui para o aumento da massa muscular.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se a microbiota intestinal contribui para a hipertrofia muscular esquelética.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Compreender os mecanismos pelos quais a microbiota pode contribuir para hipertrofia.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O método de pesquisa adotado neste estudo foi a revisão integrativa da literatura. Foram seguidas as seguintes etapas: identificação do problema e elaboração da pergunta norteadora; estabelecimento das palavras-chave; organização da estratégia de busca a ser inserida nas bases de dados e definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos encontrados; seleção dos artigos; leitura e extração das informações de acordo com o objetivo da pesquisa; por fim foi realizada a interpretação dos resultados.

A pergunta norteadora dessa pesquisa foi “A microbiota intestinal tem papel na hipertrofia muscular esquelética?”.

A busca foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *Scholar Google* utilizando as palavras-chave combinadas da seguinte maneira: *PubMed* - (*Skeletal Muscle*[Title] AND *Microbiota*[Title]) e (*Hypertrophy*[Title] AND *Microbiota*[Title]); *Scholar Google* - *allintitle: Skeletal Muscle AND Microbiota* e *allintitle: Hypertrophy AND Microbiota*. Após leitura de títulos e resumos, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos com temática referente a hipertrofia muscular esquelética e microbiota intestinal, sem restrição de idioma e data. Além disso foram incluídas pesquisas realizadas em humanos ou animais, publicações com resumos ou artigos completos publicados nas bases de dados *Pubmed* e *Scholar Google*.

Foram excluídos artigos que abordassem outras musculaturas que não a esquelética, artigos em que os indivíduos apresentassem enfermidades e artigos que tivessem intervenções medicamentosas, alimentares ou com suplementos alimentares.

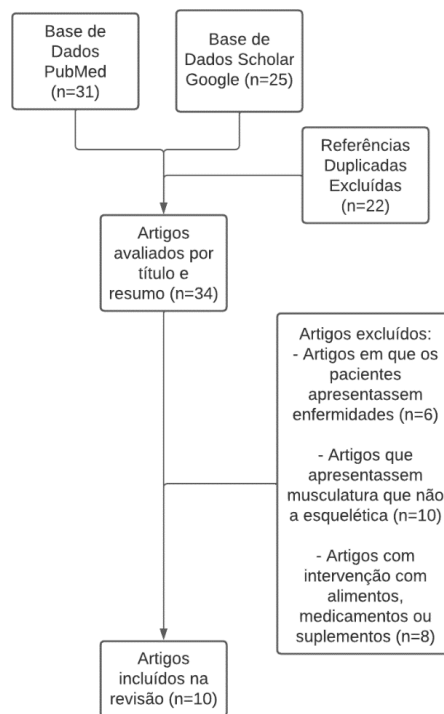
Para seleção das publicações foi realizada a leitura de cada título e resumo com objetivo de verificar se tais artigos contemplavam a pergunta norteadora e atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Após a seleção foi realizada a leitura completa para composição desse trabalho.

4 RESULTADOS

A pesquisa feita nas bases de dados *Pubmed* e *Scholar Google* apresentou como resultado total o número de 56 artigos.

Na base de dados *Pubmed* foram rastreados 31 artigos e na base de dados *Scholar Google* 25 artigos. Foram então excluídas as referências duplicadas, um total de 22 referências. Após a exclusão dessas, os artigos foram avaliados por título e resumo, um total de 34 artigos. Foram então aplicados três critérios de exclusão, artigos nos quais os pacientes apresentaram algum tipo de enfermidade, artigos que abordaram outras musculaturas que não a esquelética e artigos cuja metodologia contemplou a intervenção com alimentos, medicamentos ou suplementos alimentares. Com a utilização dos critérios, foram excluídos 24 artigos, restando 10 para serem incluídos.

Figura 1. Fluxograma de processo de seleção de artigos



Fonte: Elaborado pelo autor

5 DISCUSSÃO

Em virtude do aumento da busca pela hipertrofia muscular esquelética, inúmeras pesquisas têm investigado estratégias para contribuir para tal desfecho. Recentemente a microbiota intestinal tem sido alvo de muitos estudos. Neste contexto, esse trabalho teve como objetivo verificar se a microbiota intestinal contribui para a hipertrofia muscular esquelética.

5.1 COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Wu *et al.* (2021) e Yan *et al.* (2016) obtiveram resultados semelhantes em seus experimentos, ambos com porcos, porém de raças diferentes, duas raças com maior gordura corporal e duas com menor. Neste experimento, a microbiota dos porcos foi transferida para camundongos, assim foi observado que os camundongos, que recebiam a microbiota dos porcos com maior quantidade de gordura corporal, começavam a expressar uma maior quantidade de *Firmicutes* em relação aos *Bacteroidetes*, alteração associada à obesidade. Com a maior expressão de gordura corporal e lipogênese aumentada, os camundongos passaram a expressar maior quantidade de fibras do tipo I e menor de fibras do tipo II, o que dificulta a hipertrofia muscular esquelética. Considerando a similaridade entre a fisiologia dos porcos e dos seres humanos, os autores sugerem que indivíduos obesos possuem um microbioma que favorece a deposição de gordura no músculo esquelético, inibindo seu crescimento.

Sugimura *et al.* (2022) em seu experimento com 848 participantes de etnia japonesa, 19 a 70 anos de idade, observaram que os indivíduos com maior quantidade de massa muscular possuíam um aumento na relação de bactérias na microbiota intestinal, *Blautia* e *Bifidobacterium* em homens e *Eisenbergiella* em mulheres, sugerindo que estes poderiam auxiliar na hipertrofia muscular. Essa hipótese foi embasada por trabalhos presentes na literatura que associam o papel das bactérias, anteriormente citadas, às alterações na composição corporal. A *Blautia* é um produtor comum de ácido acético, que desempenha um papel de ativação da proteína GPR43, o que hipoteticamente estimularia algumas vias relacionadas à hipertrofia muscular. Os níveis de *Bifidobacterium* diminuem com o passar dos anos, o que pode aumentar as endotoxinas circulantes que induzem a atrofia muscular. Em ratos transplantados com *Bifidobacterium longum* BL986, houve aumento de massa e força muscular, sugerindo que estes podem regular a massa muscular. Jang *et al.* (2019) observaram na microbiota de *bodybuilders*, indivíduos que costumam possuir maior massa muscular, um grande aumento de *Eisenbergiella* quando comparados com corredores ou homens sedentários, porém saudáveis, o que sugere a possível influência desta na musculatura esquelética (KIMURA *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2021; MARUTA; YAMASHITA, 2020; NI *et al.*, 2019).

A influência da microbiota intestinal sobre o ganho de massa muscular foi colocada em questionamento em um estudo realizados por Chen *et al.* (2021). Os autores que estudaram 412 crianças chinesas sugerem que a maioria das associações relevantes da microbiota com a massa e força muscular são irrelevantes. Indo além, os autores também apontam que apenas os gêneros *Faecalitalea* e o *Pyramidobacter* são associados à massa

muscular esquelética. Porém, a idade das crianças e o método escolhido para avaliar a massa muscular são possíveis limitações do estudo. Além disso, o método escolhido avaliava não só a musculatura esquelética, mas também a musculatura lisa.

Devido ao fato de a microbiota ser composta por trilhões de microrganismos diferentes e ser considerada uma impressão digital de cada ser, ainda faltam muitos estudos para concluir se existe uma composição ideal de bactérias que favoreça a hipertrofia muscular.

5.2 ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA (SCFAS – *SHORT CHAIN FATTY ACIDS*)

Gizard, Fernandez e Vadder (2020) mostram que alguns subprodutos da microbiota intestinal, como os SCFAs podem melhorar o gasto energético, a síntese proteica e o desempenho físico pela regulação da permeabilidade da barreira intestinal, interórgãos e/ou diretamente no músculo esquelético. Esses ácidos graxos de cadeia curta, apresentam impactos no músculo como, diminuição da resistência à insulina e consequente aumento da sensibilidade à mesma, diminuição da inflamação e da atrofia muscular, além do aumento da força muscular e de desempenho nos exercícios.

Na revisão de literatura elaborado por Han *et al.* (2022), na qual buscavam formas para melhorar a qualidade da carne dos leitões, foi observado que leitões sem microbiota quando comparados a leitões com microbiota, possuíam menor peso corporal e menor massa muscular. Estes leitões sem microbiota apresentavam menor quantidade de SCFAs circulantes, o que resultava em menor quantidade de fibras de contração lenta e pior qualidade da carne. A suplementação de butirato promoveu um aumento da formação das fibras de contração lenta e da biogênese mitocondrial, melhorando a qualidade da carne.

Corroborando com os achados Lahiri *et al.* (2019) em seu experimento com ratos, observaram que aqueles alimentados com SCFAs obtiveram aumento de massa muscular do gastrocnêmio e aumento de força.

5.3 SISTEMA IMUNOLÓGICO

A inflamação crônica é um dos principais mecanismos pelos quais ocorrem a perda de massa e função muscular, uma microbiota, considerada saudável, promove a homeostase metabólica e imune pelo fortalecimento da barreira intestinal. Quando existe uma disbiose, comprometendo a barreira intestinal, pode ocorrer a passagem de substâncias perigosas como

o Lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação, o que leva a inflamação e distúrbios metabólicos (LI; JIN; FAN, 2022).

Grosicki, Fielding e Lustgarten (2017) mostram que o avançar da idade é acompanhado pela disbiose. Indivíduos mais velhos possuem maior quantidade de LPS circulantes e uma maior expressão de TLR4 no músculo esquelético, receptor para o LPS. O LPS tem como modelo extremo a sepse, quadro clínico com risco de morte que apresenta perda excessiva de massa muscular, esta ocorre devido ao aumento na degradação proteolítica e diminuição da síntese proteica. Isso sugere que o aumento dessa endotoxina pode afetar o equilíbrio proteico e assim resultar na diminuição da massa muscular.

5.4 SISTEMA ENDÓCRINO

O sistema endócrino tem seu papel com a insulina, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1 – *Insulin-like growth factor* – 1) e o hormônio do crescimento (GH) influenciando no desenvolvimento muscular. A insulina atua na captação de glicose pelo músculo, o que aumenta o sinal anabólico. De maneira mecanicista, o IGF-1 regula o crescimento muscular pela via da fosfatidilinositol 3-quinases/ proteína quinase B (PI3K/Akt), essa via é considerada uma rede que regula o crescimento do músculo esquelético (LI; JIN; FAN, 2022).

Camundongos sem microbiota quando comparados a camundongos com microbiota livre de patógenos, apresentavam atrofia do músculo esquelético, diminuição da expressão de IGF-1, redução da transcrição de genes associados ao crescimento muscular e disfunção mitocondrial, que no músculo esquelético leva a perda de função muscular (LAHIRI *et al.*, 2019).

Estudos mostram que a via da *mammalian-target of rapamycin* (mTOR) regula a síntese proteica muscular e que sua inibição resulta na diminuição da função e perda muscular. A resistência à insulina e processos inflamatórios reduzem a sinalização da mTOR e a sua ação pela redução dos níveis de IGF-1 (LI; JIN; FAN, 2022).

Como visto anteriormente, o IGF-1 é um potente ativador da via PI3K/Akt, via que comanda o crescimento do músculo esquelético, tendo como meio primário para este a sinalização da mTOR, sugerindo uma forte ligação da microbiota com a hipertrofia.

5.5 RECEPTORES ATIVADOS POR PROLIFERADORES DE PEROXISSOMA (*PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS – PPARs*)

Manickam, Duszka e Wahli (2020) mostraram em sua revisão que os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors – PPARs*) desempenham papéis importantes na manutenção muscular. Os PPARs são membros das famílias de receptores nucleares de fatores de transcrição que são ativados por ácidos graxos e seus derivados.

Existem três tipos de PPARs, PPAR α , PPAR- β/δ , e PPAR- γ , este último possui duas isoformas PPAR- γ 1 e 2. O mais importante na função muscular é o PPAR- β/δ que desempenha papel no metabolismo de glicose e lipídios, na resposta inflamatória, gasto energético e diferenciação no tipo de fibra muscular, além de ser a forma predominante no tecido muscular. Em camundongos deficientes do PPAR- β/δ observou-se um número reduzido de células satélites e diminuição da capacidade regenerativa, resultando em diminuição da massa muscular (MANICKAM; DUSZKA; WAHLI, 2020).

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, o papel da microbiota na regulação do músculo esquelético fica evidente. Esta interage com o músculo esquelético por diferentes caminhos envolvendo o sistema imunológico, sistema endócrino, PPARs, SCFAs, metabolismo energético, síntese proteica, função mitocondrial, predominância de espécies de bactérias e outros ainda não totalmente esclarecidos.

Estudos sobre a microbiota intestinal são relativamente novos e atualmente estão sob os holofotes da ciência. Entretanto, as metodologias aplicadas nessas pesquisas ainda são heterogêneas, visto que a microbiota é composta por trilhões de microrganismos e cada ser vivo possui uma composição única. Isto ocorre devido à grande influência que o estilo de vida, hábitos alimentares, consumo de medicamentos, tipo de parto e até mesmo o meio ambiente exerce sobre a proliferação microbiana.

Conclui-se que, mais estudos envolvendo amostras maiores e indivíduos saudáveis ajudarão a compreender melhor a relação entre o músculo esquelético e a microbiota intestinal.

REFERÊNCIAS

ALLEN, Jacob M. *et al.* Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, Urbana, v. 50, n. 4, p. 747-757, abr. 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2018/04000/Exercise_Alters_Gut_Microbiota_Composition_and.14.aspx. Acesso em: 04 abr. 2022.

BROWN, Eric M; SADARANGANI, Manish; FINLAY, B Brett. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. **Nature Immunology**, Vancouver, v. 14, n. 7, p. 660-667, 18 jun. 2013. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1038/ni.2611>. Acesso em: 18 abr. 2022.

CHEN, Fengyan *et al.* Association of the gut microbiota and fecal short-chain fatty acids with skeletal muscle mass and strength in children. **The FASEB Journal**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 1-15, 23 dez. 2021. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.202002697RRR>. Acesso em: 03 out. 2022.

COMINETTI, Cristiane; COZZOLINO, Silvia Maria Franciscato (org.). **Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição**: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2. ed. Barueri: Manole, 2020. 1378 p.

DAMAS, Felipe *et al.* A Review of Resistance Training-Induced Changes in Skeletal Muscle Protein Synthesis and Their Contribution to Hypertrophy. **Sports Medicine**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 801-807, 6 mar. 2015. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1007/s40279-015-0320-0>. Acesso em: 20 out. 2021.

GIBIINO, Giulia *et al.* Dietary Habits and Gut Microbiota in Healthy Adults: focusing on the right diet. a systematic review. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 13, p. 6728, 23 jun. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8269086/pdf/ijms-22-06728.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2022.

GIZARD, Florence; FERNANDEZ, Anne; VADDER, Filipe de. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. **Nutrition And Metabolic Insights**, Montpellier, v. 13, p. 1-15, jan. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745561/pdf/10.1177_1178638820980490.pdf. Acesso em: 03 out. 2022.

GROSICKI, Gregory J.; FIELDING, Roger A.; LUSTGARTEN, Michael S.. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: biological basis for a gut-muscle axis. **Calcified Tissue International**, [S.L.], v. 102, n. 4, p. 433-442, 20 out. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5858871/pdf/nihms949053.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2022.

HAN, Qi *et al.* The Role of Gut Microbiota in the Skeletal Muscle Development and Fat Deposition in Pigs. **Antibiotics**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 1-19, 11 jun. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9220283/pdf/antibiotics-11-00793.pdf>. Acesso em: 30 set. 2022.

JANG, Lae-Guen *et al.* The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. **Journal Of The International Society Of Sports Nutrition**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-10, 15 jan. 2019. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1186/s12970-019-0290-y>. Acesso em: 18 out. 2022.

JOANISSE, Sophie *et al.* Recent advances in understanding resistance exercise training-induced skeletal muscle hypertrophy in humans. **F1000Research**, Hamilton, v. 9, p. 141, 24 fev. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7043134/pdf/f1000research-9-23791.pdf>. Acesso em: 25 out. 2021.

KIMURA, Ikuo *et al.* The SCFA Receptor GPR43 and Energy Metabolism. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 5, p. 1-3, 5 jun. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046487/pdf/fendo-05-00085.pdf>. Acesso em: 18 out. 2022.

LAHIRI, Shawon *et al.* The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. **Science Translational Medicine**, Stockholm, v. 11, n. 502, p. 1-31, 24 jul. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501733/pdf/nihms-1626350.pdf>. Acesso em: 09 abr. 2022.

LAMPRECHT, Manfred; FRAUWALLNER, Anita. Exercise, Intestinal Barrier Dysfunction and Probiotic Supplementation. **Acute Topics In Sport Nutrition**, Graz, p. 47-56, 2012. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1159/000342169>. Acesso em: 08 abr. 2022.

LI, Guangyao; JIN, Binghui; FAN, Zhe. Mechanisms Involved in Gut Microbiota Regulation of Skeletal Muscle. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2022, p. 1-15, 18 maio 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9132697/pdf/OMCL2022-2151191.pdf>. Acesso em: 07 set. 2022.

LIU, Xuemei *et al.* Blautia—a new functional genus with potential probiotic properties? **Gut Microbes**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-21, 1 jan. 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872077/pdf/KGMI_13_1875796.pdf. Acesso em: 18 out. 2022.

MANICKAM, Ravikumar; DUSZKA, Kalina; WAHLI, Walter. PPARs and Microbiota in Skeletal Muscle Health and Wasting. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 21, p. 1-22, 29 out. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7662636/pdf/ijms-21-08056.pdf>. Acesso em: 19 jul. 2022.

MARUTA, Hitomi; YAMASHITA, Hiromi. Acetic acid stimulates G-protein-coupled receptor GPR43 and induces intracellular calcium influx in L6 myotube cells. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 9, p. 1-19, 30 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526932/pdf/pone.0239428.pdf>. Acesso em: 18 out. 2022.

MUKUND, Kavitha; SUBRAMANIAM, Shankar. Skeletal muscle: a review of molecular structure and function, in health and disease. **Wires Systems Biology And Medicine**, San

Diego, v. 12, n. 1, p. 1-46, 13 ago. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6916202/pdf/WSBM-12-na.pdf>. Acesso em: 27 out. 2021.

MURUGAN, Avaniyapuram Kannan. MTOR: role in cancer, metastasis and drug resistance. **Seminars In Cancer Biology**, Riyadh, v. 59, p. 92-111, dez. 2019. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.semcan.2019.07.003>. Acesso em: 27 out. 2021.

NI, Yinhua *et al.* Lactobacillus and Bifidobacterium Improves Physiological Function and Cognitive Ability in Aged Mice by the Regulation of Gut Microbiota. **Molecular Nutrition & Food Research**, [S.L.], v. 63, n. 22, p. 1-14, 25 set. 2019. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1002/mnfr.201900603>. Acesso em: 18 out. 2022.

PETERSEN, Charisse; ROUND, June L.. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. **Cellular Microbiology**, Salt Lake City, v. 16, n. 7, p. 1024-1033, 2 jun. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143175/pdf/cmi0016-1024.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2022.

SCHIAFFINO, Stefano *et al.* Molecular Mechanisms of Skeletal Muscle Hypertrophy. **Journal Of Neuromuscular Diseases**, Padova, v. 8, n. 2, p. 169-183, 2 mar. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8075408/pdf/jnd-8-jnd200568.pdf>. Acesso em: 25 out. 2021.

SCHOENFELD, Brad J. The Mechanisms of Muscle Hypertrophy and Their Application to Resistance Training. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, New York, v. 24, n. 10, p. 2857-2872, out. 2010. Disponível em: https://journals.lww.com/nsca-jscr/Fulltext/2010/10000/The_Mechanisms_of_Muscle_Hypertrophy_and_Their.40.aspx. Acesso em: 20 out. 2021.

SCHOENFELD, Brad J.. Potential Mechanisms for a Role of Metabolic Stress in Hypertrophic Adaptations to Resistance Training. **Sports Medicine**, Bronx, v. 43, n. 3, p. 179-194, 22 jan. 2013. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1007/s40279-013-0017-1>. Acesso em: 13 abr. 2022.

SINGH, Rasnik K. *et al.* Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal Of Translational Medicine**, San Francisco, v. 15, n. 1, p. 1-17, 8 abr. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385025/pdf/12967_2017_Article_1175.pdf. Acesso em: 08 abr. 2022.

SOARES, Wellington Danilo *et al.* CONHECIMENTO EM NUTRIÇÃO ESPORTIVA ENTRE OS PRATICANTES DE MUSCULAÇÃO. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 14, n. 91, p. 1383-1390, 2020. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/1583/1074>. Acesso em: 09 abr. 2022.

SUGIMURA, Yoshikuni *et al.* Association between Gut Microbiota and Body Composition in Japanese General Population: a focus on gut microbiota and skeletal muscle. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 19, n. 12, p. 1-12, 17 jun. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9224415/pdf/ijerph-19-07464.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2022.

WU, Choufei *et al.* Gut Microbiota Influence Lipid Metabolism of Skeletal Muscle in Pigs. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 8, p. 1-10, 13 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8076524/pdf/fnut-08-675445.pdf>. Acesso em: 08 set. 2022.

YAN, Honglin *et al.* Gut microbiota can transfer fiber characteristics and lipid metabolic profiles of skeletal muscle from pigs to germ-free mice. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-12, 22 ago. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992887/pdf/srep31786.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2022.

YAN, Jing; CHARLES, Julia F.. Gut Microbiota and IGF-1. **Calcified Tissue International**, Boston, v. 102, n. 4, p. 406-414, 23 jan. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132071/pdf/nihms-986177.pdf>. Acesso em: 19 out. 2021.

ZEPPA, Sabrina Donati *et al.* Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. **Nutrients**, Urbino, v. 12, n. 1, p. 17, 20 dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019274/pdf/nutrients-12-00017.pdf>. Acesso em: 18 out. 2021.

ZHAO, Jianfei *et al.* Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. **Current Protein & Peptide Science**, Beijing, v. 20, n. 2, p. 145-154, 28 nov. 2018. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.2174/1389203719666180514145437>. Acesso em: 08 abr. 2022.