

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA (ESEFID)

**EFEITO DE DIFERENTES TIPOS DE TREINAMENTO FÍSICO NA MICROBIOTA  
INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

GABRIEL MAYER TOSSI

PORTO ALEGRE

2021

**GABRIEL MAYER TOSSI**

**EFEITO DE DIFERENTES TIPOS DE TREINAMENTO FÍSICO NA MICROBIOTA  
INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como pré-requisito para obtenção do grau no curso de Licenciatura em Educação Física pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador(a): Profa. Dra. Caroline Pietta Dias

**PORTO ALEGRE**

**2021**

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	4
<b>ABSTRACT</b>	5
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	6
<b>2 Problema</b>	8
<b>3 Objetivo</b>	9
<b>4 Justificativa</b>	9
<b>5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	9
<b>5.1 Microbiota intestinal</b>	9
<b>5.2 Microbiota intestinal e exercício aeróbico</b>	11
<b>5.3 Microbiota intestinal e treinamento de força</b>	12
<b>6 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	12
<b>6.1 Desenho do estudo</b>	12
<b>6.2 Critérios de elegibilidade</b>	12
<b>6.3 Estratégias de busca</b>	13
<b>6.4 Seleção de estudos</b>	13
<b>6.5 Avaliação do risco de viés</b>	15
<b>6.6 Extração e apresentação de dados</b>	15
<b>7 RESULTADOS</b>	15
<b>7.1 Resultado de busca e processo de inclusão/exclusão</b>	15
<b>7.2 Qualidade dos estudos</b>	16
<b>7.3 Característica dos sujeitos</b>	17
<b>7.4 Avaliação da microbiota intestinal</b>	17
<b>7.5 Característica dos protocolos de treinamento</b>	19
<b>8 DISCUSSÃO</b>	24
<b>8.1 Treinamento aeróbico e microbiota intestinal</b>	24
<b>8.2 Treinamento concorrente e microbiota intestinal</b>	28
<b>8.3 Um paralelo entre microbiota e saúde mental e cognitiva em escolares</b>	31
<b>9 CONCLUSÃO</b>	32
<b>10 REFERÊNCIAS</b>	34

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A microbiota intestinal é caracterizada como o conjunto de agentes hospedeiros que realiza uma relação simbiótica com o organismo humano. O exercício físico através de diferentes protocolos de treinamento tem se mostrado um poderoso modulador da microbiota e está relacionado com diversos parâmetros de saúde. **OBJETIVO:** revisar sistematicamente a literatura a fim de analisar o efeito do treinamento aeróbico e de força na microbiota intestinal. **MÉTODOS:** o estudo consiste numa revisão sistemática com um total de 2020 estudos encontrados nas bases de dados e nenhum foi encontrado a partir da literatura cinza. A base de dados PubMed retornou 1892 estudos, Scielo 63 estudos, Google Acadêmico 65 estudos e LILACS nenhum estudo. Um total de cinco estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para análise qualitativa. **RESULTADOS:** um total de 188 indivíduos foram incluídos na amostra, com idades variando entre 27 e 69 anos. A população apresentou grande heterogeneidade quanto aos perfis de saúde analisados. O exercício foi capaz de alterar a composição em filo, gênero e espécie das bactérias intestinais, modulando, principalmente, a proporção *firmicutes/bacteroidetes* na qual os ácidos graxos de cadeia curta foram os grandes responsáveis por alterar os perfis de saúde, como pressão arterial, metabolismo dos carboidratos, inflamação e estado redox. **CONCLUSÃO:** conclui-se que a microbiota intestinal é a reguladora chave do metabolismo humano e o exercício é capaz de alterar a sua composição e diversidade, promovendo a melhora de diversos parâmetros de saúde.

**Palavras-chave:** microbioma; treinamento aeróbico; treinamento de força.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The intestinal microbiota is characterized as a set of host agents that perform a symbiotic relationship with the human organism. Physical exercise through different training protocols has been shown to be a powerful microbiota modulator and is related to several health parameters. **AIM:** to systematically review the literature in order to analyze the effect of aerobic and strength training on the intestinal microbiota. **METHODS:** The study consists of a systematic review with a total of 2020 studies found in the databases and none were found from the gray literature. The PubMed database returned 1892 studies, 63 Scielo studies, Academic Google 65 studies and LILACS no studies. A total of five studies met the eligibility criteria and were selected for qualitative analysis. **RESULTS:** A total of 188 individuals were included in the sample, aged between 27 and 69 years. The population showed great heterogeneity regarding the health profiles analyzed. The exercise was able to change the phylum, genus and species composition of intestinal bacteria, mainly modulating the *firmicutes/bacteroidetes* ratio in which short-chain fatty acids were largely responsible for changing health profiles, such as blood pressure, carbohydrate metabolism, inflammation and redox state. **CONCLUSION:** it is concluded that the intestinal microbiota is the key regulator of human metabolism and exercise is able to change its composition and diversity, promoting the improvement of several health parameters.

**Keywords:** microbiome; aerobic training; strength training.

# 1 INTRODUÇÃO

O termo microbiota refere-se a todos os microrganismos presentes em vários ecossistemas do corpo humano. Assim, diversas comunidades de microrganismos estão localizadas em todo o corpo, incluindo o intestino, os pulmões, os tratos genitais e urinários e a pele (Cani et al., 2018). A microbiota intestinal é composta por vários tipos de micróbios: bactérias, arqueias, vírus, fungos e leveduras (Cani et al., 2018). Os humanos têm evoluído constantemente na presença desses microrganismos, estabelecendo relações simbióticas (Barr., 2017), visto que o microbioma tem funções estruturais, protetoras, metabólicas e endócrinas essenciais que incluem digestão de alimentos, deslocamento de patógenos e síntese de nutrientes (Trompette et al., 2014). A maioria dos microrganismos que habitam os humanos reside no intestino e é influenciada pelo modo de nascimento, alimentação infantil, estilo de vida, medicamentos e genética do hospedeiro (Lynch et al., 2016).

A microbiota intestinal é tipicamente dominada por bactérias e especificamente por membros das divisões *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (Turnbaugh et al., 2006). Embora haja uma grande variação das taxas presentes no intestino e variabilidade interindividual na composição microbiana, foi sugerido que a microbiota da maioria dos indivíduos pode ser categorizada em uma das três variantes ou "enterótipos" com base nos gêneros dominantes (*Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus*) (Arumugam et al., 2011). As funções centrais da microbiota intestinal saudável inclui genes que codificam a degradação de glicosaminoglicanos, a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) por meio da fermentação de polissacarídeos complexos e síntese de lipopolissacarídeos específicos e a biossíntese de alguns aminoácidos essenciais e vitaminas (Qin et al., 2010). Grandes mudanças na proporção entre esses filos ou a expansão de novos grupos de bactérias levam a um desequilíbrio que promove a doença, que é frequentemente conhecida como disbiose. A redução da diversidade microbiana e crescimento de Proteobacteria são características cardinais da disbiose (Lupp et al., 2007). Um número crescente de doenças está associado à disbiose intestinal, que em alguns casos contribui para o desenvolvimento ou gravidade da doença (Wlodarska et al., 2015).

De acordo com estudos recentes em ratos e humanos, outro fator importante que modula a composição microbiana intestinal e diversidade, tanto no curto (Zhao et al., 2018) quanto no longo prazo é o exercício (Monda et al., 2017). Atualmente, os mecanismos pelos quais o exercício causa mudanças na microbiota não são totalmente compreendidas, mas provavelmente existem vários fatores e vias envolvidas (Cerdá et al., 2016). Desde 2008, muitos resultados foram publicados sobre o impacto do exercício na diversidade do

microbioma intestinal (Hoffman-Goetz., 2003; Dokladny et al., 2016; Zuhl et al., 2015). Os efeitos dos exercícios sobre a saúde do trato intestinal (TGI), embora não sejam totalmente explicados, surgiram como um dos principais interesses na pesquisa do câncer e de doenças metabólicas (Sohail et al., 2019). Observa-se que terapias de exercícios projetadas especificamente mitigam doenças inflamatórias do TGI modulando preferencialmente a diversidade do microbioma e o perfil metabólico (Choi, et al., 2013). É sugerido que o exercício aumenta a motilidade intestinal, o que pode aumentar a eliminação de micróbios fracamente ligados no epitélio do TGI. Este efeito promove o crescimento de outros comensais que participam do desenvolvimento da imunidade da mucosa saudável e fornecem benefícios no tecido intestinal (Mach et al., 2017). Também tem sido observado que o exercício físico tem efeitos positivos na biodiversidade do microbioma do TGI. (Clarke et al., 2014).

Os exercícios aeróbicos podem ser definidos como exercícios cardiovasculares - como corrida, esqui cross-country, ciclismo, ou natação - realizados por um longo período de tempo (Joyner et al., 2008). As demandas fisiológicas e bioquímicas dos exercícios de resistência eliciam respostas tanto baseadas nos músculos quanto nas sistêmicas. As principais adaptações ao exercício aeróbico incluem uma melhora das funções mecânicas, metabólicas, neuromusculares e contráteis no músculo, um reequilíbrio de eletrólitos, uma diminuição no armazenamento de glicogênio e um aumento na biogênese mitocondrial no tecido muscular (Mach et al., 2017). Da mesma forma, a microbiota intestinal fermenta polissacarídeos dietéticos complexos em SCFAs, que podem ser usados como fontes de energia nas células hepáticas e musculares e melhorar o desempenho de resistência ao manter a glicemia ao longo do tempo. Além disso, os SCFAs resultantes parecem regular os neutrófilos na função e migração, reduzir a permeabilidade da mucosa do cólon, inibir citocinas inflamatórias e controlar o ambiente redox na célula, o que pode ajudar a retardar os sintomas de fadiga em atletas de resistência (Mach et al., 2017).

Por outro lado, o treinamento de força tornou-se uma das formas mais populares de exercício para melhorar a aptidão física e para o condicionamento de atletas (Fleck et al., 2017). Os termos treinamento de força, treinamento com pesos e treinamento resistido são todos utilizados para descrever um tipo de exercício que exige que a musculatura corporal se movimente (ou tente se movimentar) contra uma força oposta, geralmente exercida por algum tipo de equipamento (Fleck et al., 2017). O treinamento de força abrange uma ampla gama de modalidades de treinamento, incluindo exercícios corporais com pesos, uso de tiras elásticas, pliométricos e corrida em ladeiras (Fleck et al., 2017). As evidências revelam uma relação dose-resposta em que o volume e a intensidade estão fortemente associados às adaptações aos

exercícios de força (Steib et al., 2010). Diferentes formas do treinamento de força têm potencial para melhorar a força, massa e produção de força muscular (Häkkinen et al., 1998), a densidade mineral óssea, diminui a massa de gordura abdominal e visceral (Dalsky et al., 1988; Nelson et al., 1994; Westcott et al., 2012). Além disso, exercícios de força cronicamente reduzem a hemoglobina A1c em diabéticos tipo 2 (Bweir et al., 2009), melhoram a capacidade funcional, força e massa muscular (Fragala et al., 2019), reduzem o processo inflamatório, atuando na prevenção e tratamento da obesidade e hipertensão arterial (Fragala et al., 2019). Por essas razões, os exercícios de força são frequentemente considerados tratamento não medicamentoso (Palmer et al., 2017). Em estudo de Castro et al. (2021) foi realizado um protocolo de treinamento de força de 12 semanas em ratos no qual os resultados indicaram melhoras na diversidade e composição da microbiota intestinal comparados ao controle. A quantidade relativa de *Pseudomonas*, *Serratia* e *Comamonas* diminuíram significativamente após 12 semanas de treinamento, indicando que o treinamento de força tem o potencial de aumentar a diversidade da microbiota intestinal e melhorar suas funções biológicas (Castro et al., 2021). Essas mudanças na saúde intestinal com o exercício implicam o músculo esquelético como um regulador potencial da composição da microbiota intestinal e sugerem uma relação bidirecional entre o músculo esquelético e o microbioma intestinal.

Dado o papel fundamental da microbiota intestinal na regulação do metabolismo energético (Sayin et al., 2013), resposta inflamatória e imunológica (Mach et al., 2017), estresse oxidativo (Mach et al., 2017), saúde cardiometabólica (Tang et al., 2017) e regulação de vias celulares (Sayin et al., 2013), torna-se importante verificar os efeitos de diferentes tipos de treinamento sobre a composição e diversidade da microbiota intestinal e assim melhorar a saúde geral.

## **2 PROBLEMA**

Diferentes tipos de treinamento físico, como o aeróbico e o de força são capazes de alterar a microbiota intestinal?

## **3 OBJETIVO**

Revisar sistematicamente a literatura a fim de analisar o efeito do treinamento aeróbico e de força na microbiota intestinal.



## 4 JUSTIFICATIVA

A microbiota intestinal apresenta-se como uma reguladora chave do metabolismo humano, contribuindo com a liberação de citocinas pró ou anti-inflamatórias, produção de SCFAs, melhora da saúde imunológica, neural e cardiovascular. Por esse motivo, diversos estudos analisam o efeito da microbiota intestinal em diversos parâmetros de saúde. Porém, nenhuma revisão sistemática foi elaborada até o momento para analisar o efeito do exercício aeróbico e de força na microbiota intestinal.

## 5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 5.1 Microbiota intestinal

Recentemente percebeu-se que o corpo humano é o lar de muito mais do que células humanas, ou seja, ele abriga pelo menos 100 trilhões de células microbianas (Whitman et al., 1998). Coletivamente, os associados microbianos que residem dentro e sobre o corpo humano constituem a microbiota, e os genes que eles codificam são conhecidos como o microbioma (O'Hara et al., 2006). Esta comunidade complexa contém táxons de toda a árvore da vida, bactérias, eucariontes, vírus e pelo menos um *archaeon*, que interagem uns com os outros e com o hospedeiro, causando um grande impacto na saúde e na fisiologia humana. A microbiota desempenha um papel importante na saúde e na doença em humanos; na verdade, às vezes, é referido como nosso "órgão esquecido" (O'Hara et al., 2006).

Cada microrganismo que compõe a microbiota tem um fundo genético preciso (Methé et al., 2012) e, a esse respeito, o termo "microbioma", denominado pela primeira vez por Joshua Lederberg para "significar a comunidade ecológica de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos que literalmente compartilham o espaço do nosso corpo e têm sido praticamente ignorados como determinantes da saúde e da doença" (Grice, 2012). Além disso, bactérias intestinais comensais, principalmente *Bacteroidetes* (*Bacteroides* e *Prevotella*), *Firmicutes* e *Actinobacteria*, obtêm energia da fermentação e transformação de substratos alimentares não digeridos, principalmente da fermentação de carboidratos. Polissacarídeos não digeríveis são degradados em monossacarídeos e, posteriormente, convertidos em produtos de fermentação bacteriana, especialmente SCFAs e gases (CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>) (Morrison., 2016). Sendo assim, por meio da degradação de polissacarídeos não digeridos, *Bacteroidetes* produzem principalmente acetato e propionato, enquanto *Firmicutes* produz butirato (LeBlanc et

al.,2017). O acetato é absorvido e depois transportado para o nível periférico, onde atua como substrato para a síntese do colesterol, enquanto o propionato, captado pela circulação portal, participa ativamente da gliconeogênese. O butirato, como principal fonte de energia para os colonócitos, demonstra aumentar a sensibilidade à insulina em camundongos e tem uma ação antiinflamatória que foi recentemente investigada como tendo uma potencial ação “antiobesogênica” (Chakraborti., 2015). É importante notar que o butirato e outros SCFAs têm um papel dominante na regulação geral da proliferação de células intestinais e no desenvolvimento da obesidade (Li., 2017). Sendo assim, as suas principais ações biológicas, resultantes da atividade enzimática da microbiota intestinal sobre os carboidratos não digeridos são as seguintes: modulação da glicemia, tipicamente com efeito hipoglicêmico (Pingitore et al., 2017), ação na homeostase da glicose: efeito inibitório na glicólise e estimulação da lipogênese ou gliconeogênese (Schönfeld., 2016), controle inibitório da produção excessiva de colesterol, por meio da ação direta sobre a síntese das enzimas envolvidas em sua produção (Macfarlane et al., 1992), regulação da saciedade por meio de peptídeos, como a leptina, envolvidos em seu controle ( Cooper et al., 2015), diminuição da ingestão aguda de energia sem aumentar a concentração do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou do peptídeo YY (PYY) em humanos e roedores (Everard.,2014), regulação da atividade cinética intestinal, transporte de fluidos e ação mucoprotetora (Willemssen et al., 2003), ação anticancerígena (Cousin et al., 2016) e ação antiinflamatória (Ni et al., 2017).

## **5.2 Microbiota intestinal e exercício aeróbico**

Atualmente, vem crescendo o número de estudos que avaliam o efeito do exercício físico na alteração da microbiota intestinal, principalmente, o efeito do exercício aeróbico. Um estudo de McFadzean (2014), após analisar um total de 1493 amostras fecais humanas concluiu que o exercício leva a um aumento na diversidade  $\alpha$ , que é o número e distribuição de tipos de taxa ou linhagens em 1 amostra dentro de um indivíduo, especialmente, em certos membros do filo *firmicutes*. Um estudo de Karl et al. (2017) em humanos, observou como o exercício intenso (marcha de esqui cross-country de 4 dias) modifica a composição da microbiota intestinal em comparação a controles. Após o treinamento intenso os indivíduos mostraram um nível aumentado de diversidade microbiana, uma abundância aumentada de membros da microbiota comensal que podem se tornar patogênicos em certas circunstâncias e uma abundância diminuída das espécies benéficas dominantes, como membros da *Bacteroidaceae* famílias *Lachnospiraceae* . O exercício também aumentou a abundância relativa de

*Lactobacillus*, enquanto *Streptococcus*, *Aggregatibacter* e *Sutterella* mostraram ser mais abundantes antes do exercício (Karl et al., 2017). Conforme identificado por Marchesi et al. (2016) sabe-se que a microbiota intestinal é essencial para o funcionamento adequado e o desenvolvimento do hospedeiro (por exemplo, metabolismo energético, resposta inflamatória, resistência ao estresse e estresse oxidativo), mas não temos certeza de quais são as espécies-chave e se a microbiota funcionando como um todo é mais importante do que qualquer membro individual da comunidade ecológica para regular a resposta ao exercício (Marchesi et al., 2016). Em uma revisão sistemática recente (Mach et al., 2017), foi demonstrado que durante o exercício aeróbico, imunossupressão transitória e alterações inflamatórias foram observadas, bem como a regulação do metabolismo de lipídios e carboidratos, biogênese mitocondrial, estresse oxidativo e desidratação. Sendo assim, a microbiota intestinal fermenta polissacarídeos dietéticos complexos em SCFAs, que podem ser usados como fontes de energia nas células hepáticas e musculares e melhorar o desempenho de resistência ao manter a glicemia ao longo do tempo. Além disso, os SCFAs resultantes parecem regular a função e migração dos neutrófilos, reduzir a permeabilidade da mucosa do cólon, inibir citocinas inflamatórias e controlar o ambiente redox na célula, o que pode ajudar a retardar os sintomas de fadiga em atletas de resistência (Mach et al., 2017).

### **5.3 Microbiota intestinal e treinamento de força**

Ainda são poucos estudos que utilizaram protocolos de exercícios de força e seu desfecho na microbiota intestinal. Contudo, isso já foi testado em roedores em um estudo de Castro et al (2021). Foram observadas melhorias na diversidade e composição da microbiota intestinal, além de redução significativa de *Pseudomonas*, *Serratia* e *Comamonas* após 12 semanas de treinamento de força. Esses resultados sugerem que o treinamento de força tem o potencial de aumentar a diversidade da microbiota intestinal e melhorar suas funções biológicas (Castro et al., 2021).

Um possível mecanismo seria a relação bidirecional entre o eixo microbiota-músculo esquelético, principalmente, a partir dos produtos secretados do metabolismo. A relação direta entre SCFAs e músculos esqueléticos é mediada pela adenosina monofosfato (AMP) quinase muscular e pela deposição de proteínas no tecido muscular esquelético. Os SCFAs ativam a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) aumentando a razão AMP / ATP ou por meio da via Ffar2-leptina, mas o mecanismo exato não é conhecido (Besten et al., 2013). Bactérias intestinais podem produzir ácidos biliares secundários, com atividade antibacteriana. Foi

demonstrado que a microbiota pode afetar o fígado e os receptores do músculo esquelético, modulando a atividade do receptor farnesóide X (FXR) (Cerdá et al., 2016). Este receptor desempenha um papel importante nas vias metabólicas de energia, lipoproteína e renovação da glicose. A microbiota intestinal, ao aliviar a inibição do FXR, pode contribuir para a manutenção do equilíbrio metabólico e anabolismo dos miócitos. Além disso, os sais biliares podem ser transformados em compostos imunomoduladores e antiinflamatórios no intestino (Kobayashi et al., 2017).

## **6 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6.1 Desenho do estudo**

O presente estudo consistirá em uma revisão sistemática com número de registro nº 232118 na Base de Registros para Revisões (PROSPERO), baseado nos critérios dos *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (Prisma).

### **6.2 Critérios de elegibilidade**

Para serem incluídos na revisão sistemática, os estudos atenderam aos seguintes critérios de seleção: (1) ensaios clínicos randomizados, (2) participantes com idade igual ou superior a 19 anos, (3) estudos que avaliassem a microbiota intestinal, (4) intervenção com protocolo de treinamento aeróbico ou de força em pelo menos um grupo do estudo por um período de no mínimo 8 semanas. Foram excluídos os estudos em que o desfecho primário não fosse o efeito do exercício na microbiota intestinal e/ou que os indivíduos apresentassem alguma comorbidade gastrointestinal.

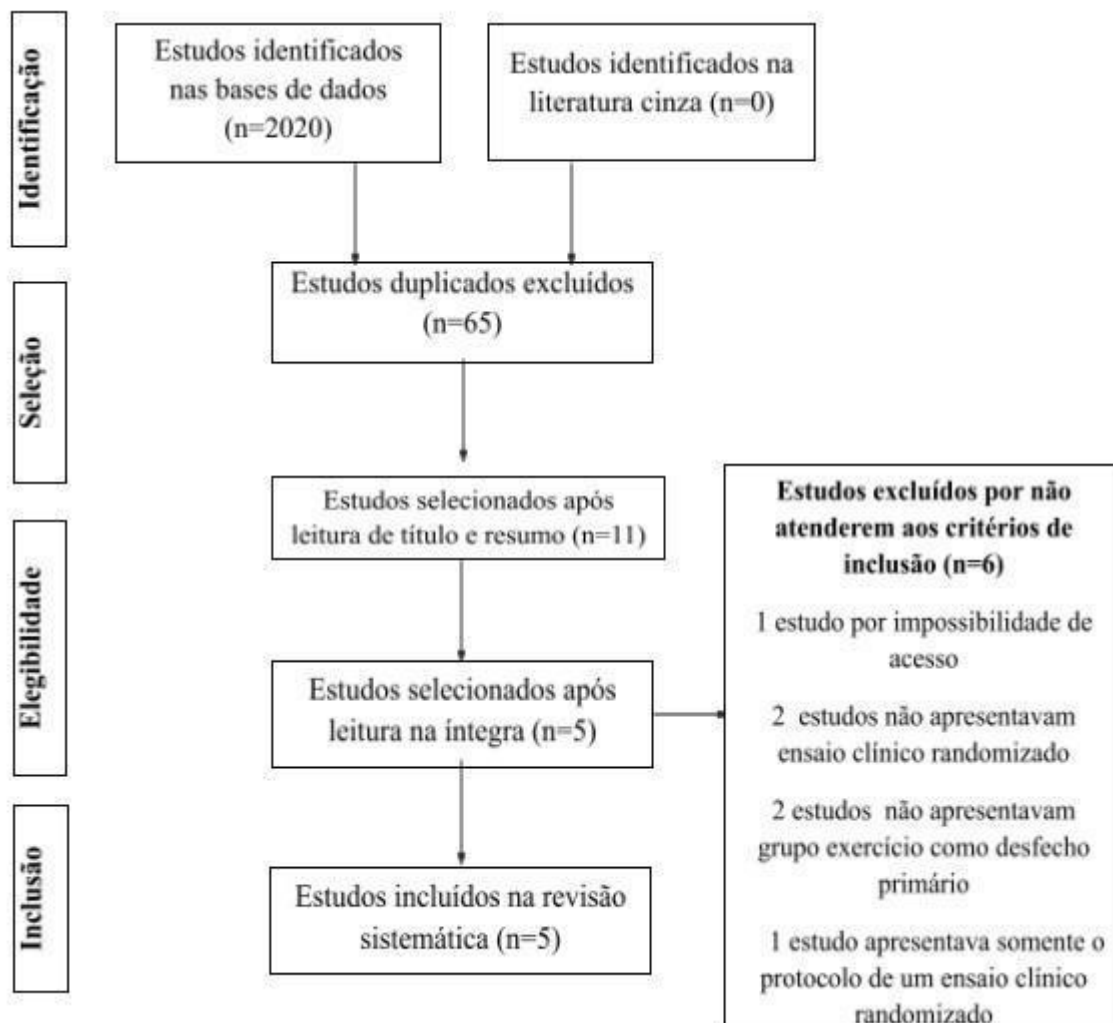
### **6.3 Estratégias de busca**

As bases de dados utilizadas para as buscas foram Pubmed, Scielo, Lilacs e Google acadêmico, além da literatura cinza, incluindo estudos até agosto de 2021. Como estratégia de busca foi adotada a lógica baseada em descritores específicos vinculados a operadores booleanos (AND e OR), com o auxílio de parênteses para delimitar intercalações dentro da mesma lógica. Foram delimitadas as buscas nos seguintes campos: título, descritores e resumo. Dessa forma, os descritores obrigatoriamente deveriam constar em pelos menos um dos três campos de busca, como, por exemplo, a busca efetuada na base de dados PubMed:("microbiome gastrointestinal"[All Fields]) OR ("microbiota gastrointestinal"[All

Fields]) AND ("endurance training"[All Fields]) OR ("endurance exercise"[All Fields])) OR ("aerobic training"[All Fields])) OR ("aerobic exercise"[All Fields])) OR ("resistance training"[All Fields])) OR ("resistance exercise"[All Fields])) OR ("strength training"[All Fields])) OR ("strength exercise"[All Fields])) OR ("force training"[All Fields])) OR ("force exercise"[All Fields])) OR ("power training"[All Fields])) OR ("power exercise"[All Fields]). Mediante a seleção dos potenciais artigos elegíveis para a revisão sistemática nas bases de dados utilizadas, os arquivos foram exportados nos formatos (extensões) \*.txt (MEDLINE), \*.bib (BibiTeX) ou \*.ris (RIS), contendo as seguintes informações: autores, título do artigo, descritores, periódico, ano, tipo de artigo e resumo. Não foram adicionados filtros para limitações, como: idioma do artigo e data limite de publicação.

#### **6.4 Seleção dos estudos**

A seleção dos estudos elegíveis foi composta por quatro fases: a) Identificação: recrutamento dos estudos, b) Seleção: duplicidade e exclusão a partir da leitura dos títulos e resumos, c) Elegibilidade: exclusão a partir da leitura integral dos estudos e d) Inclusão: inclusão dos estudos elegíveis, conforme critérios de inclusão pré-estabelecidos. Cada fase foi realizada separadamente por dois pesquisadores e analisada por um terceiro revisor, seguindo três critérios de inclusão ou exclusão dos artigos: artigos selecionados igualmente pelos dois pesquisadores foram incluídos; artigos não selecionados foram excluídos; artigos incluídos por apenas um pesquisador, serão analisados pelo revisor que, no caso de enquadramento, serão incluídos. Para fins de inclusão de estudos por outros métodos (literatura cinzenta), foi adotado o critério de avaliação/inclusão a partir da leitura das referências (citações) dos estudos incluídos na fase de elegibilidade (leitura integral dos artigos). A seleção dos estudos está apresentada pelo fluxograma PRISMA-P (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA, constando todas as etapas dos estudos incluídos.

## 6.5 Avaliação do risco de viés

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) composta por 11 itens. O estudo recebeu um ponto quando apresentou de maneira satisfatória as informações exigidas. Quanto maior a pontuação, melhor é o escore da avaliação do risco de viés.

## 6.6 Extração e apresentação de dados

A extração de dados foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Discordâncias eventuais foram resolvidas por consenso ou por um terceiro pesquisador. Nesta fase foram extraídas as principais características dos estudos selecionados, como o tamanho da

amostra, design do estudo, protocolo de treinamento, mudanças na composição da microbiota e resultados dos desfechos de interesse. Quando alguma informação não estava disponível, a mesma foi solicitada ao autor correspondente do respectivo estudo. Quando não obtivemos uma resposta, o artigo em questão foi excluído da análise. Os resultados extraídos foram os valores de p, média, desvio-padrão e alfa das alterações na composição e da variabilidade da microbiota intestinal promovidos ou pelo treinamento aeróbico ou pelo treinamento de força.

## **7 RESULTADOS**

### **7.1 Resultado de busca e processo de inclusão/exclusão**

Um total de 2020 estudos foram encontrados nas bases de dados e nenhum foi encontrado a partir da literatura cinza. A base de dados PubMed retornou 1892 estudos, Scielo 63 estudos, Google Acadêmico 65 estudos e LILACS nenhum estudo. Um total de cinco estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para análise qualitativa. A figura 1 apresenta o detalhamento da busca.

### **7.2 Qualidade dos estudos**

A Tabela 1 mostra os escores de cada estudo obtidos na Escala de PEDro referindo-se à avaliação do risco de viés. Nem todos os estudos apresentavam de forma clara os seus critérios de elegibilidade. Somente dois estudos não relataram se a alocação dos sujeitos foi secreta e sobre o cegamento dos avaliadores (Taniguchi et al., 2018; Motiani et al., 2019). Apenas um estudo não relatou se os grupos eram semelhantes no início do estudo (Kern et al., 2020). Somente um estudo não apresentou resultado-chave obtido em mais de 85% dos sujeitos (Motiani et al., 2019). Todos os estudos apresentaram medidas de precisão e de variabilidade. Um estudo atingiu cinco pontos, demonstrando baixa qualidade metodológica (Motiani et al., 2019). Os demais itens avaliados encontravam-se bem esclarecidos nos estudos.

**Tabela 1-** Escala PEDro para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

<b>Estudos</b>	<b>Taniguchi et al., 2018</b>	<b>Motiani et al., 2019</b>	<b>Liu et al., 2020</b>	<b>Zhong et al., 2021</b>	<b>Kern et al., 2020</b>
Critérios de elegibilidade foram especificados	√	√	√	√	√
Sujeitos foram aleatoriamente distribuídos	√	√	√	√	√
Alocação dos sujeitos foi secreta			√	√	√
Grupos semelhantes no início do estudo	√	√	√	√	
Cegamento dos sujeitos					
Cegamento dos avaliadores			√	√	√
Pelo menos um resultado-chave foi obtido em mais de 85% dos sujeitos	√		√	√	√
Tratamento ou controle conforme a alocação ou intenção de tratamento	√		√	√	√
Comparações estatísticas intergrupos foram descritas para pelo menos um resultado-chave	√	√	√	√	√
Apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade	√	√	√	√	√
Cegamento do terapeuta					
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>8</b>

### 7.3 Características dos sujeitos

O total de indivíduos incluídos na presente revisão foi de 188, sendo que 61% eram do sexo masculino. As idades incluídas variaram entre 27 e 69 anos. Alguns grupos apresentaram diferentes comorbidades, como diabetes mellitus (Liu et al., 2020), sobrepeso, obesidade e inflamação (Kern T., 2020) e também haviam grupos de idosos (Taniguchi et al., 2018) e idosas (Zhong F., et al., 2021) fisicamente inativas.

### 7.4 Avaliação da microbiota intestinal

Todos os indivíduos fizeram avaliação do seu microbioma por meio do índice de diversidade de Shannon e mudanças na sua composição. No estudo de Taniguchi et al. (2018), foi utilizado investigação filogenética de comunidades por reconstrução de estados não



observados (PICRUSt) para prever perfis metagenômicos funcionais de sequências do gene 16S rRNA (Langille et al., 2013). A abundância relativa de *Oscillospira* aumentou significativamente durante o período de exercício no primeiro grupo controle (p= 0,003), enquanto não houve mudança significativa no primeiro grupo de exercício (p= 0,88). A abundância relativa de *C difficile* foi significativamente reduzida durante os períodos de exercício no primeiro grupo de exercício (p= 0,03) e no primeiro grupo controle (p= 0,01). Mudanças na abundância de *Oscillospira* foram correlacionadas com mudanças nos níveis de colesterol HDL (p=0,004) e com mudanças em HbA1c (p=0,007), durante o período de exercício. Embora as mudanças no índice de diversidade de Shannon e unidades taxonômicas operacionais (OTUs) observados não tenham sido diferentes entre os períodos de exercício e controle, as mudanças nesses índices foram negativamente correlacionadas com as mudanças na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Essas correlações significativas foram observadas apenas durante o período de exercício, independentemente da ordem de intervenção (índice de diversidade de Shannon PAS: p= 0,020; PAD: p = 0,008; OTUs, PAS p= 0,010).

No estudo de Motiane et al. (2020), ambos os modos de treinamento diminuíram a proporção de *Firmicutes/Bacteroidetes* (p= 0,04), principalmente devido ao aumento na abundância relativa dos filos *Bacteroidetes* (p= 0,03), enquanto nenhuma alteração foi encontrada nos níveis de *Firmicutes*. Em nível de gênero, ambos os modos de treinamento diminuíram a abundância de *Blautia* spp. (p = 0,051) e *Clostridium* spp. (p = 0,04). O gênero *Lachnospira* estava presente em maior abundância após SIT em comparação com a linha de base (p= 0,025) e abundância maior do gênero *Veillonella* (e também, *Veillonella dispar*) foi observada após MICT em comparação com a linha de base (p= 0,036) e em comparação com SIT (p=0,055). Curiosamente, a abundância do gênero *Faecalibacterium* (*F. prausnitzii*) foi aumentada após MICT (p= 0,057), enquanto nenhuma mudança após SIT foi encontrada. Já no estudo de Kern et al. (2020), amostras de fezes dos participantes foram coletadas e analisadas no início do estudo e aos 3 e 6 meses e Genes 16S rRNA foram amplificados. Observou-se um aumento potencial em riqueza de variantes de sequência de *amplicon* (ASVs) no exercício de lazer, especialmente no GM em 3 meses (p= 0,062) e no GV em 6 meses (p=0,065). O índice de diversidade de Shannon melhorou ainda mais o padrão para o GV, resultando em um aumento em 3 meses (p= 0,012), indicando que as mudanças na diversidade alfa neste grupo podem ser aumentadas por uma redistribuição de variantes de sequência de *amplicon* (ASVs) na rotina dos participantes. No estudo de Liu et al. (2020), todas as amostras foram sequenciadas na plataforma Illumina HiSeq 4000 pelo genes 16S rRN e como resultados foram

encontradas abundâncias relativas de 6 espécies, pertencentes a *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* e que foram significativamente alteradas após o exercício ( $p < 0,05$ ). As espécies pertencentes ao gênero *Bacteroides* de ordem *Clostridiales*, sofreram uma variação genômica significativa em nível de cepa pós exercício ( $p < 0,05$ ). As abundâncias relativas de espécies bacterianas e variações genômicas em nível de cepa antes e depois da intervenção de exercício em todos os participantes foram significativas ( $p < 0,05$ ). Por fim, no estudo de Zhong et al. (2021), amostras de fezes dos participantes foram coletadas no início e no final da intervenção de 8 semanas e genes 16S rRNA foram amplificados. Foi obtida uma diferença significativa nos dois grupos para *Fusobacteria* ( $p = 0,045$ ), que mostrou principalmente o aumento no grupo controle pós intervenção além de um efeito significativo para *Bacteroidetes* ( $p = 0,003$ ) e *Firmicutes* ( $p = 0,047$ ). Além disso, uma diferença significativa para a abundância de *Betaproteobactérias* entre os dois grupos ( $p = 0,047$ ), que mostrou principalmente o aumento no grupo de exercícios após a intervenção, e um efeito foi observado para *Clostridium* ( $p = 0,040$ ). A abundância relativa de *Actinobactérias* foi significativamente reduzida no grupo controle ( $p = 0,032$ ) *Bifidobacteriales* ( $p = 0,020$ ) indicou um efeito significativo entre os dois grupos, que mostrou principalmente a diminuição do grupo controle após a intervenção.

## 7.5 Características dos protocolos de treinamento

Três dos estudos incluídos realizaram protocolo experimental com treinamento aeróbico. Destes, um estudo realizou treinamento aeróbico em cicloergômetro (Taniguchi et al., 2018), outro com treinamento de sprint intervalado (SIT) e treinamento contínuo de intensidade moderada em cicloergômetro (MICT) (Motiani et al., 2019) e um estudo utilizou um protocolo de treinamento aeróbico menos controlado, sendo realizado de forma autônoma pelos participantes, como: deslocamento ativo de bicicleta, exercícios de lazer de intensidade moderada e exercícios de lazer de intensidade vigorosa (Kern et al., 2020). Do total de estudos incluídos, dois foram realizados com protocolos de treinamento concorrente (treinamento aeróbico e de força na mesma sessão) (Liu et al., 2020; Zhong et al., 2021). Nossa busca não retornou nenhum estudo utilizando treinamento de força de forma isolada.

As sessões de treinamento durante a semana variaram entre os estudos. Taniguchi et al. (2018), realizaram sessões de cicloergômetro três vezes na semana com a intensidade do exercício sendo gradualmente aumentada de 60 a 75% do  $VO_2$  pico, durante as 5 semanas de intervenção. Já Motiani et al. (2019) realizaram diferentes protocolos de treinamento aeróbico, sendo um de intensidade moderada de ciclismo com duração de 40 a 60 min (60% da

intensidade VO<sub>2</sub> pico) e um de treinamento de sprint intervalado que consistia em 30 minutos de exercício, sendo 4-6 sprints com 4 minutos de intervalo entre eles (protocolo Wingate). No estudo de Kern et al. (2020), foram realizados protocolos menos controlados de exercícios aeróbicos dos quais: um grupo realizava seus deslocamentos diários de bicicleta (trajeto de ida e volta para o trabalho, mulheres deveriam pedalar de 9 a 15 km por dia e os homens de 11 a 17 km por dia com intensidade de exercício auto-selecionada), outro grupo realizava exercícios de lazer de intensidade moderada e outro grupo realizava exercícios de lazer de intensidade vigorosa (para esses dois últimos grupos foram disponibilizadas academias e os participantes poderiam escolher as atividades aeróbicas para serem realizadas). A intensidade nesse caso era de 50% e 70% do VO<sub>2</sub> pico para os grupos de intensidade moderada e alta respectivamente.

Nos estudos com protocolos de treinamento concorrente, Liu et al. (2020), realizaram um programa de exercícios de 12 semanas que consistia em três sessões por semana em dias não consecutivos, sendo que no aeróbico o volume total da sessão era de 70 minutos e a intensidade variava entre 80-95% da FC<sub>máx</sub>. Já o protocolo de força, consistia em 2-3 séries de diversos tipos de exercícios de alta intensidade, tais como agachamentos, balanços de *kettlebell*, pranchas e *burpees*. No estudo de Zhong et al. (2021), o protocolo de intervenção consistia em um treinamento concorrente realizado 4 vezes por semana, sendo a duração total do treino de 60 minutos, com aquecimento (10 min.), aeróbico (20 min.), treinamento de força (25min.) e relaxamento (5 min.). A tabela 2 apresenta o protocolo dos estudos detalhadamente.

**Tabela.** Identificação geral dos estudos, protocolos e principais resultados.

Autor/Ano	N/Sexo	Idade (anos) /população	Design do Estudo	Protocolo de Exercício	Mudança na Composição da Microbiota (variação de Filo/Enterotipo)	Principais Resultados
Taniguchi et al./2018	31/M	>60/ idosos saudáveis	ECR. Grupo exercício aeróbico (GA) e grupo controle (GC). Duração de 5 semanas.	3 sessões de cicloergômetro por semana por 5 semanas. A intensidade baseada em % do VO2 pico (60% na semana 1; 70% nas semanas 2 e 3; 75% nas semanas 4 e 5). A duração do exercício foi de 30 min para as semanas 1 e 2, e 45 min para as semanas 3-5.	Índice de diversidade de Shannon: $5,65 \pm 0,66$ e OTUs: $545 \pm 126$ . Não houveram mudanças nas abundâncias relativas de filo, classe e níveis de ordem ( $p > 0,05$ ). A abundância relativa de <i>C. difficile</i> foi reduzida durante os períodos de exercício no primeiro grupo de exercício ( $p = 0,03$ ) e no primeiro grupo de controle ( $p = 0,01$ ).	O exercício aeróbico de curta duração tem pouco efeito sobre a microbiota intestinal, e as alterações foram associadas a fatores de risco cardiometabólicos.
Matiani et al./ 2019	18/13M-5F	40-55/ pré-diabéticos e diabéticos tipo 2	ECR. Treino de Sprint Intervalado (TSI) e Treino Contínuo de Intensidade Moderada (TCIM); Duração de 2 semanas.	TSI: tiros de 30s (4-6) em cicloergômetro (4 min de recuperação entre os tiros). TCIM: 40 a 60 min de ciclismo de intensidade moderada. Em ambos protocolos, os participantes se exercitaram seis vezes (três por semana) durante 2 semanas.	Ambos protocolos diminuíram a proporção de <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ( $p = 0,04$ ) e a abundância de <i>Blautia spp.</i> ( $p = 0,051$ ) e <i>Clostridium spp.</i> ( $p = 0,04$ ). Para OTU, o TCIM aumentou ( $p = 0,035$ ) a abundância relativa de <i>Veillonella dispar</i> , enquanto nenhuma mudança foi observada após o SIT.	A captação do substrato intestinal está associada à composição da microbiota intestinal e à sensibilidade à insulina. O exercício físico melhora o perfil da microbiota intestinal e reduz a endotoxemia.
Liu et al./ 2020	39/M	Grupo sedentário: $44,94 \pm 2,43$ /Grupo exercício: $42,80 \pm 2,55$ / sobrepeso e pré-diabéticos	ECR. Exercício combinado. Grupo sedentário (GS) e grupo exercício (GE). Duração de 12 semanas	Sessões combinadas de alta intensidade de exercícios aeróbicos e de força três vezes por semana por 12 semanas. O tempo de cada sessão foi de 70min, dividido em aquecimento de 10 min, seguido de circuito de esteira, bicicleta estacionária e exercícios de resistência/calistênicos.	As espécies do gênero <i>Bacteroides</i> de ordem <i>Clostridiales</i> , sofreram uma variação genômica em nível de cepa pós exercício ( $p < 0,05$ ). As abundâncias relativas de espécies bacterianas e variações genômicas em nível de cepa antes e depois da intervenção de exercício em todos os participantes foram significativas ( $p < 0,05$ ).	A microbiota intestinal demonstrou ser essencial no metabolismo da glicose e na sensibilidade à insulina, possibilitando o controle do diabetes.

Zhong et al./2021	12/F	≥ 60 / mulheres idosas sedentárias	ECR. Exercício combinado. Grupo exercício (GE) e Grupo controle (GC). Duração de 8 semanas.	60 min de exercícios combinados (aeróbico e força) quatro vezes por semana. Cada sessão consistia em 10min de aquecimento, 20 min de exercício aeróbico, 25 min de exercícios de resistência (2 séries de 8-10 repetições até 3 séries de 12-15 repetições) e 5min de relaxamento muscular.	Diferença para <i>Fusobacteria</i> (p=0,045) após intervenção no GE e GC. Encontrado um efeito significativo para <i>Bacteroidetes</i> (p=0,003) e <i>Firmicutes</i> (p=0,047). Para o GE, o <i>Clostridium</i> diminuiu em comparação ao GC. As <i>Betaproteobactérias</i> aumentaram no GE (p=0,047), que também mostrou aumento para a <i>Clostridium</i> (p=0,040).	O exercício induz mudanças parciais na abundância relativa de OTU. O exercício pode aumentar a abundância de bactérias associadas a anti-inflamatórios e reduzir a abundância de bactérias associadas com a pró-inflamação.
Kern et al./2020	88/ 33M-55F	36(30;41)/ indivíduos com sobrepeso e obesidade	ECR. Exercícios aeróbicos no lazer Grupo controle (GC); Grupo deslocamento ativo de bicicleta (GB); Grupo de exercícios de lazer de intensidade moderada (GM) e Grupo de exercícios de lazer de intensidade vigorosa (GV). Duração de 6 meses.	GM: a intensidade foi de 50% do VO2 pico, com volume recomendado de 150 minutos por semana. GV: a intensidade foi de 70% do VO2 pico. GB: no trajeto de ida e volta para o trabalho, mulheres deveriam pedalar de 9 a 15 km por dia e os homens de 11 a 17 km por dia com intensidade de exercício auto-selecionada.	O índice de diversidade de Shannon melhorou para o GV em 3 meses (p=0,012), indicando que as mudanças na diversidade alfa neste grupo podem ser aumentadas por uma redistribuição de ASVs na rotina dos participantes.	O exercício pode induzir mudanças na microbiota intestinal e o efeito depende do regime de exercícios. As melhorias relacionadas ao exercício nos principais resultados fenotípicos não dependiam de mudanças na microbiota.

## 8 DISCUSSÃO

Neste estudo, investigamos por meio de uma revisão sistemática, os efeitos de diferentes tipos de treinamento na microbiota intestinal em indivíduos saudáveis ou com alguma comorbidade. Poucos porém recentes estudos, foram incluídos neste trabalho demonstrando que esta questão de pesquisa ainda não foi bem explorada na literatura. Em nossa busca esperamos encontrar estudos que tivessem pelo menos um braço da randomização dos protocolos de treinamento aeróbico e de treinamento de força. Contudo, não foi encontrado nenhum estudo que avaliasse exclusivamente o treinamento de força, demonstrando uma grande lacuna na literatura científica. Um único estudo foi encontrado utilizando protocolo de treinamento de força isoladamente, porém paralelamente com uma suplementação proteica (Mckenna et al., 2021). Sendo assim, esse estudo foi excluído pelo risco de viés.

Nenhum estudo foi encontrado na literatura que realizasse um ensaio clínico randomizado com protocolo de treinamento de força como desfecho primário. Um estudo apresentou uma randomização com protocolo de treinamento aeróbico em cicloergômetro e outros dois realizaram um protocolo de treinamento aeróbico em atividades de lazer, comparando intensidade moderada com intensidade vigorosa e outro estudo comparou o aeróbico contínuo com treinamento de *sprint* intervalado. Além disso, foram encontrados outros dois estudos que realizaram protocolos de treinamento concorrentes.

### 8.1 Treinamento Aeróbico e Microbiota Intestinal

No estudo de Taniguchi et al. (2018), foi realizado um ensaio cruzado com protocolo de exercício aeróbico em cicloergômetro com 31 homens idosos com diferentes fenótipos cardiometabólicos. Após a intervenção os valores médios dos índices de diversidade (Shannon), as unidades taxonômicas operacionais (OTUs) e as comunidades microbianas intestinais não sofreram alterações em nenhum dos grupos ( $p > 0,05$ ). Mesmo com alguma variação da abundância relativa de *Oscillospira* e de *Clostridium difficile* em função do exercício os resultados indicaram pouca influência do exercício na microbiota de homens idosos e ressaltaram que as alterações ocorridas foram associadas às mudanças nos fatores de risco cardiometabólicos. Em estudo transversal de Li et al (2017), demonstraram que pacientes hipertensos de meia-idade apresentam diversidade da microbiota intestinal reduzida em comparação com indivíduos saudáveis. Recentemente, foi relatado que as concentrações fecais de SCFAs foram aumentadas por exercícios aeróbicos de 6 semanas em indivíduos eutróficos (Allen et al., 2018), e foi sugerido que os SCFAs microbianos influenciam a pressão arterial ao

interagir com receptores SCFA do hospedeiro (Pluznick., 2017). Os SCFAs são conhecidos por serem ligantes para uma série de receptores acoplados à proteína G transmembrana (GPCRs) hospedeira, incluindo Gpr41 e Olfr78 (Pluznick et al., 2013). Um possível mecanismo evidenciado em modelo animal, seria Olfr78 se localizar em pelo menos dois tecidos que podem influenciar a regulação da pressão arterial (arteríola aferente renal e células do músculo liso vascular) (Pluznick et al., 2013). A arteríola aferente renal é um local particularmente intrigante para encontrar a localização do Olfr78, pois é o principal local onde a renina é armazenada e secretada; além disso, descobriu-se que o Gpr41 se localiza no endotélio vascular. Sendo assim, os SCFAs são conhecidos por induzir vasodilatação (Nutting et al., 1991) pelo fato de atuarem em Gpr41 e Olfr78 no endotélio vascular e então ajudar a definir o tônus vascular. Portanto, sugere-se que as alterações induzidas pelo exercício na produção de SCFAs da microbiota intestinal estejam associadas à correlação observada entre os índices de diversidade da microbiota intestinal e a pressão arterial (Taniguchi et al., 2018).

No estudo de Taniguchi et al. (2018), a abundância relativa de *Oscillospira*, que está positivamente associada à magreza (Goodrich et al., 2014) aumentou durante os períodos de exercício aeróbico de 5 semanas. O estudo revelou que as mudanças na abundância de *Oscillospira* foram significativamente correlacionadas com o aumento dos níveis de colesterol HDL ( $p=0,004$ ) e diminuição da HbA1c ( $p=0,007$ ) durante os períodos de intervenção. Além disso o exercício foi capaz de reduzir significativamente a abundância relativa de *Clostridium difficile* em idosos ( $p=0,001$ ), sendo que a mesma é uma das principais causas de diarreia infecciosa devido à produção de toxinas no intestino do hospedeiro (Kelly., 2008) especialmente, em pacientes idosos hospitalizados (Lessa et al., 2015). Desta forma, sugere-se que o exercício aeróbico tem potencial para modular variáveis relacionadas ao eutrofismo bem como reduzir a produção de toxinas por *Clostridium difficile* no intestino. Vale destacar que as alterações da microbiota torna-se mais diversa e variável com o avançar da idade (Claesson et al., 2011). Por exemplo, as três famílias de bactérias *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* e *Ruminococcaceae* tornam-se menos abundantes em grupos de idade mais avançada (105-109 anos) (Biagi et al., 2016). A diversidade microbiana intestinal se correlaciona inversamente com a idade biológica, mas não com a idade cronológica (Jackson et al., 2016). Ou seja, à medida que a idade biológica aumenta, a riqueza geral da microbiota intestinal diminui, enquanto algumas taxas microbianas associadas ao envelhecimento não saudável surgem (Kim et al., 2018). Assim, o que acontece na microbiota intestinal com o avanço da idade biológica pode ser muito diferente do que acontece com a idade cronológica (Kim et al., 2018) e esse pode ser um fator da baixa responsividade da microbiota intestinal ao exercício.

No estudo de Motiane et al. (2019), foi realizado protocolo de exercício aeróbico com 26 indivíduos sedentários (pré-diabéticos e diabéticos tipo 2). Foi avaliado o efeito de duas semanas de exercício na microbiota intestinal, juntamente, com marcadores inflamatórios sistêmicos e intestinais. Os participantes foram alocados para realizarem ou protocolo de treinamento de sprint intervalado (SIT) ou treinamento contínuo de intensidade moderada (MICT). Após a intervenção, ambos os grupos apresentaram diminuição significativa na proporção de Firmicutes/Bacteroidetes ( $p=0,04$ ), indicando que tanto o treinamento SIT quanto MICT modificam o perfil da microbiota nessa população. Sabe-se que a microbiota intestinal induz inflamação sistêmica de baixo grau em todo o corpo por meio da liberação de produtos inflamatórios (LPS,  $TNF\alpha$ ) (Cani et al., 2008), sendo assim, quando o lipopolissacarídeo (LPS) é liberado em grandes quantidades, está associado a reações fisiopatológicas em vários órgãos (Manco et al., 2010). Já a proteína de ligação de lipopolissacarídeo (LBP) em níveis elevados tem sido associada à obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (Sun et al., 2010). No estudo de Motiane et al. (2019), tanto o SIT quanto o MICT reduziram significativamente a LBP após 2 semanas de treinamento, pois a melhora na abundância relativa de *Bacteroidetes* pode levar a uma redução na proporção de bactérias *Gram-negativas* para *Gram-positivas*, promovendo uma diminuição nos níveis de LPS. , a melhora nos níveis de *Bacteroidetes* também pode levar a uma melhora na inflamação intestinal, pois o *Bacteroidetes* induz células T reguladoras a produzirem IL-10 (citocina antiinflamatória) no intestino (Mazmanian et al., 2008). Dessa forma, no estudo os *Bacteroidetes* se correlacionaram negativamente com os níveis de produtores inflamatórios plasmáticos LBP,  $TNF\alpha$  e proteína C-reativa (dados não mostrados), destacando a importância dos *Bacteroidetes* na inflamação intestinal. O protocolo de treinamento também reduziu a abundância relativa de *Clostridium* e mostrou uma tendência a reduzir o gênero *Blautia*, sendo assim, a bactéria *Clostridium* desempenha um papel importante nas respostas imunes de todo o corpo (Tuovinen et al., 2013) já o gênero *Blautia* demonstrou ser um dos gêneros mais abundantes em pré-diabetes e diabéticos tipo 2 em comparação com indivíduos saudáveis (Egshatyan et al., 2016) e foi sugerido que aumentava a liberação de citocinas pró-inflamatórias ( $TNF\alpha$ , citocinas) (Tuovinen et al., 2013). Curiosamente, no estudo de Motiane, *Blautia* diminuiu ( $p= 0,051$ ). Assim, os resultados apresentados por Motiane et al. (2019) sugerem que o exercício aeróbico reduz a inflamação no intestino e no corpo inteiro e, portanto, pode ser considerada uma maneira pela qual o treinamento reduz o risco de adquirir várias doenças. Adicionalmente, em um estudo com camundongos, foi demonstrado que o exercício intenso aumenta a expressão da imunoglobulina A (IgA), que auxilia a manter uma relação hospedeiro-microbiana tolerante



e não inflamatória (Palm et al., 2014) podendo melhorar a resistência à infecções em camundongos exercitados (Viloria et al., 2011).

No estudo de Kern et al. (2020), 88 sujeitos com sobrepeso e obesidade completaram um protocolo de seis meses com quatro braços: grupo vida habitual (CON), deslocamento de bicicleta (BIC), exercícios de lazer de intensidade moderada (MOD) ou vigorosa (VIG). A diversidade microbiana alfa não mostrou modificações em variantes de *amplicon* (ASVs) no grupo MOD em três meses ( $p=0,062$ ) e VIG em seis meses ( $p=0,065$ ). O índice de diversidade de Shannon melhorou o padrão para o grupo VIG ( $p= 0,012$ ) indicando que um protocolo de treinamento mais intenso pode induzir mudanças na estrutura da comunidade da microbiota intestinal, com diminuição da heterogeneidade. Sendo assim, no estudo de Munukka et al. (2018), foi observado que 6 semanas de treinamento aeróbico não afetou a diversidade alfa em uma amostra de mulheres com sobrepeso e obesidade. Da mesma forma, Allen et al. (2018), encontraram que 6 semanas de exercício aeróbico reduziram as diferenças gerais na composição do microbioma intestinal entre participantes magros e obesos e o destreinamento não foi capaz de reverter essas mudanças.

Por fim, vale considerar os mecanismos pelos quais o exercício aeróbico consegue modular a microbiota intestinal, embora alguns estudos sejam com modelos animais: (1) A atividade aeróbica extenuante leva a um aumento imediato na expressão de TNF- $\alpha$  em linfócitos intestinais (Perlaiz.,2012), mas parece ser suprimida abaixo dos níveis pré-exercício e 24 horas após o exercício (Hoffman-Goetz et al.,2008); (2) A expressão de IL-10 antiinflamatória em linfócitos intestinais também aumenta imediatamente após o exercício (Hoffman-Goetz et al.,2010); (3) Exercícios regulares de intensidade baixa a moderada reduzem o insulto oxidativo do cólon (Kasimay et al.,2006); (4) O exercício moderado tem sido associado a um menor grau de permeabilidade intestinal, preservação da espessura da mucosa e menores taxas de translocação bacteriana, juntamente com a regulação positiva da produção de proteína antimicrobiana e expressão gênica no tecido intestinal ( $\alpha$ -defensina,  $\beta$ -defensina, Reg IIIb e Reg IIIc) ( Luo et al 2014). A prescrição de exercícios é cada vez mais reconhecida como um tratamento seguro e eficaz para distúrbios que vão desde depressão (Harkin.,2014) e síndrome do intestino irritável ( Johannesson et al.,2011) até doenças inflamatórias do intestino (Khalili et al.,2013), acrescentando mais suporte para a influência potencial do exercício no eixo cérebro-intestino-microbioma, por exemplo, os níveis plasmáticos de metabólitos de quinurenina estão fortemente correlacionados com a depressão (Claes et al.,2011), sendo sujeitos à influência da expressão de PGC-1 $\alpha$  relacionada ao exercício. Portanto, o aumento da expressão de PGC-1 $\alpha$  está associado a uma maior resiliência

ao estresse crônico e à inflamação do SNC induzida por estresse (Agudelo et al.,2014).

## **8.2 Treinamento Concorrente e Microbiota Intestinal**

Como modalidade de treino, o treinamento concorrente (TC) prevê a realização simultânea de treino aeróbio e de força numa mesma sessão ou microciclo semanal de treino, ou seja, em dias alternados (McCarthy et al.,2002). Essa combinação de diferentes tipos de treino tem sido amplamente investigada em populações de homens jovens sedentários (McCarthy et al., 2002), fisicamente ativos (Bell et al.,200), atletas (Paavolainen et al.,1999), mulheres de meia-idade com excesso de peso (Carnero et al.,2014), e idosos (Cadore et al., 2010). Fisiologicamente, tem sido reportado na literatura o efeito da interferência, isto é, as adaptações neuromusculares do treino de força e cardiometabólicas do treino aeróbico se sobrepõem e, conseqüentemente, os ganhos são minimizados (Häkkinen et al., 2003). Por outro lado, o treino concorrente proporciona adaptações fisiológicas que geram benefícios à saúde, por diferentes vias como múltiplos estímulos associados a exercícios baseados em força e aeróbico, sendo várias quinases de sinalização que respondem a esses estímulos divergentes e também, numerosas vias e alvos dessas quinases (Egan.,2013). Além disso, há uma "conversa cruzada" entre esses vários elementos que se combinam para produzir a resposta integrada do exercício e, em última análise, resultam em melhorias funcionais e alterações fenotípicas (Hawley et al., 2015). A comunicação entre órgãos, por meio de citocinas e outros peptídeos que são produzidos / liberados por miofibrilas, que exercem um efeito autócrino, parácrino ou endócrino, sendo esses classificados como miocinas (Pedersen., 2012), fazem essa comunicação com outros órgãos para conferir os efeitos benéficos do exercício à saúde de todo o corpo. A conversa cruzada do órgão também pode ser alcançada pela liberação de microRNAs (miRNAs) embalados em exossomos, para transporte em circulação e entrega a outros tecidos (Zierath.,2015). Os miRNAs desempenham um papel na adaptação mitocondrial mediada pelo exercício, bem como no desenvolvimento e hipertrofia muscular (Safdar., 2016). Claramente, um grande desafio de exercícios que promovem diferentes adaptações em suas valências fisiológicas é conectar cascatas de sinalização distintas a respostas metabólicas definidas e mudanças de expressão gênica que ocorrem após diferentes tipos de exercícios.

No estudo de Liu et al. (2020), foi realizado um ECR com 39 homens pré-diabéticos, os quais foram randomizados para grupo controle (sedentário) ou treinamento concorrente de 12 semanas. Foi observada, sugerindo uma resposta altamente heterogênea da amostra com relação à homeostase da glicose e sensibilidade à insulina, sendo assim, os participantes foram classificados ainda mais em respondentes (n = 14) e não respondentes (n = 6), dependendo das

adaptações ao metabolismo da glicose. Após o exercício, abundâncias relativas de 6 espécies, pertencentes a *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* estavam alteradas ( $p < 0,01$ ). Vale destacar, que na separação realizada a partir da responsividade do metabolismo da glicose, os perfis microbianos dos não respondentes após a intervenção, compartilharam mais semelhança com os dos controles sedentários ( $p < 0,001$ ), sugerindo uma má adaptação da microbiota intestinal neste grupo. Foi observado que a diminuição significativa de *Bacteroides xylanisolvens* e o aumento do grupo de *Streptococcus mitis* encontrados em todos os participantes ocorreram apenas em respondentes. Além disso, os respondentes foram caracterizados por um aumento de 3,5 vezes de *Bactéria Lanchospiraceae* (uma produtora de butirato), enquanto os não respondedores foram caracterizados por uma redução de quase 70% em *Ruminococcus gnavus*, que na literatura mostrou ter a função de reduzir deficiências metabólicas (Blanton et al., 2016). Também, a *Alistipes shahii*, relatada na literatura por se associar à inflamação em obesos (Andoh et al., 2016), diminuiu 43% nos respondentes, mas aumentou 3,88 vezes nos não respondentes ( $p < 0,05$ ). Ao levar em consideração a dinâmica de crescimento das bactérias, os respondentes foram caracterizados por uma taxa de replicação diminuída de *Prevotella copri* ( $p=0.0244$ ), uma bactéria responsável pela produção de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) e um contribuinte para a resistência à insulina (Pedersen et al., 2016), bem como uma taxa de crescimento aumentada de várias espécies do gênero *Bacteroides* ( $p=0.0425$ ), a maioria das quais são produtoras de propionato (Rivière et al., 2016). Essas descobertas sugerem que a intervenção concorrente pode exercer efeitos modulatórios na composição microbiana em respondentes e não respondentes ao metabolismo da glicose. Entretanto, um grupo de metabólitos prejudiciais, incluindo glutamato, aminoácidos aromáticos (AAAs, especialmente triptofano), prolina e p-cresol, todos elevados em indivíduos resistentes à insulina (Guasch-Ferré et al., 2016), foram acumulados apenas em não respondentes após a intervenção com exercícios.

Abundância reduzida de *Bacteroides thetaiotaomicron* (bactéria responsável pelo catabolismo do glutamato), juntamente com um glutamato elevado na circulação, foi relatado recentemente em obesos (Liu et al., 2017). Além disso, várias espécies microbianas, como as espécies *Bacteroides*, podem converter o glutamato em ácido gama-aminobutírico (GABA), que é capaz de aumentar a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina (Purwana et al., 2014). Assim, os resultados de Liu et. al. (2020) mostraram que o glutamato elevado em não respondedores foi acompanhado por uma diminuição do nível de GABA após a intervenção de exercício, sugerindo que a conversão microbiana de glutamato em GABA pode estar prejudicada nos não respondentes. Por fim, esses resultados revelam a diversidade da

microbiota intestinal como um determinante chave para a variabilidade do controle glicêmico após intervenção dietética e de exercícios (Liu et al., 2020). Especula-se que o exercício tem a capacidade de remodelar o microambiente intestinal (como estado inflamatório, oxidativo e imunidade local), podendo levar à uma resposta divergente do controle glicêmico pelo exercício (Liu et al., 2020).

Zhong et al. (2021), realizaram um ensaio clínico com 12 idosas fisicamente inativas na qual realizaram 8 semanas de treinamento concorrente e avaliaram a microbiota intestinal com o objetivo de ver se o exercício poderia aumentar a abundância relativa de bactérias com efeitos antiinflamatórios. Os principais resultados foram o aumento no grupo controle de *Fusobacteria* ( $p=0,045$ ), além de *Bacteroidetes* ( $p=0,003$ ) e *Firmicutes* ( $p=0,047$ ). No nível de classe, foi encontrado também um aumento significativo ( $p=0,047$ ) na abundância de *Betaproteobactérias* para o grupo de exercícios. o grupo controle tanto a abundância relativa de *Actinobactérias* foi reduzido ( $p=0,032$ ) como de *Bifidobacteriales* ( $p= 0,020$ ). Nesse sentido, um estudo transversal de Bressa et al. (2017), observou que *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* são menos numerosos, e que *verrucomicrobia* tem abundância maior em mulheres ativas que se exercitam pelo menos 3 horas por semana comparada a mulheres sedentárias. Além disso, o exercício aeróbico de 6 semanas mostrou reduzir *Proteobacteria* e aumentar *verrucomicrobia* e *Akkermansia* em mulheres sedentárias com sobrepeso (Munukka et al., 2018). Do ponto de vista fisiológico, *Proteobacteria* (Wu et al., 2019) tem um efeito pró-inflamatório e *verrucomicrobia* tem um efeito anti-inflamatório (Zhai et al., 2019). Notavelmente, o gênero *Akkermansia* pertencente ao filo *verrucomicrobia* está envolvido na redução da inflamação, melhorando a barreira intestinal (Everard et al.,2013) e produzindo SCFAs, como acetato e propionato (Derrien et al.,2004). Logo, o aumento na abundância relativa de *Akkermansia* pode desempenhar um papel importante para a saúde do hospedeiro. Recentemente, um estudo em modelo animal indicou que exercícios aeróbicos e de força combinados também aumentaram substancialmente a abundância relativa de *Betaproteobacteria* em ratos (Carbajo-Pescador et al.,2019). Vale destacar, que o estudo de Zhong et al. (2020), também revelou que *Betaproteobacteria* e *Burkholderiales* aumentaram no grupo exercício. Portanto, *Betaproteobacteria* e *Burkholderiales* podem estar associados à capacidade de exercício (Zhong et al., 2021). Além disso, as bactérias com efeitos anti-inflamatórios como *Verrucomicrobia* e *Akkermansia* foram associadas positivamente com os testes de sentar e levantar da cadeira e força de preensão manual, mostrando que o exercício pode ter efeitos anti-inflamatório e estar relacionado com a melhora da capacidade funcional de idosos, por meio da alteração da microbiota (Zhong et al., 2021).

### 8.3 Um paralelo entre microbiota e saúde mental e cognitiva em escolares

A microbiota intestinal também tem sido associada à saúde mental e cognitiva, e a existência de um eixo intestino-cérebro está bem estabelecida nesse aspecto (Cryan et al., 2011). Foi demonstrado que metabólitos derivados da microbiota intestinal ativam receptores em vias aferentes vagais do sistema nervoso entérico, e certos micróbios também são capazes de produzir neurotransmissores como serotonina e GABA produzidos por espécies de *Lactobacillus* (Carabotti et al., 2015). Acredita-se que a serotonina desempenha um papel nas funções emocionais e cognitivas, e níveis baixos têm sido associados à depressão. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e normalmente tem efeitos ansiolíticos e relaxantes. Portanto, não é surpresa que camundongos livres de germes e sem microbiota comensal exibam função cerebral alterada, comportamentos anormais e uma resposta hipotalâmica-pituitária-adrenal exagerada ao estresse (Forsythe et al., 2014).

A disbiose intestinal também pode contribuir para problemas de saúde mental. Pacientes com transtorno depressivo maior têm uma microbiota intestinal alterada, caracterizada por mudanças na abundância relativa de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*. Stevens et al. (2018) descobriram que pacientes com transtorno depressivo ou de ansiedade tinham um perfil metagenômico intestinal predito único e níveis aumentados de marcadores plasmáticos de permeabilidade intestinal. Dessa forma, o exercício é bem conhecido por ter benefícios para a saúde mental e neurológica (Zheng et al., 2018) e é plausível que alguns dos efeitos benéficos do exercício sobre o cérebro sejam mediados pela microbiota intestinal. Por exemplo, Kang et al. (2014) descobriram que uma hora de corrida diária aumentava a abundância relativa de *Lachnospiraceae*, uma família de conhecidos micróbios produtores de butirato, que estava negativamente correlacionada com o comportamento semelhante à ansiedade em camundongos). O próprio butirato demonstrou regular positivamente a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo e no córtex frontal de camundongos, o que ajuda a sustentar a sobrevivência dos neurônios existentes e encorajar a formação de novos neurônios e sinapses, o que, por sua vez, caracteriza-se como neuroplasticidade aumentando a capacidade de aprendizagem. O butirato também demonstrou regular a ativação das células microgliais, uma população especializada de células imunes no cérebro (Huang et al., 2014). Assim como os exercícios, o butirato também parece aumentar a neuroplasticidade e tem atividade antidepressiva, aumentando os níveis de serotonina no cérebro (Matt et al., 2018). Portanto, essas evidências indicam que uma microbiota saudável em crianças e jovens com rotinas de exercícios e atividades físicas pode

ser um ótimo preditor de saúde mental, além de influenciar no desempenho cognitivo, podendo proporcionar uma otimização na aprendizagem no cenário escolar.

## **9 CONCLUSÃO**

Essa caracteriza-se como a primeira revisão sistemática que avaliou o efeito do exercício na microbiota intestinal somente com ensaios clínicos randomizados em humanos, com uma amostra de 188 indivíduos, variando de 27 a 69 anos. Os estudos incluídos, mesmo com as suas heterogeneidades, mostraram que o exercício físico é capaz de alterar tanto a diversidade quanto a composição da microbiota e conseqüentemente, diversos parâmetros de saúde (como: metabolismo da glicose, controle da pressão arterial, agente antioxidante, etc) em diversas populações (como indivíduos com sobrepeso e obesidade, pré-diabéticos, diabéticos tipo 2 e idosos). Também, vale destacar, que este estudo encontrou uma grande lacuna na literatura científica, que ainda não apresenta nenhum ensaio clínico randomizado avaliando o efeito do treinamento de força isolado sobre a microbiota intestinal. Por fim, a principal limitação observada foi a alta diversidade de análises de diferentes comunidades bacterianas, tornando difícil uma padronização dos desfechos.

## 10 REFERÊNCIAS

- Agudelo, L. Z., Femenía, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Goiny, M., Martinez-Redondo, V., & Ruas, J. L. (2014). Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*, 159(1), 33-45.
- Allen, J. M., Mailing, L. J., Niemi, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A. & Woods, J. A. (2018). Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*, 50(4), 747-57.
- Andoh, A., Nishida, A., Takahashi, K., Inatomi, O., Imaeda, H., Bamba, S., & Kobayashi, T. (2016). Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 15-152.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., & Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*, 473(7346), 174-180.
- Barr, J. J. (2017). A bacteriophages journey through the human body. *Immunological ReViews*, 279(1), 106-122.
- Bell, G. J., Syrotuik, D., Martin, T. P., Burnham, R., & Quinney, H. A. (2000). Effect of concurrent strength and endurance training on skeletal muscle properties and hormone concentrations in humans. *European journal of applied physiology*, 81(5), 418-427.
- Biagi, E., Franceschi, C., Rampelli, S., SeVergnini, M., Ostan, R., Turrioni, S., & Candela, M. (2016). Gut microbiota and extreme longevity. *Current Biology*, 26(11), 1480-1485.
- Blanton, L. V., Charbonneau, M. R., Salih, T., Barratt, M. J., Venkatesh, S., Ilkaveya, O. & Gordon, J. I. (2016). Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science*, 351(6275).
- Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-Lominchar, M. G., ... & Larrosa, M. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PloS one*, 12(2), e0171352.
- Bweir, S., Al-Jarrah, M., Almalaty, A. M., Maayah, M., Smirnova, I. V., Novikova, L., & Stehno-Bittel, L. (2009). Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, 1(1), 1-7.
- Cadore, E. L., Pinto, R. S., Lhullier, F. L. R., Correa, C. S., Alberton, C. L., Pinto, S. S., ... & Krueger, L. F. M. (2010). Physiological effects of concurrent training in elderly men. *International journal of sports medicine*, 31(10), 689-697.
- Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*, 67(9), 1716-1725.
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knäuf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & SeVeri, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28(2), 203.
- Carbajo-Pescador, S., Porras, D., García-Medavilla, M. V., Martínez-Flórez, S., Juárez-Fernández, M., Cuevas, M. J., & Sánchez-Campos, S. (2019). Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Disease models & mechanisms*, 12(5), dmm039206.
- Carnero, E. A., Amati, F., Pinto, R. S., Valamatos, M. J., Mil-Homens, P., & Sardinha, L. B. (2014). Regional fat mobilization and training type on sedentary, premenopausal

- oVerweight and obese women. *Obesity*, 22(1), 86-93.
- Castro, A. P., SilVa, K. K., Medeiros, C. S., AlVes, F., Araujo, R. C., & Almeida, J. A. (2021). Effects of 12 weeks of resistance training on rat gut microbiota composition. *Journal of Experimental Biology*, 224(12), jeb242543.
- Cerdá, B., Pérez, M., Pérez-Santiago, J. D., Tornero-Aguilera, J. F., González-Soltero, R., & Larrosa, M. (2016). Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health?. *Frontiers in physiology*, 7, 51.
- Cerdá, B., Pérez, M., Pérez-Santiago, J. D., Tornero-Aguilera, J. F., González-Soltero, R., & Larrosa, M. (2016). Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health?. *Frontiers in physiology*, 7, 51.
- Chakraborti, C. K. (2015). New-found link between microbiota and obesity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 6(4), 110.
- Choi, J. J., Eum, S. Y., Rampersaud, E., Daunert, S., Abreu, M. T., & Toborek, M. (2013). Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environmental health perspectives*, 121(6), 725-730.
- Claes, S., Myint, A. M., Domschke, K., Del-FaVero, J., Entrich, K., Engelborghs, S. & Rothermundt, M. (2011). The kynurenine pathway in major depression: haplotype analysis of three related functional candidate genes. *Psychiatry research*, 188(3), 355-360.
- Claesson, M. J., Cusack, S., O'SulliVan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E. & O'Toole, P. W. (2011). Composition, Variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4586-4591.
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'SulliVan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A. & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913-1920.
- Cooper, D. N., Martin, R. J., & Keim, N. L. (2015, June). Does whole grain consumption alter gut microbiota and satiety?. In *Healthcare* (Vol. 3, No. 2, pp. 364-392). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Cousin, F. J., Jouan-Lanhouet, S., Théret, N., Brenner, C., Jouan, E., Le Moigne-Muller, G. & Jan, G. (2016). The probiotic *Propionibacterium freudenreichii* as a new adjuVant for TRAIL-based therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*, 7(6), 7161.
- Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behaVior. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 187-192.
- Dalsky, G. P., Stocke, K. S., Ehsani, A. A., SLATOPOLSKY, E., LEE, W. C., & BIRGE Jr, S. J. (1988). Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Annals of internal medicine*, 108(6), 824-828.
- Den Besten, G., Van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 54(9), 2325-2340.
- Derrien, M., Vaughan, E. E., Plugge, C. M., & de Vos, W. M. (2004). *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International journal of systematic and eVolutionary microbiology*, 54(5), 1469-1476.
- Dokladny, K., Zuhl, M. N., & Moseley, P. L. (2016). Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise. *Journal of Applied Physiology*, 120(6), 692-701.
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 17(2), 162-184.
- Egshatyan, L., Kashtanova, D., Popenko, A., TkacheVa, O., Tyakht, A., AlexeeV, D. & BoytsoV, S. (2016). Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocrine Connections*, 5(1), 1-9.



- Everard, A., & Cani, P. D. (2014). Gut microbiota and GLP-1. *ReViews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15(3), 189-196.
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B. & Cani, P. D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the national academy of sciences*, 110(22), 9066-9071.
- Fleck, S. J., & Kraemer, W. J. (2017). *Fundamentos do treinamento de força muscular*. Artmed Editora.
- Forsythe, P., Bienenstock, J., & Kunze, W. A. (2014). Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease*, 115-133.
- Fragala, M. S., Cadore, E. L., Dorgo, S., Izquierdo, M., Kraemer, W. J., Peterson, M. D., & Ryan, E. D. (2019). Resistance training for older adults: position statement from the national strength and conditioning association. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 33(8).
- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R. & Ley, R. E. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 159(4), 789-799.
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2012). The human microbiome: our second genome. *Annual reView of genomics and human genetics*, 13, 151-170.
- Guasch-Ferré, M., Hruby, A., Toledo, E., Clish, C. B., Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., & Hu, F. B. (2016). Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic reView and meta-analysis. *Diabetes care*, 39(5), 833-846.
- Häkkinen, K., Alen, M., Kraemer, W. J., Gorostiaga, E., Izquierdo, M., Rusko, H. & PääVolainen, L. (2003). Neuromuscular adaptations during concurrent strength and endurance training versus strength training. *European journal of applied physiology*, 89(1), 42-52.
- Häkkinen, K., Newton, R. U., Gordon, S. E., McCormick, M., Volek, J. S., Nindl, B. C., & Kraemer, W. J. (1998). Changes in muscle morphology, electromyographic activity, and force production characteristics during progressive strength training in young and older men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 53(6), B415-B423.
- Harkin, A. (2014). Muscling in on depression. *New England Journal of Medicine*, 371(24), 2333-2334.
- Hawley, J. A., Maughan, R. J., & Hargreaves, M. (2015). Exercise metabolism: historical perspective. *Cell metabolism*, 22(1), 12-17.
- Hoffman-Goetz, L., & Quadrilatero, J. (2003). Treadmill exercise in mice increases intestinal lymphocyte loss via apoptosis. *Acta physiologica scandinavica*, 179(3), 289-297.
- Hoffman-Goetz, L., PerVaiz, N., Packer, N., & Guan, J. (2010). Freewheel training decreases pro-and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes. *Brain, behavior, and immunity*, 24(7), 1105-1115.
- Hoffman-Goetz, L., Spagnuolo, P. A., & Guan, J. (2008). Repeated exercise in mice alters expression of IL-10 and TNF- $\alpha$  in intestinal lymphocytes. *Brain, behavior, and immunity*, 22(2), 195-199.
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A reView. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(1), 1-10.
- Jackson, M. A., Jeffery, I. B., Beaumont, M., Bell, J. T., Clark, A. G., Ley, R. E. & Steves, C. J. (2016). Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome medicine*, 8(1), 1-11.
- Johannesson, E., Simrén, M., Strid, H., Bajor, A., & Sadik, R. (2011). Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ACG*, 106(5), 915-922.

- Joyner, M. J., & Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *The Journal of physiology*, 586(1), 35-44.
- Kang, S. S., Jeraldo, P. R., Kurti, A., Miller, M. E. B., Cook, M. D., Whitlock, K. & Fryer, J. D. (2014). Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Molecular neurodegeneration*, 9(1), 1-12.
- Karl, J. P., Margolis, L. M., Madslie, E. H., Murphy, N. E., Castellani, J. W., Gundersen, Y., & Pasiakos, S. M. (2017). Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(6), G559-G571.
- Kasımay, Ö., Güzel, E., Gemici, A., Abdylı, A., SuloVari, A., Ercan, F., & Yeğen, B. Ç. (2006). Colitis-induced oxidative damage of the colon and skeletal muscle is ameliorated by regular exercise in rats: the anxiolytic role of exercise. *Experimental physiology*, 91(5), 897-906.
- Kelly, C. P., & LaMont, J. T. (2008). *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *New England Journal of Medicine*, 359(18), 1932-1940.
- Kern, T., Blond, M. B., Hansen, T. H., Rosenkilde, M., Quist, J. S., Gram, A. S. & Stallknecht, B. (2020). Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial. *International Journal of Obesity*, 44(1), 125-135.
- Khalili, H., Ananthkrishnan, A. N., Konijeti, G. G., Liao, X., Higuchi, L. M., Fuchs, C. S., ... & Chan, A. T. (2013). Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *Bmj*, 347.
- Kim, S., & Jazwinski, S. M. (2018). The gut microbiota and healthy aging: a mini-review. *Gerontology*, 64(6), 513-520.
- Kobayashi, Y., Hara, N., Sugimoto, R., Mifuji-Moroka, R., Tanaka, H., Eguchi, A., ... & Taguchi, O. (2017). The associations between circulating bile acids and the muscle volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Internal Medicine*, 56(7), 755-762.
- LeBlanc, J. G., Chain, F., Martín, R., Bermúdez-Humarán, L. G., Courau, S., & Langella, P. (2017). Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microbial cell factories*, 16(1), 1-10.
- Lessa, F. C., Mu, Y., Bamberg, W. M., Beldavs, Z. G., Dumyati, G. K., Dunn, J. R. & McDonald, L. C. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 825-834.
- Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G. & Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 5(1), 1-19.
- Li, X., Shimizu, Y., & Kimura, I. (2017). Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 17-010.
- Liu, R., Hong, J., Xu, X., Feng, Q., Zhang, D., Gu, Y. & Wang, W. (2017). Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature medicine*, 23(7), 859-868.
- Liu, Y., Wang, Y., Ni, Y., Cheung, C. K., Lam, K. S., Wang, Y., ... & Xu, A. (2020). Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell metabolism*, 31(1), 77-91.
- Luo, B., Xiang, D., Nieman, D. C., & Chen, P. (2014). The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. *Brain, behavior, and immunity*, 39, 99-106.
- Lupp, C., Robertson, M. L., Wickham, M. E., Sekirov, I., Champion, O. L., Gaynor, E. C., & Finlay, B. B. (2007). Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell host & microbe*, 2(2), 119-129.
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease.

- New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369-2379.
- Macfarlane, G. T., Gibson, G. R., & Cummings, J. H. (1992). Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon. *Journal of Applied Bacteriology*, 72(1), 57-64.
- Mach, N., & Fuster-Botella, D. (2017). Endurance exercise and gut microbiota: A review. *Journal of sport and health science*, 6(2), 179-197.
- Manco, M., Putignani, L., & Bottazzo, G. F. (2010). Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocrine reviews*, 31(6), 817-844.
- Marchesi, J. R., Adams, D. H., FaVa, F., Hermes, G. D., Hirschfield, G. M., Hold, G. & Hart, A. (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, 65(2), 330-339.
- Matt, S. M., Allen, J. M., Lawson, M. A., Mailing, L. J., Woods, J. A., & Johnson, R. W. (2018). Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice. *Frontiers in immunology*, 9, 1832.
- Mazmanian, S. K., Round, J. L., & Kasper, D. L. (2008). A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, 453(7195), 620-625.
- McCARTHY, J. P., Pozniak, M. A., & Agre, J. C. (2002). Neuromuscular adaptations to concurrent strength and endurance training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34(3), 511-519.
- McFadzean, R. (2014). Exercise can help modulate human gut microbiota. *Undergraduate Honors Theses*, 155.
- McKenna, C. F., Salvador, A. F., Hughes, R. L., Scaroni, S. E., Alamilla, R. A., Askow, A. T., & Burd, N. A. (2021). Higher protein intake during resistance training does not potentiate strength, but modulates gut microbiota, in middle-aged adults: a randomized control trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 320(5), E900-E913.
- Methé, B. A., Nelson, K. E., Pop, M., Creasy, H. H., Giglio, M. G., Huttenhower, C. & Mannon, P. J. (2012). A framework for human microbiome research. *Nature*, 486(7402), 215.
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F. & Messina, G. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes*, 7(3), 189-200.
- Motiani, K. K., Collado, M. C., Eskelinen, J. J., Virtanen, K. A., Löyttyniemi, E., Salminen, S., ... & Hannukainen, J. C. (2020). Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(1), 94.
- Munukka, E., Ahtiainen, J. P., Puigbó, P., Jalkanen, S., Pahkala, K., Keskitalo, A. & Pekkala, S. (2018). Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in overweight women. *Frontiers in microbiology*, 9, 2323.
- Munukka, E., Ahtiainen, J. P., Puigbó, P., Jalkanen, S., Pahkala, K., Keskitalo, A. & Pekkala, S. (2018). Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in overweight women. *Frontiers in microbiology*, 9, 2323.
- Nelson, M. E., Fiatarone, M. A., Morganti, C. M., Trice, I., Greenberg, R. A., & Evans, W. J. (1994). Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures: a randomized controlled trial. *Jama*, 272(24), 1909-1914.
- Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(10), 573-584.
- Nutting, C. W., Islam, S. A. I. F. U. L., & Daugirdas, J. T. (1991). Vasorelaxant effects of short chain fatty acid salts in rat caudal artery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 261(2), H561-H567.

- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688-693.
- PaaVolainen, L., Hakkinen, K., Hamalainen, I., Nummela, A., & Rusko, H. (1999). Explosive-strength training improves 5-km running time by improving running economy and muscle power. *Journal of applied physiology*, 86(5), 1527-1533.
- Palm, N. W., De Zoete, M. R., Cullen, T. W., Barry, N. A., Stefanowski, J., Hao, L. & Flavel, R. A. (2014). Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*, 158(5), 1000-1010.
- Palmer, T. B., Thiele, R. M., & Thompson, B. J. (2017). Age-related differences in maximal and rapid torque characteristics of the hip extensors and dynamic postural balance in healthy, young and old females. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 31(2), 480-488.
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457-465.
- Pedersen, H. K., Gudmundsdottir, V., Nielsen, H. B., Hyotylainen, T., Nielsen, T., Jensen, B. A., & MetaHIT Consortium. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535(7612), 376-381.
- PerVaiz, N., & Hoffman-Goetz, L. (2012). Immune cell inflammatory cytokine responses differ between central and systemic compartments in response to acute exercise in mice. *Exerc Immunol Rev*, 18, 142-157.
- Pingitore, A., Chambers, E. S., Hill, T., Maldonado, I. R., Liu, B., Bewick, G. & Persaud, S. J. (2017). The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(2), 257-265.
- Pluznick, J. L. (2017). Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation. *Current hypertension reports*, 19(4), 25.
- Pluznick, J. L., Protzko, R. J., GeVorgyan, H., Peterlin, Z., Sipos, A., Han, J. & Caplan, M. J. (2013). Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(11), 4410-4415.
- Purwana, I., Zheng, J., Li, X., Deurloo, M., Son, D. O., Zhang, Z. & Wang, Q. (2014). GABA promotes human  $\beta$ -cell proliferation and modulates glucose homeostasis. *Diabetes*, 63(12), 4197-4205.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.
- RiVière, A., Selak, M., Lantin, D., Leroy, F., & De Vuyst, L. (2016). Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Frontiers in microbiology*, 7, 979.
- Safdar, A., Saleem, A., & Tarnopolsky, M. A. (2016). The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(9), 504-517.
- Sayin, S. I., Wahlström, A., Felin, J., Jäntti, S., Marschall, H. U., Bamberg, K. & Bäckhed, F. (2013). Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell metabolism*, 17(2), 225-235.
- Schönfeld, P., & Wojtczak, L. (2016). Short-and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *Journal of lipid research*, 57(6), 943-954.
- Sohail, M. U., Yassine, H. M., Sohail, A., & Al Thani, A. A. (2019). Impact of physical exercise on gut microbiome, inflammation, and the pathobiology of metabolic disorders. *The review of diabetic studies: RDS*, 15, 35.

- Steib, S., Schoene, D., & Pfeifer, K. (2010). Dose-response relationship of resistance training in older adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, *42*(5), 902-14.
- Stevens, B. R., Goel, R., Seungbum, K., Richards, E. M., Holbert, R. C., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2018). Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut*, *67*(8), 1555-1557.
- Sun, L., Yu, Z., Ye, X., Zou, S., Li, H., Yu, D. & Lin, X. (2010). A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes care*, *33*(9), 1925-1932.
- Tang, W. W., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation research*, *120*(7), 1183-1196.
- Taniguchi, H., Tanisawa, K., Sun, X., Kubo, T., Hoshino, Y., Hosokawa, M. & Higuchi, M. (2018). Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiological reports*, *6*(23), e13935.
- Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Yadava, K., Sichelstiel, A. K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C. & Marsland, B. J. (2014). Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature medicine*, *20*(2), 159-166.
- TuoVinen, E., Keto, J., Nikkilä, J., Mättö, J., & Lähteenmäki, K. (2013). Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal Clostridium species. *Anaerobe*, *19*, 70-76.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, *444*(7122), 1027-1031.
- Viloria, M., Lara-Padilla, E., Campos-Rodríguez, R., Jarillo-Luna, A., Reyna-Garfias, H., López-Sánchez, P., ... & García-Latorre, E. (2011). Effect of moderate exercise on IgA levels and lymphocyte count in mouse intestine. *Immunological investigations*, *40*(6), 640-656.
- Westcott, W. L. (2012). Resistance training is medicine: effects of strength training on health. *Current sports medicine reports*, *11*(4), 209-216.
- Whitman, W. B., Coleman, D. C., & Wiebe, W. J. (1998). Prokaryotes: the unseen majority. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(12), 6578-6583.
- Willemsen, L. E. M., Koetsier, M. A., Van De Venter, S. J. H., & Van Tol, E. A. F. (2003). Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut*, *52*(10), 1442-1447.
- Wlodarska, M., Kostic, A. D., & Xavier, R. J. (2015). An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe*, *17*(5), 577-591.
- Wu, C. H., Ko, J. L., Liao, J. M., Huang, S. S., Lin, M. Y., Lee, L. H. & Ou, C. C. (2019). D-methionine alleviates cisplatin-induced mucositis by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal inflammation. *Therapeutic advances in medical oncology*, *11*, 1758835918821021.
- Zhai, R., Xue, X., Zhang, L., Yang, X., Zhao, L., & Zhang, C. (2019). Strain-specific anti-inflammatory properties of two Akkermansia muciniphila strains on chronic colitis in mice. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *9*, 239.
- Zhao, X., Zhang, Z., Hu, B., Huang, W., Yuan, C., & Zou, L. (2018). Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Frontiers in microbiology*, *9*, 765.
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X. & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular psychiatry*, *21*(6), 786-796.
- Zhong, F., Wen, X., Yang, M., Lai, H. Y., Momma, H., Cheng, L. & Huang, C. (2021). Effect

- of an 8-week Exercise Training on Gut Microbiota in Physically Inactive Older Women. *International Journal of Sports Medicine*, 42(07), 610-623.
- Zierath, J. R., & Wallberg-Henriksson, H. (2015). Looking ahead perspective: where will the future of exercise biology take us?. *Cell metabolism*, 22(1), 25-30.
- Zuhl, M., Dokladny, K., Mermier, C., Schneider, S., Salgado, R., & Moseley, P. (2015). The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Stress and Chaperones*, 20(1), 85-93.