
Educação Física

Hiago Moreno Camilo

**Do exógeno para o endógeno: o exercício físico na
modificação da microbiota intestinal como mais uma
abordagem terapêutica**



Rio Claro
2017

HIAGO MORENO CAMILO

Do exógeno para o endógeno: o exercício físico na modificação da microbiota intestinal como mais uma abordagem terapêutica

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Gabarra de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Câmpus de Rio Claro, para obtenção do grau de Bacharel em Educação Física.

Rio Claro
2017

617.1027 Camilo, Hiago Moreno
C183d Do exógeno para o endógeno: o exercício físico na
modificação da microbiota intestinal como mais uma
abordagem terapêutica / Hiago Moreno Camilo. - Rio Claro,
2017
44 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Educação
Física) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de
Bióciências de Rio Claro

Orientador: Alexandre Gabarra de Oliveira

1. Medicina esportiva. 2. Flora intestinal. 3. Atividade
física. 4. Saúde. I. Título.

Dedico este trabalho aos meus amados pais, que com muita luta me proporcionaram a oportunidade de estudar e chegar onde estou hoje.

Dedico ainda, este trabalho, à minha namorada, que participou de alguns dos momentos mais importantes na produção do mesmo.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo suporte e oportunidade.

À minha namorada, pelo companheirismo e suporte.

Às grandes amizades formadas durante esses anos.

Aos grandes professores, que de alguma forma foram importantes para o meu crescimento acadêmico.

Ao meu orientador, que com paciência e excelência fez de tudo o possível para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

A falta de exercício físico e a alta ingestão calórica constituem o estilo de vida moderno que vem crescendo ao longo dos anos. Conseqüentemente, o número de doenças relacionadas como inflamação de baixo grau, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, entre outras, igualmente vêm aumentando em quantidades alarmantes. Concomitantemente, a gama de abordagens terapêuticas disponíveis também cresce para que os profissionais da saúde responsáveis pelo tratamento dessas doenças tenham mais recursos para exercer sua atividade. Nos últimos anos, o intestino vem sendo muito estudado pela sua capacidade de, através da microbiota intestinal (ou flora intestinal), influenciar no surgimento e/ou na prevenção de doenças como as supramencionadas. Curiosamente, estudos anteriores também reportaram o papel do exercício físico na modificação benéfica da microbiota intestinal, dessa forma, contribuindo para a promoção da saúde. Diante disso, nesse trabalho nós tivemos como objetivo revisar os materiais publicados nos últimos anos sobre essa relação entre o exercício físico, a microbiota intestinal e a saúde. Esperamos que com essas informações seja possível de se obter novas perspectivas de tratamento que contribuam para a gama de recursos disponíveis aos profissionais da saúde.

Palavras-chave: Flora intestinal. Atividade física. Saúde.

ABSTRACT

The lack of physical exercise and high caloric intake constitute the modern lifestyle that has been growing over the years. Consequently, the number of related diseases such as low-grade inflammation, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, among others, are also increasing in alarming amounts. At the same time, the range of available therapeutic approaches also grows so that the health professionals responsible for treating these diseases have more resources to carry out their activity. In the last recent years, the intestine has long been studied for its ability to influence the onset and/or prevention of diseases such as those mentioned above through the intestinal microbiota (or intestinal flora). Interestingly, previous studies have also reported the role of physical exercise in the beneficial modification of the intestinal microbiota, thereby contributing, along with the intestine, to health promotion. In this work, we seek to review the materials published in recent years on this relationship between physical exercise, intestinal microbiota, and health. We hope that with this information it will be possible to obtain new treatment perspectives that contribute to the range of resources available to health professionals.

Keywords: Intestinal Flora. Physical activity. Health.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVO	13
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	14
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
4.1 Flora & Obesidade	15
4.2 Resistência à insulina e Diabetes Mellitus	20
4.3 Exercício Físico: Benefícios, Microbiota Intestinal e Patologias	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Nós convivemos com trilhões de microrganismos que estão estabelecidos em nossas diversas superfícies mucosas como os tratos respiratório, geniturinário, e gastrointestinal (GI) (SHEN, 2017; NICHOLSON et al., 2012). Dentro do trato GI, bactérias simbióticas e outros microrganismos como fungos e vírus formam o que é conhecida como a microbiota intestinal (MI). Essa relação entre MI e hospedeiro pode ser mutualmente benéfica ou não, dependendo dos microrganismos residentes e dos metabólitos gerados por estes, que contribuem para a homeostase do organismo (NICHOLSON et al., 2012).

Ao longo dos últimos anos a MI tem sido muito estudada e apontada como um possível fator responsável por influenciar o desenvolvimento e/ou atenuação de doenças como inflamação de baixo grau, obesidade, aterosclerose (WĘGIELSKA; SULIBURSKA, 2016), doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn (NAGAO-KITAMOTO; KAMADA, 2017), câncer de cólon (MACDONALD; WAGNER, 2012), resistência à insulina, diabetes tipo 2 (KARLSSON et al., 2013), alergia (dermatite e asma) (ARRIETA; FINLAY, 2014; INOUE; SHIMOJO, 2014) e autismo (PARRACHO, 2005 apud CERDÁ et al., 2016). Além disso, a composição da MI possui também a capacidade de modular o controle da permeabilidade intestinal e consequentemente a homeostase do organismo em relação ao metabolismo, à nutrição e ao sistema imune, entre outros aspectos (GUINANE; COTTER, 2013).

Historicamente e fisiologicamente, a MI tem o papel de processar (digerir) e absorver os macro e micro nutrientes necessários para o funcionamento do organismo, além da reabsorção da água. Mais adiante, a MI contribui no metabolismo, na imunomodulação e na proteção contra agentes patogênicos (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Embora antigamente pensava-se que a MI era composta de 500-1000 espécies de micróbios (JANDHYALA, 2015), estudos recentes estimaram que a mesma possui entre 18.000 e 36.000 espécies (FRANK et al., 2007). A partir daí, para promover seu papel fisiológico no organismo, a MI deve estar colonizada em diversidade, saudável, ou seja, em condições fisiológicas, composta por espécies de microrganismos que favoreçam a saúde.

A MI humana é dominada por cinco filos bacterianos (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacterias e Verrucomicrobia) e um Archaea (Euryarchaeota). Os grupos bacterianos menos prevalentes são distribuídos entre Cyanobacteria, Fusobacteria, Lentisphaerae, Spirochaetes e TM7 (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

O filo Firmicutes contém gêneros relevantes, incluindo *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* (várias linhagens dos quais são probióticos) e os produtores de butirato *Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia* (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

Em Bacteroidetes, temos os gêneros *Bacteroides*, *Prevotella* e *Xylanibacter* que degradam uma variedade de glicanos complexos (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

O filo de Actinobacteria inclui *Collinsella* e *Bifidobacterium* (que contém linhagens probióticas). Proteobacterias comuns são *Escherichia* (da família Enterobacteriaceae) e *Desulfovibrio* (que contém bactérias redutoras de sulfato). Verrucomicrobia foi recentemente descoberta e inclui *Akkermansia* (especializados na degradação do muco; uma das mais associadas com o fenótipo magro). Euryarchaeota contém o *Methanobrevibacter* como prevalente (que está envolvido na continuação da metanogênese intestinal) (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

Em resumo, uma MI saudável, acima de tudo, é composta predominantemente dos filos Firmicutes e Bacteroidetes seguidos dos Actinobacteria e Verrucomicrobia (JANDHYALA, 2015). Ainda, tradicionalmente, a razão Firmicutes: Bacteroidetes tem sido atrelada à predisposição de estados patológicos (JANDHYALA, 2015). Entretanto, a variação constante presente nessa razão, constatada por estudos recentes, mesmo em indivíduos considerados saudáveis, torna a confiança nessa relação como uma medida padrão um tanto quanto contestável (JANDHYALA, 2015).

A MI mantém uma relação simbiótica com a mucosa intestinal e confere importantes funções metabólicas, imunológicas e protetoras no indivíduo saudável. A microbiota intestinal, que deriva seus nutrientes da dieta e do derramamento de células epiteliais do hospedeiro, é considerada um órgão, por si só, com uma extensa capacidade metabólica e importante plasticidade funcional (JANDHYALA, 2015; SONNENBURG, 2005).

Por exemplo, a fermentação de frutanos provenientes da alimentação aumenta quando camundongos gnotobióticos (livres de germes patogênicos específicos) que foram colonizados com *Bacteroides thetaiotaomicron*, são também

colonizados com *Methanobrevibacter smithii* (SAMUEL; GORDON, 2006 apud TREMAROLI; BÄCKHED, 2012). *B. thetaiotaomicron* produz mais acetato e formiato e *M. smithii* usa formiato para metanogênese. Essas interações promovem uma fermentação mais eficiente de carboidratos e um aumento de absorção de energia pelo intestino que resultam em um aumento da adiposidade em camundongos colonizados com ambos *B. thetaiotaomicron* e *M. smithii* em comparação com os colonizados apenas com *B. thetaiotaomicron*. Dessa forma, a composição da MI e as interações metabólicas entre suas espécies podem, portanto, afetar a digestão de alimentos e a extração e utilização de energia (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

A caracterização da comunidade existente na MI através do seu representante comum, a microbiota fecal, pelo método de pesquisa com RNA ribossomal 16S demonstrou que a MI humana é uma comunidade complexa constituída de 100 trilhões de células archaeal e bacterianas (QIN et al., 2010). Sendo uma comunidade dominada por bactérias, com mais de 90% das espécies pertencendo a Firmicutes e Bacteroidetes, a MI é altamente distinta entre indivíduos quando se refere à variabilidade, uma vez que a comunidade microbiana intestinal de cada pessoa varia nas linhagens bacterianas específicas presentes, porém, determinados grupos de colonizadores e genes intestinais, que são considerados comuns à todo ser humano, são compartilhados entre indivíduos e são necessários para o bom funcionamento do intestino (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012; TURNBAUGH et al., 2008).

Um método importante de estudo dos efeitos da variabilidade biocenótica presente na MI, explorado em diversos estudos anteriores, é a utilização de camundongos germ-free, ou seja, aqueles que nascem e são criados sem qualquer contato com micro-organismos vivos. Essa afirmação se concretiza uma vez que esses camundongos podem ser colonizados tanto com espécies microbianas selecionadas quanto com comunidades inteiras provenientes de outros camundongos ou mesmo de humanos, tornando possível investigar a transmissibilidade de fenótipos fisiológicos e patológicos e examinar o papel que a MI tem em algum fenótipo específico (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012). Dessa forma, a MI desses camundongos germ-free pode ser colonizada com comunidades que modulam a densidade de massa óssea (SJÖGREN et al., 2012), promovem o estoque de gordura (BACKHED et al., 2004), angiogênese intestinal (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012; STAPPENBECK; HOOPER; GORDON, 2002) e o desenvolvimento de uma resposta

imunológica (LARSSON et al., 2011; GABORIAU-ROUTHIAU et al., 2009), com o objetivo de entender melhor essa relação entre MI e hospedeiro.

Devido ao alto foco no estudo desse tema, novos métodos de pesquisa surgiram e foram cada vez mais sendo implementados. Dessa forma, além do melhor entendimento do funcionamento da MI em seu papel comumente conhecido (processar e absorver os macro e micro nutrientes) novos papéis foram sendo relacionados a mesma, como a capacidade de influenciar na imunomodulação, na permeabilidade intestinal e no desenvolvimento e/ou atenuação de patologias.

Como órgão influente na regulação imunológica a MI contribui para a imunomodulação intestinal em conjunto com os sistemas imunológico inato e adaptativo. Os componentes e os tipos de células do sistema imunitário que participam no processo imunomodulatório incluem os tecidos linfóides associados ao intestino (GALT), células T efectoras e reguladoras, células B produtoras de IgA (plasmáticas), células linfóides inatas do Grupo 3, e, macrófagos residentes e células dendríticas na lâmina própria (JANDHYALA, 2015).

O papel da MI na formação de GALT normalizados está implicado pelo desenvolvimento prejudicado das Placas de Peyer e folículos linfóides isolados que são marcados pela abundância de imunoglobulinas IgE⁺ B em vez das IgA⁺ B normalmente vistas (DURKIN, 1981 apud JANDHYALA, 2015). As respostas das células T efectoras no intestino também mostraram ser controladas principalmente por respostas Th2 em oposição às respostas Th1 (CHUNG et al., 2012). O último é mediado principalmente pelas células Th1 e Th17 sob um meio fisiológico; e acredita-se que as bactérias comensais intestinais influenciem na sinalização de TLR-MyD88 através da ativação de IL1 β , que por sua vez promove o desenvolvimento da IL17 (HASEGAWA et al., 2009).

A microbiota intestinal também é essencial para o desenvolvimento e função normal das células reguladoras Foxp3⁺ T (Treg), embora os mecanismos que resultam nesse fenômeno ainda não estejam totalmente claros (JANDHYALA, 2015). Como exemplo, alguns grupos *Clostridium* podem ser ou independentes dos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) ou dependentes dos mecanismos dependentes de My-D88 (GEUKING et al., 2011). No caso dos *Bacillus fragilis*, a indução de Tregs parece ser mediada por ativação do TLR2 pelo polissacarídeos A (ROUND et al., 2011). Os AGCs (principalmente o butirato) também foram relacionados com o desenvolvimento e função das Tregs. Foi demonstrado que os AGCs ativam os

receptores acoplados à proteína G, os quais são expressados pelas células epiteliais intestinais, e regulam Treg por regulação epigenética (aumento da acetilação) do locus (posição) do *Foxp3* (ARPAIA et al., 2013; FURUSAWA et al., 2013; SMITH et al., 2013).

Foi demonstrado em estudos anteriores que na MI, principalmente microrganismos Gram-negativos como *Bacteroides*, ativam células dendríticas intestinais (DCs) que, por sua vez, induzem células plasmáticas na mucosa intestinal a expressar IgA secretor (HE et al., 2007). Ainda que as formas pelas quais esse mecanismo ocorre ainda não estejam claras, supõe-se que esta função seja mediada pela sinalização de My-D88 na lâmina própria e DCs foliculares. A sinalização de My-D88 pode ser ativada pela MI (JANDHYALA, 2015).

Devido a essa capacidade do intestino de exercer influência na regulação da homeostase do organismo, a quebra no equilíbrio da microbiota intestinal, chamada de disbiose intestinal, pode causar uma desarmonia na permeabilidade intestinal e resultar no surgimento de diversas doenças como as mencionadas anteriormente (SHEN, 2017). Ainda, as chances de ocorrência desses problemas são aumentadas devido ao estilo de vida moderno que se caracteriza basicamente pela alta ingestão calórica e baixo nível de atividade física (A JEBB; MOORE, 1999 apud BAOTHMAN et al., 2016).

Estudos anteriores com modelos animais, que lançaram mão do transplante de flora, demonstraram efeitos importantes da flora, onde transplantes entre indivíduos saudáveis e indivíduos obesos resultaram em ganho de peso nos primeiros e perda de peso no segundo grupo, fato que reforça a capacidade do intestino de, através da microbiota intestinal, regular a homeostase do organismo e promover e/ou atenuar doenças como a obesidade e outras como a resistência à insulina (RIDAURA et al., 2013).

Paralelamente, pesquisas têm mostrado que o exercício físico tem a capacidade de modular o equilíbrio da microbiota intestinal através da estimulação do surgimento de microrganismos benéficos no intestino, ajudando, portanto, a reverter o equilíbrio entre as bactérias “ruins” contra bactérias “boas”. Dessa forma, o exercício físico pode ser visto como um meio preventivo ou uma ferramenta terapêutica muito importante, uma vez que tem a capacidade de melhorar o quadro patológico de doenças como as mencionadas anteriormente e tem relação de risco/benefício positivíssima, ou seja, os danos causados pelo sedentarismo excedem em muito as

possíveis complicações resultantes da realização de exercícios físicos (TALES DE CARVALHO, 1996).

Diante desse panorama, foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema com a intenção de organizar as descobertas sobre o assunto nos últimos anos partindo da ideia de que é de extrema importância o entendimento dessa relação entre a microbiota intestinal, o exercício físico e a regulação da homeostase do organismo. Por intermédio dessas descobertas e do entendimento de todos os mecanismos e processos pelos quais essa relação atua será possível de se obter novas perspectivas sobre a utilização do exercício físico na prevenção, no tratamento de doenças e na manutenção da saúde.

2 OBJETIVO

Esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura buscando reunir as informações a respeito da relação entre a microbiota intestinal, a homeostase do organismo e o exercício físico presentes nos diversos materiais publicados sobre o tema ao longo dos últimos anos.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica não sistemática nas bases de dados online PubMed, Scielo, Google Scholar e também a base de dados do sistema de bibliotecas da UNESP em busca de artigos científicos, teses e dissertações que discutiam microbiota intestinal e exercício físico.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Flora & Obesidade

O aumento da obesidade e suas comorbidades relacionadas em países ocidentalizados ao longo das últimas décadas representa uma epidemia mundial cada vez mais emergente que traz consigo grandes desafios para as economias e sociedades mundiais com relação a saúde geral. Nos últimos anos, a taxa global de obesidade aumentou a um nível onde 1 a cada 10 pessoas são obesas (EXAME, 2017). A obesidade e suas comorbidades, incluindo síndrome metabólica, diabetes e doenças cardíacas, têm efeitos prejudiciais sobre a qualidade de vida e custos substanciais para indivíduos e também para o poder público.

A obesidade não pode ser apenas explicada como sendo uma associação entre o aumento na ingestão calórica e a inatividade física, na realidade a causa da obesidade vem sendo considerada multifatorial, incluindo a interação complexa de genética e meio ambiente, que engloba dieta, fatores de desenvolvimento, estilo de vida (como tendências hedonistas e padrões de sono alterados) e uso de antibióticos (MARTINEZ; PIERRE; CHANG, 2016). Curiosamente, os microrganismos intestinais são afetados por todos esses fatores na estrutura e função de suas comunidades e, por sua vez, iniciam inter-relações entre hospedeiro e micróbios que podem prejudicar a homeostase do metabolismo e da imunidade (MARTINEZ; PIERRE; CHANG, 2016).

Em condições fisiológicas, a composição e a atividade da MI são estáveis. A função da barreira intestinal é mantida através de vários mecanismos, como a localização e distribuição apropriadas de proteínas tight junction (claudina, ZO-1 e ocludina), um tom de funcionamento normal do sistema endocanabinoide e desintoxicação de LPS por fosfatase alcalina intestinal (EVERARD; CANI, 2013). Juntos, esses fatores contribuem para a manutenção de homeostase apropriada de energia, lipídios e inflamação. A obesidade e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são caracterizadas por alterações da barreira intestinal que levam a uma ruptura na relação simbiótica entre hospedeiro e MI (EVERARD; CANI, 2013). Este aumento na permeabilidade intestinal resulta de diferentes distúrbios: 1° Alterações na composição e/ou atividade da MI; 2° Alterações na expressão, localização e distribuição de proteínas tight junction (claudina, ZO-1 e ocludina) levando a um

aumento da permeabilidade do intestino paracelular; 3° Superativação do receptor CB1; 4° Uma diminuição da atividade da fosfatase alcalina intestinal levando a uma diminuição da desintoxicação de LPS (EVERARD; CANI, 2013). As alterações da barreira intestinal são responsáveis pela endotoxemia metabólica, levando a inflamações de baixo grau e distúrbios metabólicos (por exemplo, alterações na homeostase de glicose e lipídica) (EVERARD; CANI, 2013).

O transplante de microbiota fecal de micróbios que estão sob estressores ambientais, como dieta e obesidade, pode induzir um fenótipo semelhante nos ambientes em que serão inseridos (TURNBAUGH et al., 2009). A MI é, por definição, um órgão microbiano (vital para funções intestinais e sistêmicas), do qual as pessoas não podem viver sem, no entanto, também é um órgão transplantável (ou seja, via transplante de microbiota fecal). Esta técnica é comumente utilizada para tratamento de infecção por *Clostridium difficile*, uma bactéria Gram-positiva comensal do trato gastrointestinal responsável por doenças gastrointestinais associadas a antibióticos (WIKIPÉDIA, 2017); porém, recentemente foi estudada para uso em outras condições, dentre essas a obesidade. No entanto, outras terapias profiláticas visando o microbioma, como prebióticos (alimento dos probióticos) e probióticos (microrganismos vivos), podem conferir melhoras modestas, mas positivas, em relação aos sintomas associados à obesidade e suas comorbidades (MARTINEZ; PIERRE; CHANG, 2016). Para fins de melhor esclarecimento, os probióticos são microrganismos que podem produzir benefícios ao organismo do receptor se administrados em quantidade e forma adequados. Podem inclusive serem administrados na forma de suplementos (SAAD, 2006). Portanto, a administração dos probióticos em forma e quantidade adequadas ao objetivo previamente estabelecido pode conferir benefícios ao receptor, uma vez que esses probióticos além de produzirem seus efeitos logo no primeiro momento, também irão favorecer o surgimento de novas bactérias benéficas (SAAD, 2006). Já os prebióticos são elementos nutricionais provenientes de alimentos da dieta de um indivíduo. Esses componentes alimentares não são digeríveis e promovem a seleção de microrganismos benéficos ao hospedeiro, uma vez que precisarão dessas bactérias para que sejam digeridos (SAAD, 2006).

Embora seja uma medida extremamente delimitada aos obesos mórbidos, uma das estratégias mais eficazes para perder peso drasticamente e diminuir o grau de

obesidade é a cirurgia bariátrica. Antigamente essa ferramenta de combate contra obesidade e diabetes mellitus tipo 2 era vista apenas como um procedimento mecânico que causa restrição e diminuição da eficiência de absorção das calorias ingeridas, porém, evidências recentes demonstram que esse procedimento altera a fisiologia básica do equilíbrio energético, alterando também a MI. Essas mudanças incluem grande melhora na homeostase da glicose, que ocorre mesmo antes da perda de peso, aumento da secreção de hormônios intestinais (como GLP-1 e GLP-2) e alterações no gasto de energia (LIOU et al., 2013). Esses achados reforçam mais uma vez o papel da MI nos mecanismos de extração e absorção de energia proveniente da dieta. É esperado que ao mudar determinados pontos metabólicos um peso corporal previamente proposto possa ser alcançado. Portanto, entender os mecanismos por trás da cirurgia bariátrica e suas alterações sobre a MI pode ser um caminho eficiente de desenvolvimento de novos tratamentos para combater a epidemia global de obesidade (MARTINEZ; PIERRE; CHANG, 2016). Porém, é importante ressaltar a cirurgia bariátrica gera consequências negativas que acompanharão o indivíduo ao longo de toda sua vida subsequente, portanto, o exercício físico ainda se constitui como uma das melhores saídas.

É importante entender que tanto a obesidade quanto as dietas ocidentais estão associadas com um estado de disbiose microbiana, que é um transviamento da organização microbiana que, caso não sofresse tal alteração, promoveria a homeostase metabólica ideal (MARTINEZ; PIERRE; CHANG, 2016). A condição de disbiose na MI resultante da obesidade é caracterizada pela diminuição da diversidade na comunidade de microrganismos e pelo aumento da proporção do filo *Firmicutes* em relação ao filo *Bacteroidetes* (LEY et al., 2005). Essa alteração ocorre tanto em modelo animal quanto em humanos, por outro lado a perda de peso tem se mostrado capaz de restaurar a composição da MI, ou seja, novamente em eubiose. Mais adiante, estudos demonstraram que a MI de animais obesos é mais eficaz na liberação de calorias dos alimentos durante a digestão do que a MI de seus congêneres magros e que esta característica pode ser transmissível para receptores germ-free, através de transplante de flora que, conseqüentemente, resulta em aumento da adiposidade nesses animais (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006). Além da composição, é possível de se observar diferenças funcionais importantes na capacidade metabólica da comunidade microbiana. Por exemplo, alteração na produção de AGCs e a

proliferação em bactérias patogênicas do filo Proteobacteria, ocorrem na obesidade (OJEDA et al., 2016). Ainda, trabalhos recentes demonstraram que as redes metabólicas da microbiota incluem leveduras e arqueas, que sinergicamente produzem e usam metabolitos coletivamente com bactérias (HOFFMANN et al., 2013). Embora esta área ainda esteja pouco explorada, estudos recentes sugerem que na condição de obesidade a abundância de espécies de leveduras é menor e a suplementação com *Saccharomyces cerevisiae* pode melhorar parâmetros metabólicos e também a adiposidade (ARAÚJO et al., 2016; BORGO et al., 2017; EVERARD et al., 2014).

Quando comunidades disbióticas de bactérias são transplantadas para camundongos germ-free, esses receptores desenvolvem um aumento da adiposidade, fato que demonstra um impacto direto dos microrganismos no aprimoramento da capacidade de armazenamento de gordura no hospedeiro mamífero (TURNBAUGH et al., 2009). É interessante de se notar que embora algumas bactérias estejam associadas ao excesso de adiposidade, outras têm sido diretamente associadas à melhoria do quadro da síndrome metabólica e da aterosclerose, como *Akkermansia muciniphila* (EVERARD et al., 2013; SCHNEEBERGER et al., 2015).

Outra linha de evidência que apoia a ideia de que os micróbios podem ter um papel importantíssimo na regulação do peso corporal e do metabolismo do hospedeiro é visualizada através do estudo da desnutrição aguda na infância. Ao contrário de indivíduos sobrealimentados e obesos, um trabalho realizado por Subramanian et al. (2014) identificou as espécies bacterianas cuja representação proporcional definem uma MI saudável quando essa se forma durante os dois primeiros anos pós-natal de uma coorte de crianças que vivem em uma favela urbana de Dhaka, Bangladesh, que exibiam um crescimento consistentemente saudável, e pôde analisar as amostras fecais colhidas mensalmente a partir do nascimento dessas crianças, através da aplicação de uma abordagem baseada em aprendizagem em máquina ao conjunto de dados obtidos pelo 16S rRNA gerados a partir dessas amostras. Essas espécies de bactérias capazes de sinalizar a diferença de idade entre indivíduos foram incorporadas a um modelo que calcula um "índice relativo de maturidade de microbiota" e um "escore Z de microbiota para idade" que comparam desenvolvimento ou amadurecimento de uma microbiota fecal de uma criança em relação a outras crianças saudáveis de idade cronológica semelhante (SUBRAMANIAN et al., 2014).

Com isso, conseguiram demonstrar que diferente do padrão, onde a microbiota normalmente se desenvolve quando as crianças estão em fase de crescimento, com a condição de desnutrição, a maturidade da microbiota permanece atrofiada e atrasada em relação ao desenvolvimento geral do hospedeiro. Mesmo após intervenções terapêuticas alimentares comuns, a imaturidade da microbiota permaneceu em evidência. Mais adiante, a MI permaneceu imatura mesmo em estados de desnutrição menos severos e o nível de maturidade da mesma se correlacionou com medidas antropométricas obtidas das crianças. Essas descobertas sustentam fortemente a ideia de funcionamento da MI como um órgão vital, e de que seu desenvolvimento e crescimento ao longo da vida podem ter importantes implicações ainda desconhecidas para a saúde humana (MARTINEZ; PIERRE; CHANG, 2016; SUBRAMANIAN et al., 2014).

Semelhante ao estudo anterior, estudos com modelos animais relataram esse fenótipo de perda de peso relacionado à desnutrição na infância. O transplante de microbiota fecal de crianças com fenótipos de crescimento saudáveis ou de crianças subnutridas com MI imatura, cronologicamente combinadas, para camundongos germ-free alimentados com dietas semelhantes às consumidas pelos doadores humanos pôde fornecer evidências pré-clínicas de um papel causal da comunidade intestinal na patogênese da doença (WAGNER et al., 2016). Os camundongos jovens que receberam a MI de doadores subnutridos apresentaram crescimento precário e lacunoso. Isso ocorreu possivelmente devido a uma taxa reduzida de aumento de massa corporal magra em comparação com os receptores de MI de doadores saudáveis (WAGNER et al., 2016). Notavelmente, essas diferenças não estão associadas a diferenças na dieta alimentar (BLANTON et al., 2016). Em suma, os camundongos receptores de MI de doadores subnutridos apresentaram um fenótipo favorável a perda de peso (KAU et al., 2015; SMITH et al., 2013).

A literatura tem mostrado que tanto a obesidade quanto a resistência à insulina e o desenvolvimento de diabetes tipo 2 estão associadas à inflamação sistêmica, do tecido adiposo e até mesmo de todos os tecidos periféricos (OSBORN; OLEFSKY, 2012). A MI é uma fonte rica em moléculas como lipopolisacarídeos e peptidoglicanos que podem causar inflamação nos tecidos periféricos do corpo (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012). A colonização de camundongos germ-free com *Escherichia coli* é suficiente para aumentar a infiltração de macrófagos no tecido

adiposo e polarização de macrófagos em direção à expressão de citocinas pró-inflamatórias, ou seja, polarização M1 (CAESAR et al., 2012). Os níveis plasmáticos de lipopolissacarídeos aumentam em pacientes com diabetes tipo 2 (CREELY et al., 2006 apud TREMAROLI; BÄCKHED, 2012) e alimentar ratos com uma dieta hiperlipídica durante 4 semanas aumenta a inflamação no tecido adiposo e reduz a sensibilidade à insulina inflamatórias (CANI et al., 2007). Esses achados sugerem que a MI pode afetar o metabolismo do hospedeiro alterando a inflamação do tecido adiposo.

Os níveis plasmáticos de lipopolissacarídeos parecem aumentar com o consumo elevado de gordura saturada tanto em camundongos (CANI et al., 2007) quanto em humanos (AMAR et al.). Duas hipóteses foram criadas para tentar explicar esse mecanismo: 1) o lipopolissacarídeo é absorvido com gorduras dietéticas em quilomicrons (GHOSHAL et al., 2008), ou o lipopolissacarídeo atinge a circulação porque o intestino é mais permeável quando os camundongos são obesos (CANI et al., 2007). De acordo com informações provenientes de diversos estudos publicados na literatura uma conexão entre o metabolismo e a função da barreira epitelial intestinal é apontada. A deleção específica da enzima ácido graxo sintase - codificada pelo gene *Fas* - no epitélio intestinal de camundongos demonstrou que a lipogênese epitelial *de novo* é necessária para manter a função de barreira (WEI et al., 2012). O epitélio deficiente em *Fas* aumentou a permeabilidade e, como resultado, aumentou os níveis colônicos de citocinas pró-inflamatórias e lipopolissacarídeos séricos. Esses fenótipos foram retificados através de tratamento com antibióticos, sugerindo então uma interação mútua entre MI, permeabilidade epitelial alterada e o metabolismo do hospedeiro (TREMAROLI; BÄCKHED, 2012).

4.2 Resistência à insulina & Diabetes Mellitus

Evidências sugerem que há uma ligação entre doenças metabólicas e populações bacterianas no intestino. Um estudo realizado por Larsen et al. (2010) reuniu 36 homens adultos sendo 18 diagnosticados com DM2 e avaliou, como objetivo, as diferenças entre a composição da microbiota intestinal em humanos com DM2 e pessoas não diabéticas (grupo controle). A composição bacteriana fecal foi investigada por PCR quantitativo em tempo real e em um subgrupo de sujeitos (N =

20) por tag-encoded amplicon pyrosequencing da região V4 do gene 16S rRNA. Dessa forma, foi possível de se observar, por exemplo, que as proporções do filo Firmicutes e da classe Clostridia eram significativamente menores no grupo diabético em comparação com o grupo controle ($P = 0,03$). Mais adiante, as proporções de Bacteroidetes para Firmicutes, bem como as proporções do grupo Bacteroides-Prevotella para o grupo C. coccoides-E. rectale correlacionaram positivamente e significativamente com a concentração plasmática de glicose ($P = 0,04$), mas não com os índices de massa corporal (IMCs). Da mesma forma, a classe Betaproteobacteria era altamente presente em diabéticos em comparação com pessoas não diabéticas ($P = 0,02$) e positivamente correlacionada com a glicose plasmática ($P = 0,04$). Com os resultados deste estudo fica indicado que a diabetes tipo 2 em humanos, muito provavelmente, está associada a alterações de composição na microbiota intestinal. Ainda, estratégias para controlar doenças metabólicas modificando a microbiota intestinal ficam ainda mais evidentes, porém, o nível de tolerância à glicose deve ser considerado (LARSEN et al., 2010).

Em relação à seres humanos diabéticos, é possível de se perceber uma falta de uniformidade nos perfis da MI. Um estudo caracterizado como “*metagenome-wide association*” do ser humano com DM2 pôde mostrar correlações significativas com micróbios intestinais específicos, genes bacterianos e caminhos metabólicos (BLANDINO et al., 2016). Esses indivíduos apresentaram níveis mais altos de *Lactobacillus* spp em comparação com indivíduos não diabéticos, como as espécies *L. bugarius*, *L. rhamnosum* e *L. acidophilus*. Porém, em contrapartida, apresentaram menores níveis de *Bifidobacterium* spp (Lê et al., 2013).

Alguns estudos experimentais demonstraram que as concentrações da espécie de bactérias *A. muciniphila* se correlacionam inversamente com a presença da condição de obesidade e diabetes. Como exemplo, o estudo realizado por Shin et al. (2013) com o objetivo de observar se o efeito antidiabético da metformina, um medicamento globalmente utilizado contra DM2, está relacionado com alterações na composição da MI. Para tanto, fora avaliado o efeito da metformina na composição da MI de camundongos alimentados por 6 semanas com dieta hiperlipídica através da análise das sequências do gene 16S rRNA com 454 pirosequenciamento. Foi possível observar que o tratamento com metformina melhorou, como esperado, significativamente o perfil glicêmico dos camundongos alimentados com a dieta

hiperlipídica e que esses animais apresentaram maior abundância de bactérias degradantes de mucina *Akkermansia* do que seus congêneres camundongos apenas alimentados com dieta hiperlipídica (SHIN et al., 2013). Além disso, o número de células calciformes produtoras de mucina foi significativamente aumentado pelo tratamento com metformina ($p < 0,0001$). A administração oral de *Akkermansia muciniphila* em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica sem uso de metformina aumentou significativamente a tolerância à glicose e atenuou a inflamação do tecido adiposo através da indução das células T reguladoras Foxp3 no tecido adiposo visceral (SHIN et al., 2013). Esses achados sugerem que a manipulação farmacológica da MI em favor de *Akkermansia* pode ser um potencial tratamento para o DM2, uma vez que a modulação da MI (por um aumento na população de *Akkermansia* spp.) pode contribuir para os efeitos antidiabéticos da metformina (SHIN et al., 2013).

Estudos relatam que as proporções dos grupos Bacteroidetes para Firmicutes e dos grupos *Bacteroides/Prevotella* para *C. coccoides /Eubacterium rectale* correlacionaram-se positivamente com os níveis plasmáticos de glicose. Da mesma forma, a classe Betaproteobacteria foi altamente encontrada em diabéticos versus não diabéticos e foi positivamente correlacionada com a glicemia plasmática (BLANDINO et al., 2016). Também foi sugerido que pode haver um efeito inflamatório da microbiota intestinal que pode ter um importante papel no desenvolvimento de diabetes autoimune (WEN et al., 2008).

A interação entre a MI e o sistema imune inato do intestino tem sido reconhecida como um fator epigenético que pode modificar a predisposição a DM1. É possível que o dano pancreático seja originário de uma reação inicial paralela do sistema imunológico direcionado contra um antígeno proveniente de substâncias dietéticas (MEJÍA-LEÓN; BARCA, 2015). A associação com microbiota pode surgir pelo fato de que as células epiteliais intestinais expressam receptores de padrão molecular associados a micróbios, principalmente receptores do tipo Toll (TLRs), que levam a uma resposta pró-inflamatória mediada pela ativação do fator nuclear (NF)- κ B. Os TLRs ativados e os padrões de microbiota resultam na produção de citocinas, quimiocinas e produtos antibacterianos (BLANDINO et al., 2016). Sabe-se que a alimentação com alto teor de gordura aumenta o conteúdo plasmático de LPS, a uma concentração que é suficiente para aumentar o peso corporal, a glicemia de jejum e a

inflamação, sendo que sua origem é a MI (LONGMAN et al., 2013 apud BLANDINO et al., 2016). O LPS bacteriano inibe a quinase associada ao receptor de IL-1 (IRAK) M, um modulador negativo da IRAK1, proteína fundamental para a ativação do NF- κ B. Além disso, a ubiquitinação e degradação de I κ B é inibida por espécies reativas de oxigênio induzidas pela microbiota, e o receptor ativado por proliferador de peroxisoma (PPAR) - γ , um produto da ativação de TLR4 por LPS, remove o NF- κ B do núcleo da célula (CERF-BENSUSSAN; GABORIAU-ROUTHIAU, 2010). Subsequentemente e iniciado pelo reconhecimento bacteriano, ocorre a diferenciação das células efectoras T-helper (Th) 1, Th2 e Th17, o desenvolvimento de células reguladoras T (Treg) e a produção de imunoglobulina A (IgA) secretora. Dessa forma, esse sistema, em conjunto com a MI, desempenha papéis centrais na função do sistema imunológico, ajuda na produção de anticorpos, na regulação da função dos macrófagos, participa na organização de respostas imunes contra uma grande variedade de microorganismos patogênicos e promove a melhora da função da barreira epitelial intestinal (WEAVER; HATTON, 2009; ZHU; YAMANE; PAUL, 2010). Ou seja, a MI pode colaborar com a modulação do sistema imunológico em atividade pró-inflamatória ou anti-inflamatória dependendo de sua condição, quando equilibrada ou em desequilíbrio, respectivamente.

De forma mais específica, muitas comunidades bacterianas podem induzir a produção de células T inflamatórias. Nesses casos, bactérias filamentosas segmentadas colonizam o intestino entrando em contato direto com o epitélio, facilitadas pelas células dendríticas. Isso provoca uma resposta efectora específica do hospedeiro, caracterizada por uma cascata de sinais pró-inflamatórios que culmina na produção de células Th17 e Th1, mediadas por IL-1, IL-6 e IL-12, o que pode levar à auto-imunidade (LONGMAN et al., 2013). A microbiota comensal no cólon, como os aglomerados de Clostridium IV e XIVa, através da produção de AGCs estimula a expressão de FOXP3 em células T CD4⁺ e induz a diferenciação de células Treg (MEJÍA-LEÓN; BARCA, 2015). As alterações no perfil da microbiota intestinal, como a disbiose ou a introdução inadequada de alimentos durante os primeiros meses de vida, podem aumentar a suscetibilidade e gerar o desenvolvimento de doenças autoimunes localmente no intestino ou a nível sistêmico. Como exemplo, em crianças americanas e finlandesas, a ingestão de gordura dos produtos lácteos bovinos, bem como as proteínas do leite fresco, levaram a um aumento no risco de autoimunidade

avançada das células beta e subsequente progressão para DM1 (BIRGISDOTTIR et al., 2006; BLANDINO et al., 2016). De fato, a presença de níveis elevados de anti- β -caseína (anticorpos contra β -caseína, uma proteína do leite) no momento do diagnóstico de DM1 e diabetes autoimune latente do adultos (LADA) sugere que a resposta de anticorpos a esta proteína pode ser relevante para a diabetes autoimune (MONETINI et al., 2002).

4.3 Exercício Físico: Benefícios, Microbiota Intestinal e Patologias

A importância do exercício físico regular e da atividade física tem sido reconhecida há mais de 7000 anos, pois desde as antigas civilizações chinesas e gregas podemos encontrar relatos sobre essa temática (BERRYMAN, 2010; SILVERMAN; DEUSTER, 2014). Embora a sua importância tenha diminuído durante algumas épocas ao longo do curso da história, como após a queda do Império Romano, quando a igreja dominou e também durante o período de industrialização, o seu significado permanece amplamente reconhecido (SILVERMAN; DEUSTER, 2014). No entanto, os dados científicos que documentam a essencialidade e a importância da atividade física para a saúde não surgiram até o final dos anos 1800 e início dos anos 1900, quando os estudos epidemiológicos demonstraram claramente que as pessoas fisicamente inativas eram mais propensas a ter doença cardíaca coronária do que aquelas que levavam um estilo de vida ativo (PAFFENBARGER; HYDE, 1984; SILVERMAN; DEUSTER, 2014).

Os sistemas e mecanismos fisiológicos pelos quais o exercício físico consegue promover saúde são muitos. Podemos mencionar capacidades que o exercício físico possui como, induzir o organismo a um estado anti-inflamatório, prevenir e reverter a perda da função neuromuscular, ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, diminuir a pressão arterial no período pós-exercício, atenuar a perda de massa óssea e muscular, melhorar a função cardiovascular e respiratória, fortalecer o sistema imunológico, ajudar na perda e manutenção de peso, melhorar o funcionamento de órgãos, melhorar a qualidade do sono, do humor, da autoimagem, entre outros muitos que reforçam a importância do exercício físico para a saúde em geral (CERDÁ et al., 2016; BARRY et al., 2016; NOGUEIRA et al., 2012; OLIVEIRA; BURINI, 2011; SILVERMAN; DEUSTER, 2014; STEWART; MANMATHAN; WILKINSON, 2017).

Ainda, através da inferência de efeitos metabólicos e imunológicos o exercício físico é capaz de prevenir isquemia cardíaca, acidente vascular encefálico, câncer de mama e cólon, hipertensão arterial, diabetes tipo 2, síndrome metabólica, osteoporose, sarcopenia, dependência funcional e quedas nos idosos, comprometimento cognitivo, depressão e ansiedade (BAYEGO; VILA; MARTÍNEZ, 2012). Todos estes mecanismos pelos quais o exercício físico é capaz de promover benefícios à saúde o caracterizam como um tratamento não farmacológico poderoso, podendo ser utilizado tanto como um recurso terapêutico quanto preventivo muito importante e sem efeitos colaterais significativos (CERDÁ et al., 2016).

Outro mecanismo pelo qual o exercício físico parece exercer grande influência benéfica se dá através da alteração positiva da MI. Há 10 anos atrás Bäckhed et al. (2007) sugeriram que poderia haver um eixo microbiota-músculo e desde então outros estudos foram realizados buscando esclarecer e entender essa relação entre a MI e o exercício físico (BACKHED et al., 2007). Nessa linha, vários estudos indicaram uma relação inversa entre o exercício e o risco de doenças gastrointestinais, como câncer de cólon, doença diverticular, colelitíase, constipação e síndrome do intestino irritável (PETERS, 2001). Um dos mecanismos sugeridos como responsável por este efeito benéfico é que o exercício reduz o tempo de trânsito intestinal, fato que poderia limitar o tempo de contato entre a mucosa colônica e os conteúdos causadores de câncer (MATSUMOTO et al., 2008). Por outro lado, o AGC, que é o produto final da fermentação bacteriana no intestino, também é conhecido por estar relacionado com a motilidade intestinal e o desenvolvimento de distúrbios intestinais (BOUSTRON-RUAULT et al., 2005). Além disso, foi relatado que o tempo do trânsito intestinal estava inversamente correlacionado com a concentração de n-butirato fecal, ou seja, quanto maior a concentração de n-butirato nas fezes menor era o tempo em que, teoricamente, os conteúdos causadores de câncer mantinham contato com a mucosa colônica do intestino (LEWIS; HEATON, 1997). Em conjunto, esses achados levaram os pesquisadores a especular que os efeitos benéficos do exercício físico podem estar relacionados, em parte, com uma alteração da MI e alterações subsequentes no perfil de AGC intestinal, especialmente em relação a concentração de butirato.

É nesse panorama que Matsumoto e colaboradores, em um dos estudos pioneiros da área, avaliaram o efeito do exercício de corrida voluntária em roda sobre a composição da microbiota cecal e a concentração de AGC usando um modelo de

rato *Wistar*, em um protocolo de 5 semanas com um grupo que realizou exercício físico e um grupo sedentário (controle), a fim de elucidar o mecanismo e os efeitos benéficos do exercício no ambiente gastrointestinal (MATSUMOTO et al., 2008). Através dessa pesquisa foi possível de se observar que a concentração de n-butirato cecal estava significativamente maior no grupo de ratos exercitados ($8,14 \pm 1,36$ $\mu\text{mol/g}$ de conteúdo cecal) do que no grupo controle ($4,87 \pm 0,41$ $\mu\text{mol/g}$ de conteúdo cecal), reafirmando o papel protetivo do exercício físico como um possível modulador da concentração de n-butirato cecal que é conhecido por seu efeito preventivo contra o câncer de cólon e a doença inflamatória do intestino, uma vez que o mesmo modula a ativação celular de NF- κ B, um importante fator de transcrição ligado aos processos inflamatórios (MATSUMOTO et al., 2008).

Outro estudo mais recente também buscou analisar os efeitos do exercício físico na modulação da MI em três modelos experimentais de ratos, magros, obeso e em hipertensos. Antes do início do treinamento todos os ratos passaram por um período de familiarização com esteira por 2 semanas a fim de reduzir o estresse causado pelo ambiente externo e pela atividade em si (A PETRIZ et al., 2014). A velocidade e duração da esteira foi aumentada progressivamente da seguinte maneira: até $12,5 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ para os ratos do grupo obeso (*Zucker*); $20 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ para os grupos dos ratos hipertensos (uma raça obtida através da criação seletiva de ratos *Wistar-Kyoto* com pressão arterial elevada) e magros (*Wistar*). Após o período de adaptação todos os ratos foram treinados por 30 minutos, 5 dias por semana por 4 semanas (A PETRIZ et al., 2014). Nos treinos a intensidade da corrida foi ajustada de acordo com a máxima fase estável de lactato (MFEL) previamente determinada para ratos obesos *Zucker* e ratos espontaneamente hipertensos. Uma nova aferição da MFEL foi realizada após a 4 semana de treinamento para avaliar a adaptação cardiovascular de cada animal (A PETRIZ et al., 2014). Com esse protocolo, o grupo obteve melhora na MFEL correspondente à velocidade ($15 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ para os ratos obesos e $30 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ tanto para os ratos hipertensos quanto para os magros) e redução da concentração de lactato sanguíneo de $\sim 49\%$ para os ratos magros, $\sim 39\%$ para os ratos hipertensos e $\sim 33\%$ para os ratos obesos, fatos que demonstram a efetividade do protocolo de treino proposto (A PETRIZ et al., 2014). A partir daí, utilizando a análise de sequenciamento de 16S rRNA foi possível de se observar um

perfil de microbiota semelhante compartilhado entre ratos magros e hipertensos, sendo que ambos divergiram dos ratos obesos (A PETRIZ et al., 2014).

Ainda com relação a composição microbiana fecal das linhagens de ratos foi possível de se observar que as amostras fecais do pós-treinamento apresentaram maior índice de Shannon (usado para medir a diversidade em dados categóricos) em comparação com amostras pré-treinamento ($6,4 \pm 0,5$ vs. $6,8 \pm 0,2$). A nível de filo, pode-se observar que o *Firmicutes* mostrou-se aumentado após o treinamento físico (variação de 1,1 vezes, $p < 0,05$), com maior evidência nos ratos obesos (ratos obesos, $0,69 \pm 0,03$ versus ratos obesos exercitados, $0,78 \pm 0,04$, $p < 0,05$). Por outro lado, as *Proteobactérias* apresentaram redução de 1,8 vezes após o treinamento físico ($p < 0,05$). O filo de *Bacteroidetes* mostrou-se 1,3 vezes reduzido após o exercício apenas nos ratos magros (ratos magros, $0,23 \pm 0,04$ versus ratos magros exercitados, $0,17 \pm 0,03$, $p < 0,05$) (A PETRIZ et al., 2014). Quanto ao nível de gênero, pode-se observar alteração promovida pelo exercício físico em todos as três linhagens de rato, ou seja, magros, hipertensos e obesos. Em ratos magros, o *Streptococcus* foi o único gênero que apresentou uma alteração significativa em sua abundância, enquanto ratos não treinados ficaram mais enriquecidos com *Streptococcus* quando comparados ao pós-exercício ($p < 0,05$). Em ratos hipertensos, três gêneros (*Allobaculum*, *Aggregatibacter* e *Sutterella*) mostraram-se alterados por treinamento físico. Quanto aos ratos obesos, *Pseudomonas* e *Lactobacillus* foram ambos significativamente alterados após o treinamento físico (A PETRIZ et al., 2014).

Com a utilização das medidas de rarefação e o índice de Shannon os resultados indicaram que o treinamento físico aumenta a diversidade bacteriana em ratos magros não patológicos e em ratos obesos e hipertensos (A PETRIZ et al., 2014). O estudo revelou uma alteração significativa na abundância da comunidade bacteriana em nível de gênero e espécie como efeito do exercício e/ou estímulos patológicos. Juntos, esses dados sugerem que, além de outros fatores bem conhecidos, o exercício pode ser visto como um potencial fator ambiental capaz de modular a MI (A PETRIZ et al., 2014).

O gênero *Lactobacillus* apresentou maior abundância após o exercício apenas em ratos obesos. Em acordo com os dados desse estudo de A Petriz et al. (2014), um estudo anterior revelou que o gênero *Lactobacillus* também aumentou com exercícios em ratos magros, com estímulo de exercício mais longo (6 semanas) (QUEIPO-

ORTUÑO et al., 2013). As bactérias do ácido lático, representadas em no estudo de A Petriz et al. (2014) por *Lactobacillus* (enriquecidos após o exercício), estão associadas à superfície mucosa do intestino delgado e do cólon em animais, onde produzem ácido lático por meio do metabolismo homo ou heterofermentativo (A PETRIZ et al., 2014). Foi relatado que a presença bactérias do ácido lático no trato gastrointestinal são responsáveis por conduzir benefícios positivos para a saúde com influência na microflora, na modulação da imunidade da mucosa e exclusão de agentes patogênicos (KLAENHAMMER et al., 2002). Além disso, o lactato produzido pelas bactérias do gênero *Lactobacillus* é convertido em butirato no intestino através de bactérias como *B. Coccoides* e *E. rectale* que também foram relatadas em aumento após o exercício físico (A PETRIZ et al., 2014; QUEIPO-ORTUÑO et al., 2013). Esse estudo foi um marco importante em relação ao papel do exercício físico sobre a MI, uma vez que ele mostra esse efeito em três linhagens distintas, o que certamente pode ser considerado como forte evidencia a respeito da possibilidade do exercício físico para modular a flora intestinal.

Partindo para um cenário mais próximo a realidade, um grupo buscou explorar a relação existente entre exercício, dieta e as alterações na MI de seres humanos (CLARKE et al., 2014). Dessa maneira, buscando um biótipo mais próximo aos extremos, a fim de aumentar as chances de observar alterações significantes, o grupo realizou um estudo com a equipe irlandesa de rugby durante a pré-temporada para a Copa do Mundo onde a dieta e a atividade física foram monitoradas e dessa forma todos os jogadores estiveram sujeitos a mesma dieta e treinamento (CLARKE et al., 2014). Assim, foram recrutados 40 jogadores de rugby profissionais de elite com a idade média de 29 ± 4 anos e IMC médio de $29,1 \pm 2,9$. Dois grupos de controle foram recrutados especificamente com base em seu tamanho físico (IMC) relativo ao dos atletas, com o grupo 1 ($n = 23$) com $IMC \leq 25$ e grupo 2 ($n = 23$) com $IMC > 28$ (CLARKE et al., 2014). Como os atletas já estavam engajados em treinos rigorosos relativos a sua modalidade foi preciso avaliar os níveis de atividade física de ambos os grupos controle. Para determinar isso, uma versão adaptada do questionário EPIC-Norfolk foi utilizada. Testes t foram realizados para comparar os altos IMCs e os baixos IMCs dos controles. A partir daí, a análise de composição da MI foi explorada através do sequenciamento genético utilizando 16S rRNA amplicon. Como esperado, atletas e controles diferiram significativamente em relação à creatina quinase plasmática (um

marcador que expressa níveis extremos de exercício físico) e marcadores inflamatórios e metabólicos. Interessantemente, apesar dos níveis extremos de exercício como evidenciado pelos níveis extraordinariamente elevados de creatina quinase no soro em comparação com os grupos controle, os atletas profissionais apresentaram níveis mais baixos de citocinas inflamatórias do que os controles (CLARKE et al., 2014). Mais importante, fora também observado que os atletas tinham uma diversidade microbiana fecal bem mais alta que seus congêneres. Do ponto de vista taxonômico, essa diversidade aumentada foi refletida pela presença de representantes de 22 filos de bactérias na MI do atleta, em contraste com 11 e 9 filos nos grupos controle de IMC baixo e alto, respectivamente. Mais adiante, os atletas e o grupo de baixo IMC apresentaram proporções significativamente maiores dos níveis do gênero *Akkermansia* do que o grupo de alto de IMC, gênero que tem relação com o fenótipo magro. Ainda, foi possível de notar que a diversidade da MI elevada nos atletas se correlacionava tanto com o nível de ingestão de proteína na dieta como também com o nível de creatina quinase (CLARKE et al., 2014). Esse estudo, pode ser considerado uma translação dos resultados obtidos em modelos experimentais, ou seja, mais uma evidencia de efeito modulador do exercício físico sobre a MI, principalmente no que diz respeito ao seu enriquecimento em diversidade.

Por outro lado, faz-se importante destacar que os benefícios promovidos pelo exercício físico à MI são principalmente relacionados com intensidades moderadas de trabalho muscular. O exercício físico moderado tem sido associado a um menor grau de permeabilidade intestinal, preservação da espessura fisiológica da mucosa intestinal e menores taxas de translocação bacteriana, juntamente com a regulação positiva da produção de proteínas antimicrobianas e a expressão gênica no tecido do intestino delgado (α -defensin, β -defensin, Reg IIIb e Reg IIIc) (LUO et al., 2014). Já intensidades altas e extremas podem causar efeitos deletérios à função intestinal. Altas intensidades de exercício físico tendem a redistribuir muito sangue circulante da área esplênica para os tecidos que estão sendo utilizados, como os músculos. Caso essa hipoperfusão sanguínea se estenda por muito tempo a chance de danos à mucosa e aos enterócitos intestinal são elevadas (VAN WIJCK et al., 2011). O fator “prazer” também conta para que os efeitos do exercício físico na modulação da comunidade microbiana sejam positivos, ou seja, o exercício deve ser agradável para quem o pratica. Em um estudo que utilizou treino em esteira forçado em um modelo

animal com colite pode se observar agravamento do quadro patológico, enquanto a utilização de exercício voluntário através de uma roda instalada na gaiola dos camundongos demonstrou efeitos protetivos, sugerindo um efeito bifásico e dose-resposta dependente do exercício físico sobre a saúde intestinal (COOK et al., 2013). Nesse sentido, é extremamente tentador especular que tal diferença possa ter ocorrido devido a alteração nos níveis de corticosterona, provavelmente em decorrência do estresse gerado pelo exercício na esteira.

Outro mecanismo pelo qual o exercício físico parece atuar positivamente é aproximando o perfil de MI de indivíduos diabéticos ao de indivíduos não diabéticos (STEWART et al., 2016). Diferente daquilo que Blandino e colaboradores (2016) demonstraram, um grupo no qual analisou-se amostras fecais de 10 homens portadores de DM1 em comparação com outros 10 homens não portadores de DM1, onde ambos grupos eram semelhantes em gênero, idade, IMC e pico de absorção de oxigênio (VO_2^{max}). Os resultados dessas análises não demonstraram diferenças significativas no perfil da MI dos mesmos. Essa ausência de diferença pode ter ocorrido em virtude dos dois grupos praticarem exercícios físicos regularmente, ou seja, este fator pode ter sido muito crucial para que o grupo de portadores de DM1 de longo prazo com glicemia controlada não tivessem seus perfis de MI modulados negativamente pela presença da patologia (STEWART et al., 2016).

A medida que os estudos sobre essa relação entre a MI e o exercício físico ganham mais interesse, mais se concretiza o papel do exercício físico em alterar positivamente o perfil da MI, através do aumento da diversidade e abundância de espécies microbianas benéficas (MIKA et al., 2015). Porém, os mecanismos pelos quais o exercício físico pode exercer esse papel modulador e até que ponto ele pode ter eficácia ainda precisam ser melhor compreendidos. É dentro desse cenário que um grupo realizou um estudo com objetivo de analisar as possíveis alterações promovidas pelo exercício na MI em ratos dentro dos seus primeiros dias de vida em comparação com ratos já adultos, uma vez que já foi constatado que a exposição à micróbios específicos no início do desenvolvimento afeta o metabolismo do hospedeiro, a função imunológica e o comportamento ao longo de toda sua vida (MIKA et al., 2015).

Dessa forma, Mika et al. (2015) investigaram se o exercício físico voluntário de corrida em roda durante 6 semanas produziria mudanças mais estáveis e robustas na

MI de ratos no período juvenil (dia 24 pós-natal) do que em ratos no período adulto (dia 70 pós-natal) (MIKA et al., 2015). Para tanto, foi utilizado o métodos de sequenciamento do gene 16S rRNA para caracterizar a comunidade microbiana dos ratos jovens, adultos e sedentários em vários momentos durante treinamento, assim como após a cessação do mesmo (MIKA et al., 2015). As medidas de diversidade alfa revelaram que as comunidades microbianas dos ratos corredores jovens eram menos uniformes e diversificadas, demonstrando uma estrutura comunitária bastante volátil e maleável, quando comparadas aquelas observadas para os animais adultos. O exercício iniciado no período juvenil alterou diversos filos e aumentou consideravelmente Bacteroidetes enquanto diminuiu Firmicutes, uma configuração comumente associada ao fenótipo magro (MIKA et al., 2015). Em relação ao gênero, o exercício produziu maior efeito na alteração da MI dos ratos jovens que na dos ratos adultos, além de produzir padrões associados à consequências metabólicas adaptativas. Em conjunto, esses dados apontam que o impacto do exercício físico na composição da MI pode depender do estágio de desenvolvimento em que o mesmo é iniciado (MIKA et al., 2015). Essa janela de oportunidade para intervenção parece ter importante relação com o fato da MI ser ainda muito instável nas primeiras fases da vida em comparação aos adultos que parecem apresentar uma MI muito mais consolidada e por isso mesmo, menos sujeita a grandes alterações.

Outro mecanismo pelo qual a MI pode ter relação com o exercício físico é através da capacidade de diminuir o estresse oxidativo promovido pelo exercício físico. Nos exercícios exaustivos e de alta intensidade, a alta produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) pode induzir o estresse oxidativo e causar danos nos tecidos e conseqüentemente a fadiga (BESSA et al., 2016; DEATON; MARLIN, 2003; SKENDERI et al., 2008), porém, as enzimas antioxidantes, como glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD), podem aliviar o estresse oxidativo e a fadiga corporal induzidos pelo exercício de alta intensidade. Portanto, uma atividade elevada de enzimas antioxidantes pode prolongar o desempenho do exercício e reduzir a fadiga física (BOGDANIS et al., 2013; HSU et al., 2015). Notavelmente, o status redox do hospedeiro está relacionado à MI equilibrada e vice-versa (XU et al., 2014). Devido aos efeitos moduladores constituintes da MI sobre a atividade das enzimas antioxidantes e a capacidade das enzimas antioxidantes em melhorar a recuperação física após exercícios de extrema

intensidade ou de longa duração, o estado ou condição em que MI se encontra pode exercer diversos efeitos nos níveis de enzimas antioxidantes e no desempenho durante o exercício (HSU et al., 2015). A partir desse cenário, um grupo buscou investigar a atividade das enzimas antioxidantes e o tempo de exaustão para um esforço agudo de natação em 3 grupos camundongos distintos em relação a sua MI (camundongos gnotobióticos livres de patógenos [SPF], germ-free [GF] e *Bacteroides fragilis* [BF]) (HSU et al., 2015).

O grupo de Hsu et al. (2015) utilizou um protocolo de natação até a exaustão onde os camundongos nadaram sem cordas amarradas e foram considerados exaustos quando não conseguiram subir à superfície da água para respirar após 7 segundos (CHEN et al., 2014; HSU et al., 2015). O tempo entre o início da natação até exaustão foi medido como o índice de desempenho do exercício (HSU et al., 2015). Analisando essa associação entre bactérias intestinais e desempenho em exercícios físicos nos três tipos de camundongos os pesquisadores foram capazes de observar que o tempo de resistência na natação foi maior para SPF e BF do que para os camundongos GF (cerca de 2,09 vezes e 1,72 vezes maior para os camundongos SPF e BF, respectivamente, em comparação com os camundongos GF), indicando que a MI é importante para a capacidade total de execução de exercício e que a riqueza em diversidade exerceria influencia ainda mais positiva (HSU et al., 2015). Mais adiante, os níveis séricos de GPx e CAT se mostraram maiores nos camundongos SPF do que em GF. A atividade sérica de SOD foi menor nos camundongos BF do que nos SPF e GF. Além disso, o nível de GPx hepático foi maior nos camundongos SPF do que nos GF e BF (HSU et al., 2015). Em conjunto esses dados apontam que a ausência de MI (condições de GF) diminui as atividades de enzimas antioxidantes e o desempenho no exercício. Além disso, a monocolonização de camundongos GF com BF pode atenuar o declínio no tempo total de execução de exercícios de resistência (HSU et al., 2015). Portanto, diferentes condições de MI podem afetar o desempenho do exercício, possivelmente dependente da atividade das enzimas GPx e CAT (HSU et al., 2015). Finalmente, os resultados demonstram redução significativa do desempenho no exercício em camundongos GF em comparação com SPF e BF. Ainda, GPx e CAT, mas não os níveis e atividade de SOD, foram menores no soro e no fígado de camundongos GF. Em suma, a MI “defeituosa” pode regular negativamente a capacidade antioxidante, fato que

posteriormente afeta o desempenho no exercício físico de resistência (HSU et al., 2015).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado o exposto no presente trabalho, fomos levados a acreditar que o exercício físico possui sim um papel de grande importância na modulação da MI em direção à um fenótipo saudável, sobretudo quando realizado voluntariamente, com prazer e em intensidade relativa moderada. Dessa forma, o exercício físico em conjunto com a MI parecem ter a capacidade de prevenir patologias relacionadas ao estilo de vida ocidental e manter a saúde geral, tendo maior potencial quando inserido na infância.

É evidente que os mecanismos exatos pelos quais o exercício físico promove essa modulação de efeito positivo na MI ainda necessitam de muito estudo para serem compreendidos e melhor estruturados, porém, ficou claro que o aumento da quantidade e diversidade das comunidades microbianas dentro da MI é um dos principais meios através dos quais o exercício físico contribui para a obtenção uma MI equilibrada, ou seja, em eubiose.

É notório que o exercício físico, como um tratamento terapêutico de alta relação benefício/risco, seja uma das melhores saídas quando pensamos em auxílio no tratamento de patologias ou mesmo na promoção de saúde. Posto isso, esse trabalho contribui para a sociedade em geral, assim como para a sociedade acadêmica e para os profissionais da área, como um documento passível de consulta e enriquecimento intelectual, que reúne as principais informações relacionadas com exercício físico e a MI até o presente momento.

REFERÊNCIAS

- A JEBB, Susan; MOORE, Melanie S. Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity: current evidence and research issues. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 31, n. 11, p.534-541, nov. 1999.
- A PETRIZ, Bernardo et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. **Bmc Genomics**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.511-524, 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-511>.
- AMAR, Jacques et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 87, n. 5, p.1219-1223, maio 2008.
- ARAÓJO, T. V. de et al. Effects of beta-glucans ingestion (*Saccharomyces cerevisiae*) on metabolism of rats receiving high-fat diet. **Journal Of Animal Physiology And Animal Nutrition**, [s.l.], v. 101, n. 2, p.349-358, 14 mar. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jpn.12452>.
- ARPAIA, Nicholas et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. **Nature**, [s.l.], v. 504, n. 7480, p.451-455, 13 nov. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12726>.
- ARRIETA, Marie-claire; FINLAY, Brett. The intestinal microbiota and allergic asthma. **Journal Of Infection**, [s.l.], v. 69, p.53-55, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.015>.
- BACKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 101, n. 44, p.15718-15723, 25 out. 2004. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0407076101>.
- BAOTHMAN, Othman A. et al. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. **Lipids In Health And Disease**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-8, 18 jun. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>.
- BARRY, Alison et al. Impact of Exercise on Innate Immunity in Multiple Sclerosis Progression and Symptomatology. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 7, p.1-13, 2 jun. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00194>.
- BAYEGO, Enric Subirats; VILA, Gemma Subirats; MARTÍNEZ, Iñigo Soteras. Prescripción de ejercicio físico: indicaciones, posología y efectos adversos. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 138, n. 1, p.18-24, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.12.008>.
- BERRYMAN, Jack W.. Exercise is Medicine. **Current Sports Medicine Reports**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.195-201, jul. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1249/jsr.0b013e3181e7d86d>.
- BESSA, Artur L. et al. Exercise Intensity and Recovery. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, [s.l.], v. 30, n. 2, p.311-319, fev. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1519/jsc.0b013e31828f1ee9>.
- BIRGISDOTTIR, B.e. et al. Lower Consumption of Cow Milk Protein A1 β -Casein at 2 Years of Age, Rather than Consumption among 11- to 14-Year-Old Adolescents, May Explain the Lower Incidence of Type 1 Diabetes in Iceland than in Scandinavia. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [s.l.], v. 50, n. 3, p.177-183, 1 jun. 2006. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000090738>.
- BLANDINO, G. et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. **Diabetes & Metabolism**, [s.l.], v. 42, n. 5, p.303-315, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004>.

BLANTON, L. V. et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. **Science**, [s.l.], v. 351, n. 6275, p.1-18, 18 fev. 2016. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.aad3311>.

BOGDANIS, G.c. et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 61, p.171-177, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.046>.

BORGO, Francesca et al. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study. **Childhood Obesity**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.78-84, fev. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/chi.2015.0194>.

BOUTRON-RUAULT, Marie-christine et al. Effects of a 3-mo Consumption of Short-Chain Fructo-Oligosaccharides on Parameters of Colorectal Carcinogenesis in Patients With or Without Small or Large Colorectal Adenomas. **Nutrition And Cancer**, [s.l.], v. 53, n. 2, p.160-168, nov. 2005. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1207/s15327914nc5302_5.

CAESAR, Robert et al. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. **Gut**, [s.l.], v. 61, n. 12, p.1701-1707, 25 abr. 2012. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301689>.

CANI, P. D. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**, [s.l.], v. 56, n. 7, p.1761-1772, 24 abr. 2007. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db06-1491>.

TALES DE CARVALHO (São Paulo). Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: : atividade física e saúde. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [s.i.], v. 2, n. 4, p.79-81, out. 1996.

CERDÁ, Begonia et al. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health?. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 7, p.1-11, 18 fev. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00051>.

CHEN, Wen-chyuan et al. Whey Protein Improves Exercise Performance and Biochemical Profiles in Trained Mice. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 46, n. 8, p.1517-1524, ago. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0000000000000272>.

CHUNG, Hachung et al. Gut Immune Maturation Depends on Colonization with a Host-Specific Microbiota. **Cell**, [s.l.], v. 149, n. 7, p.1578-1593, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.04.037>.

CLARKE, Siobhan F et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. **Gut**, [s.l.], v. 63, n. 12, p.1913-1920, 9 jun. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE. In: WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2017. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Clostridium_difficile&oldid=47724238 . Acesso em: 13 jan. 2017.

COOK, Marc D. et al. Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 33, p.46-56, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.05.005>.

CREELY, S. J. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. **Ajp: Endocrinology and Metabolism**, [s.l.], v. 292, n. 3, p.740-747, 24 out. 2006. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006>.

DEATON, Christopher M.; MARLIN, David J.. Exercise-associated oxidative stress. **Clinical Techniques In Equine Practice**, [s.l.], v. 2, n. 3, p.278-291, set. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1053/s1534-7516\(03\)00070-2](http://dx.doi.org/10.1053/s1534-7516(03)00070-2).

DURKIN, H. G.. Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer's patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE. **Journal Of Experimental Medicine**, [s.l.], v. 154, n. 3, p.640-648, 1 set. 1981. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.154.3.640>.

E.N.BERGMAN. Energy Contributions of Volatile Fatty Acids From the Gastrointestinal Tract in Various Species. **The American Physiological Society: Physiological Reviews**, Ithaca, Ny, v. 70, n. 2, p.567-590, abr. 1990.

EVERARD, A. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 110, n. 22, p.9066-9071, 13 maio 2013. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.

EVERARD, A. et al. Saccharomyces boulardii Administration Changes Gut Microbiota and Reduces Hepatic Steatosis, Low-Grade Inflammation, and Fat Mass in Obese and Type 2 Diabetic db/db Mice. **Mbio**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.1-9, 10 jun. 2014. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.01011-14>.

EVERARD, Amandine; CANI, Patrice D.. Diabetes, obesity and gut microbiota. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.73-83, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.007>.

EXAME. "Epidemia" de obesidade afeta 1 em cada 10 pessoas no mundo. Disponível em: <http://exame.abril.com.br/ciencia/epidemia-de-obesidade-afeta-1-em-cada-10-pessoas-no-mundo/>. Acesso em: 20 de setembro de 2017.

FRANK, D. N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 104, n. 34, p.13780-13785, 15 ago. 2007. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0706625104>.

FURUSAWA, Yukihiro et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. **Nature**, [s.l.], v. 504, n. 7480, p.446-450, 13 nov. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12721>.

GABORIAU-ROUTHIAU, Valérie et al. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. **Immunity**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.677-689, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.020>.

GEUKING, Markus b. et al. Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses. **Immunity**, [s.l.], v. 34, n. 5, p.794-806, maio 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.021>.

GHOSHAL, Sarbani et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. **Journal Of Lipid Research**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.90-97, 24 set. 2008. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.m800156-jlr200>.

GUINANE, Caitriona M.; COTTER, Paul D.. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. **Therapeutic Advances In Gastroenterology**, [s.l.], v. 6, n. 4, p.295-308, 26 mar. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1756283x13482996>.

HASEGAWA, M. et al. Transitions in Oral and Intestinal Microflora Composition and Innate Immune Receptor-Dependent Stimulation during Mouse Development. **Infection And Immunity**, [s.l.], v. 78, n. 2, p.639-650, 23 nov. 2009. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/iai.01043-09>.

HE, Bing et al. Intestinal Bacteria Trigger T Cell-Independent Immunoglobulin A2 Class Switching by Inducing Epithelial-Cell Secretion of the Cytokine APRIL. **Immunity**, [s.l.], v. 26, n. 6, p.812-826, jun. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2007.04.014>.

HOFFMANN, Christian et al. Archaea and Fungi of the Human Gut Microbiome: Correlations with Diet and Bacterial Residents. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.1-12, 17 jun. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066019>.

HSU, Yi Ju et al. Effect of Intestinal Microbiota on Exercise Performance in Mice. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.552-558, fev. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1519/jsc.0000000000000644>.

INOUE, Yuzaburo; SHIMOJO, Naoki. Microbiome/microbiota and allergies. **Seminars In Immunopathology**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.57-64, 18 out. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-014-0453-5>.

JANDHYALA, Sai Manasa. Role of the normal gut microbiota. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 21, n. 29, p.8787-8803, 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>.

KARLSSON, F. et al. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. **Diabetes**, [s.l.], v. 62, n. 10, p.3341-3349, 24 set. 2013. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db13-0844>.

KAU, A. L. et al. Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. **Science Translational Medicine**, [s.l.], v. 7, n. 276, p.1-32, 25 fev. 2015. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4877>.

KLAENHAMMER, Todd et al. Discovering lactic acid bacteria by genomics. **Antonie van Leeuwenhoek**, [s. L.], v. 82, n. 1-4, p.29-58, ago. 2002.

LARSEN, Nadja et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. **Plos One**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.1-10, 5 fev. 2010. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>.

LARSSON, Erik et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. **Gut**, [s.l.], v. 61, n. 8, p.1124-1131, 23 nov. 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301104>.

Lê, Kim-anne et al. Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 3, p.1-6, 2013. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00496>.

LEWIS, S J; HEATON, K W. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. **Gut**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.245-251, ago. 1997.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 102, n. 31, p.11070-11075, 20 jul. 2005. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0504978102>.

LEY, Ruth E. et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. **Nature**, [s.l.], v. 444, n. 7122, p.1022-1023, 21 dez. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/4441022a>.

LIOU, A. P. et al. Conserved Shifts in the Gut Microbiota Due to Gastric Bypass Reduce Host Weight and Adiposity. **Science Translational Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 178, p.1-23, 27 mar. 2013. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3005687>.

LONGMAN, R. S. et al. Microbiota: Host Interactions in Mucosal Homeostasis and Systemic Autoimmunity. **Cold Spring Harbor Symposia On Quantitative Biology**, [s.l.], v. 78, p.193-201, 1 jan. 2013. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/sqb.2013.78.020081>.

LUO, Beibei et al. The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 39, p.99-106, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.013>.

MACDONALD, Ruth S.; WAGNER, Kelly. Influence of Dietary Phytochemicals and Microbiota on Colon Cancer Risk. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 60, n. 27, p.6728-6735, 11 jul. 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf204230r>.

MACFARLANE, Sandra; MACFARLANE, George T.. Regulation of short-chain fatty acid production. **Proceedings Of The Nutrition Society**, [s.l.], v. 62, n. 01, p.67-72, fev. 2003. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1079/pns2002207>.

MARTINEZ, Kristina B.; PIERRE, Joseph F.; CHANG, Eugene B.. The Gut Microbiota: The Gateway to Improved Metabolism. **Gastroenterology Clinics Of North America**, [s.l.], v. 45, n. 4, p.601-614, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.001>.

MATSUMOTO, Megumi et al. Voluntary Running Exercise Alters Microbiota Composition and Increases n-Butyrate Concentration in the Rat Cecum. **Bioscience, Biotechnology, And Biochemistry**, [s.l.], v. 72, n. 2, p.572-576, 23 fev. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.70474>.

MEJÍA-LEÓN, María; BARCA, Ana. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. **Nutrients**, [s.l.], v. 7, n. 11, p.9171-9184, 6 nov. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu7115461>.

MIKA, Agnieszka et al. Exercise Is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 5, p.1-20, 27 maio 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0125889>.

MONETINI, L. et al. Antibodies to Bovine Beta-Casein in Diabetes and Other Autoimmune Diseases. **Hormone And Metabolic Research**, [s.l.], v. 34, n. 8, p.455-459, ago. 2002. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-33595>.

NAGAO-KITAMOTO, Hiroko; KAMADA, Nobuhiko. Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease. **Immune Network**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-12, 2017. The Korean Association of Immunobiologists (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.4110/in.2017.17.1.1>.

NICHOLSON, J. K. et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. **Science**, [s.l.], v. 336, n. 6086, p.1262-1267, 6 jun. 2012. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1223813>.

NOGUEIRA, Ingrid Correia et al. Efeitos do exercício físico no controle da hipertensão arterial em idosos: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p.587-601, 2012.

OJEDA, Patricia et al. Nutritional modulation of gut microbiota — the impact on metabolic disease pathophysiology. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [s.l.], v. 28, p.191-200, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.013>.

OLIVEIRA, Erick de; BURINI, Roberto. Food-dependent, exercise-induced gastrointestinal distress. **Journal Of The International Society Of Sports Nutrition**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-7, 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1550-2783-8-12>.

OSBORN, Olivia; OLEFSKY, Jerrold M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 18, n. 3, p.363-374, 6 mar. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2627>.

PAFFENBARGER, Ralph S.; HYDE, Robert T.. Exercise in the prevention of coronary heart disease. **Preventive Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.3-22, jan. 1984. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-7435\(84\)90037-9](http://dx.doi.org/10.1016/0091-7435(84)90037-9).

PAIXÃO, Ludmilla Araújo; CASTRO, Fabiola Fernandes dos Santos. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro - doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. **Universitas: Ciências da Saúde**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.85-96, 13 jul. 2016. Centro de Ensino Unificado de Brasília. <http://dx.doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3629>.

PARRACHO, H. M.. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. **Journal Of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 54, n. 10, p.987-991, 1 out. 2005. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.46101-0>.

PETERS, H P F. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. **Gut**, [s.l.], v. 48, n. 3, p.435-439, 1 mar. 2001. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.48.3.435>.

QIN, Junjie et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, [s.l.], v. 464, n. 7285, p.59-65, 4 mar. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08821>.

QUEIPO-ORTUÑO, María Isabel et al. Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 5, p.1-11, 28 maio 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>.

RIDAURA, V. K. et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. **Science**, [s.l.], v. 341, n. 6150, p.1-22, 5 set. 2013. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1241214>.

ROUND, J. L. et al. The Toll-Like Receptor 2 Pathway Establishes Colonization by a Commensal of the Human Microbiota. **Science**, [s.l.], v. 332, n. 6032, p.974-977, 21 abr. 2011. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1206095>.

SAAD, Susana Marta Isay. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.1-16, mar. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322006000100002>.

SAMUEL, B. S.; GORDON, J. I.. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 103, n. 26, p.10011-10016, 16 jun. 2006. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0602187103>.

SCHNEEBERGER, Marc et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-14, 13 nov. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/srep16643>.

SHEN, Ting-chin David. Diet and Gut Microbiota in Health and Disease. **Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease**, [s.l.], p.117-126, 2017. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000455220>.

SHIN, Na-ri et al. An increase in the Akkermansiaspp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. **Gut**, [s.l.], v. 63, n. 5, p.727-735, 26 jun. 2013. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.

SILVERMAN, M. N.; DEUSTER, P. A.. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience. **Interface Focus**, [s.l.], v. 4, n. 5, p.1-12, 22 ago. 2014. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2014.0040>.

SJÖGREN, Klara et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 27, n. 6, p.1357-1367, 17 maio 2012. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1588>.

SKENDERI, K. P. et al. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. **European Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 38, n. 3, p.159-165, mar. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01917.x>.

SMITH, M. I. et al. Gut Microbiomes of Malawian Twin Pairs Discordant for Kwashiorkor. **Science**, [s.l.], v. 339, n. 6119, p.548-554, 30 jan. 2013. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1229000>.

SMITH, P. M. et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. **Science**, [s.l.], v. 341, n. 6145, p.569-573, 4 jul. 2013. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1241165>.

SOBHANI, Iradj et al. Microbial Dysbiosis in Colorectal Cancer (CRC) Patients. **Plos One**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.279-290, 27 jan. 2011. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016393>.

SONNENBURG, J. L.. Glycan Foraging in Vivo by an Intestine-Adapted Bacterial Symbiont. **Science**, [s.l.], v. 307, n. 5717, p.1955-1959, 25 mar. 2005. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1109051>.

STAPPENBECK, T. S.; HOOPER, L. V.; GORDON, J. I.. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 99, n. 24, p.15451-15455, 13 nov. 2002. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.202604299>.

STEWART, C. J. et al. Gut microbiota of Type 1 diabetes patients with good glycaemic control and high physical fitness is similar to people without diabetes: an observational study. **Diabetic Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.127-134, 14 maio 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13140>.

STEWART, Jack; MANMATHAN, Gavin; WILKINSON, Peter. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. **Jrsm Cardiovascular Disease**, [s.l.], v. 6, p.1-9, jan. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2048004016687211>.

SUBRAMANIAN, Sathish et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. **Nature**, [s.l.], p.1-182, 4 jun. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13421>.

TREMAROLI, Valentina; BÄCKHED, Fredrik. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, [s.l.], v. 489, n. 7415, p.242-249, 12 set. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11552>.

TURNBAUGH, P. J. et al. The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: A Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice. **Science Translational Medicine**, [s.l.], v. 1, n. 6, p.1-19, 11 nov. 2009. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>.

TURNBAUGH, Peter J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature**, [s.l.], v. 457, n. 7228, p.480-484, 30 nov. 2008. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07540>.

TURNBAUGH, Peter J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, [s.l.], v. 444, n. 7122, p.1027-1031, 21 dez. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05414>.

VAN WIJCK, Kim et al. Exercise-Induced Splanchnic Hypoperfusion Results in Gut Dysfunction in Healthy Men. **Plos One**, [s.l.], v. 6, n. 7, p.1-9, 21 jul. 2011. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022366>.

WĘGIELSKA, Iwona; SULIBURSKA, Joanna. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases. **Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.201-211, 30 jun. 2016. Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu (Poznan University of Life Sciences). <http://dx.doi.org/10.17306/j.afs.2016.2.20>.

WAGNER, V. E. et al. Effects of a gut pathobiont in a gnotobiotic mouse model of childhood undernutrition. **Science Translational Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 366, p.1-32, 23 nov. 2016. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4669>.

WEAVER, Casey T.; HATTON, Robin D.. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. **Nature Reviews Immunology**, [s.l.], v. 9, n. 12, p.883-889, dez. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2660>.

WEI, Xiaochao et al. Fatty Acid Synthase Modulates Intestinal Barrier Function through Palmitoylation of Mucin 2. **Cell Host & Microbe**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.140-152, fev. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2011.12.006>.

WEN, Li et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. **Nature**, [s.l.], v. 455, n. 7216, p.1109-1113, 21 set. 2008. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07336>.

XU, Jianxiong et al. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets. **Nutrition**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.584-589, maio 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.018>.

ZHU, Jinfang; YAMANE, Hidehiro; PAUL, William E.. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. **Annual Review Of Immunology**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.445-489, mar. 2010. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212>.

Hiago Moreno Camilo

Prof. Dr. Alexandre Gabarra de Oliveira