

# Mechanisms Involved in Gut Microbiota Regulation of Skeletal Muscle

Guangyao Li <sup># 1 2</sup>, Binghui Jin <sup># 1 2</sup>, Zhe Fan <sup>1 2</sup>

## 1. Introdução

O músculo esquelético é um dos maiores órgãos, respondendo por aproximadamente metade do peso corporal total. Foi relatado que o declínio da massa muscular esquelética e da função afeta 8%–13% dos idosos, com efeitos clínicos que incluem fragilidade, perda de mobilidade, quedas, fraturas, incapacidade e aumento da mortalidade.

Inúmeros fatores contribuem para a perda de massa e função muscular esquelética, como estados inflamatórios, alterações relacionadas à idade no ambiente hormonal, resistência à insulina, fisiologia intestinal, danos ao DNA e disfunção mitocondrial. Esses mecanismos são potencializados na presença de energia proteica insuficiente.

As características fisiológicas do músculo esquelético têm sido extensivamente estudadas nas últimas décadas, fornecendo informações únicas sobre a interconexão entre órgãos. Assim como os produtos secretados pelo músculo esquelético, fatores externos que podem atuar no músculo esquelético também podem desempenhar um papel importante nos tecidos periféricos. A microbiota intestinal tem o potencial de influenciar a função e a qualidade muscular e está sendo cada vez mais vista como um fator chave no bem-estar humano e nas doenças, especialmente em idosos. Embora a microbiota intestinal seja conhecida por seu papel na absorção de nutrientes, ela está intimamente associada a muitos outros processos fisiológicos, portanto, a interação entre a microbiota intestinal e os órgãos humanos tornou-se foco de pesquisas recentes.

Estudos recentes têm demonstrado a existência de um eixo microbiota intestinal-muscular, ou seja, que a função e o metabolismo muscular são amplamente dependentes da quantidade e composição da microbiota intestinal, e que se espera que a microbiota intestinal seja um potencial alvo biológico para a prevenção e tratamento de doenças musculares, como sarcopenia e distrofia muscular. Além disso, é fundamental esclarecer como a microbiota intestinal afeta a carga de exercício, modula a função muscular e melhora a aptidão do hospedeiro. A microbiota intestinal tem um efeito profundo sobre a função e massa muscular esquelética, e intervir nesse eixo pode reverter o declínio da função e massa muscular esquelética.

## 2. Microbiota intestinal

O microbioma intestinal humano consiste de 10 a 100 trilhões de micróbios que são altamente diversos, complexos, em constante evolução e colonizam o trato digestivo. Para a fisiologia do hospedeiro, homeostase do corpo e saúde a longo prazo, as interações funcionais entre micro-organismos intestinais e hospedeiros são críticas.

A composição do microbioma intestinal é influenciada por uma variedade de fatores, incluindo genética, idade, dieta e exercício. A microbiota intestinal humana é dinâmica durante todo o ciclo de vida, com a composição dos micróbios intestinais tendendo para um estado estacionário durante os primeiros anos, mas uma nova pesquisa descobriu que

a microbiota intestinal muda significativamente em idosos ( $\geq 65$  anos). Sabe-se que os antibióticos causam alterações na composição da microbiota, e os idosos são mais propensos a usar antibióticos com mais frequência, o que pode ser uma das razões para as mudanças na composição da microbiota intestinal.

Embora vários estudos tenham revelado como a microbiota intestinal afeta o metabolismo hepático e intestinal, há poucos relatos sobre como a microbiota intestinal regula o músculo esquelético, que também é um dos principais órgãos metabólicos.

### 3. Barreira intestinal

O trato intestinal do organismo tem uma barreira funcional relativamente completa, e a função de barreira intestinal refere-se à função do epitélio intestinal que pode separar a luz intestinal do ambiente interno do organismo e impedir a invasão de antígenos patogênicos.

A microbiota intestinal promove a homeostase metabólica e a função imunológica, fortalecendo a barreira intestinal. Já os distúrbios microbianos intestinais e a perda de variedade, comprometem a integridade da barreira intestinal, permitindo que produtos microbianos perigosos, como o lipopolissacarídeo (LPS), entrem na corrente sanguínea, e essas substâncias nocivas desencadeiam inflamação sistêmica e levam a distúrbios metabólicos e diminuição da função e da massa muscular.

A microbiota intestinal e a barreira intestinal interagem entre si. As células intestinais regulam a composição da microbiota intestinal secretando peptídeos antimicrobianos e, inversamente, a microbiota intestinal também pode afetar o processo de crescimento das células epiteliais intestinais

### 4. Eixo músculo-intestino

De acordo com evidências emergentes, a microbiota intestinal parece desempenhar um papel na regulação de várias vias metabólicas musculares. Diferenças individuais na abundância relativa da microbiota intestinal estão ligadas à massa muscular e fraqueza corporal, e a maior diversidade da microbiota intestinal está ligada ao aumento da massa muscular. O aumento do número de *Oscillospira* e *Ruminococcus* e a diminuição do número de táxons de *Barnesiellaceae* e *Christensenellaceae* são encontrados em pessoas com perda de massa muscular e fraqueza física. Quando comparados a idosos com baixa força muscular funcional, aqueles com maiores níveis de *Prevotella*, *Barnesiella* e *Barnesiella intestinihominis* apresentam maior força muscular. *Barnesiella* e *Prevotella* possuem genes produtores de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs).

Vários estudos com roedores têm sugerido que os micróbios intestinais podem estar relacionados com a função e a qualidade do músculo esquelético. Os efeitos da escassez de microbiota intestinal no músculo esquelético foram estudados em duas investigações com animais, que revelaram que a falta de bactérias intestinais causa perda de massa muscular.

Os antibióticos alteram a microbiota, e o metronidazol demonstrou aumentar a expressão de proteínas neurogênicas relacionadas à atrofia no músculo esquelético em estudos anteriores, reduzindo assim a massa muscular no membro posterior e o volume de fibras musculares no músculo tibial anterior de camundongos. Da mesma forma, camundongos tratados com antibióticos resultaram em atrofia muscular, redução da massa muscular, diminuição da resistência à corrida e aumento da fadiga muscular *ex vivo*. No entanto, após a inoculação com micróbios naturais em camundongos tratados com antibiótico, os

camundongos apresentaram aumento da massa muscular e da relação massa muscular/peso corporal.

## 5. Intervenções

Árias intervenções têm sido propostas para a microbiota intestinal, e probióticos e/ou prebióticos, AGCCs, suplementação dietética e exercício têm sido eficazes no aumento da massa muscular e da função do hospedeiro (Figura 1). Os hábitos alimentares influenciam a composição da microbiota intestinal e podem induzir mudanças na microbiota que são importantes para o funcionamento do organismo. No contexto do envelhecimento da musculatura esquelética, os transtornos alimentares causam redução da diversidade microbiana e aumento da permeabilidade intestinal, o que inibe o anabolismo proteico mediado por citocinas. A suplementação de prebióticos e/ou probióticos melhora a homeostase intestinal e promove o metabolismo e a síntese muscular esquelética. O exercício ou atividade física também é um fator na regulação da microbiota intestinal.

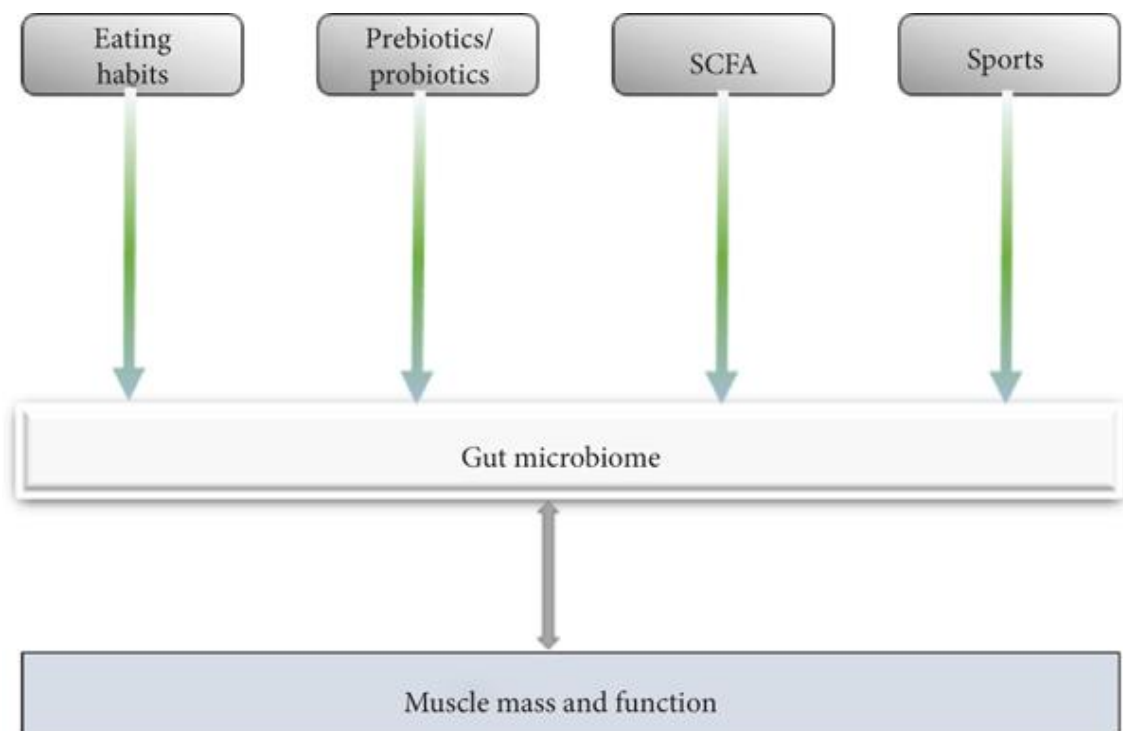


Figura 1. Dieta, exercício, prebióticos/probióticos e suplementação de AGCC podem alterar a microbiota intestinal e melhorar a massa e a função muscular.

Muitos estudos têm demonstrado que a microbiota intestinal pode produzir AGCC por meio da fermentação de carboidratos indigestos. Os AGCC consistem em três componentes principais: acetato, propionato e butirato; todos absorvidos na luz intestinal e influenciam o metabolismo muscular e adiposo. O butirato previne a perda de massa e função muscular esquelética durante o envelhecimento. Após o tratamento com butirato, observou-se que camundongos envelhecidos apresentaram aumento das fibras musculares, impediram o acúmulo de gordura intramuscular, diminuíram a massa gorda em camundongos e melhoraram o metabolismo da glicose e a função mitocondrial no músculo esquelético.

Após 13 semanas de administração oral de prebióticos consistindo de uma mistura de inulina mais frutooligosacarídeos para idosos com 65 anos ou mais com síndrome de fragilidade, esses participantes foram encontrados para ter melhorado a força muscular e reduzido fadiga, possivelmente porque os prebióticos afetaram a função imunológica do corpo, promovendo o crescimento de bactérias benéficas, inibindo o crescimento de patógenos, e redução de outras citocinas pró-inflamatórias.

## 6. Conclusão e Perspectivas futuras

O papel do eixo microbiota intestinal-músculo desempenha um papel crucial em humanos e animais. A microbiota intestinal interage com o músculo esquelético por meio da imunidade inflamatória, autofagia, anabolismo proteico, energia, lipídios, conectividade neuromuscular, estresse oxidativo, função mitocondrial e resistência endócrina e insulínica, afetando as funções fisiológicas do organismo. Especificamente, a dieta do hospedeiro fornece reabastecimento nutricional para a microbiota intestinal, que mantém a integridade estrutural e a saúde do intestino, e participa e medeia a absorção e o metabolismo de nutrientes no intestino, o que fornece a base material para o crescimento e desenvolvimento muscular. Substâncias como neurotransmissores, AGCC e ácidos biliares produzidos pelo metabolismo da microbiota intestinal regulam o consumo e o armazenamento de energia através dos sistemas nervoso e circulatório, fornecendo energia para o desenvolvimento muscular. A microbiota intestinal também influencia a secreção de insulina, glicocorticoides e leptina através do sistema endócrino, hormônios que são importantes reguladores do crescimento e desenvolvimento muscular. Além disso, a perturbação da microbiota intestinal e a invasão de substâncias nocivas exógenas podem levar à barreira intestinal prejudicada e ao aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, o que pode afetar negativamente o crescimento e o desenvolvimento muscular.

Para validar os fatores de influência acima e os mecanismos envolvidos, um número de estudos experimentais intervencionistas de alta qualidade são necessários para demonstrar como a suplementação dietética, probióticos e/ou prebióticos, AGCCs e exercício afetam a microbiota intestinal. Acredita-se que, à medida que os métodos de pesquisa continuam a avançar, a compreensão do eixo microbiota intestinal-músculo se tornará mais avançada. Ao regular a microbiota intestinal, as pessoas podem melhorar várias doenças causadas pela redução da massa e função muscular esquelética.