RAQUEL GALVÃO FIGUERÊDO COSTA

**Alterações da barreira e da microbiota intestinais na caquexia associada ao
câncer de cólon**

Tese apresentada ao Departamento de
Biologia Celular e do Desenvolvimento do
Instituto de Ciências Biomédicas da
Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular e
Tecidual

Orientadora: Profa. Dra. Marília Cerqueira
Leite Seelaender

Versão original

São Paulo
2018

RESUMO

COSTA, R. G. F. **Alterações da barreira intestinal na caquexia associada ao câncer de cólon**. 2017. 101 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A caquexia é uma síndrome multifatorial e multiorgânica associada ao câncer e outras doenças crônicas e caracterizada por perda involuntária grave de massa corporal, metabolismo e função imune alteradas, anorexia, fadiga e diminuição da qualidade de vida. A caquexia afeta cerca de 50% dos pacientes com câncer de cólon e é diretamente responsável pela morte de pelo menos 20% de todos os pacientes com câncer. A inflamação sistêmica, resultante da produção de mediadores inflamatórios, é comumente observada na caquexia do câncer. É possível que a inflamação possa derivar em parte da falha da função de barreira intestinal, promovendo uma ativação imunológica persistente. Este estudo envolveu 45 pacientes, divididos em grupos: WSC (câncer de peso estável) e CC (câncer com caquexia) e investigou a inflamação do cólon e a composição da microbiota intestinal na caquexia. Para tanto, realizou-se uma análise histológica por microscopia de luz e quantificação de fatores inflamatórios por Luminex® xMAP em biópsias de cólon retossigmóide (20 cm distantes do sítio tumoral) obtidas de pacientes CC e WSC durante a cirurgia para a retirada de tumor. Adicionalmente, realizou-se o seqüenciamento genético para a análise da composição da microbiota presente nas fezes dos pacientes. O número de agregados linfóides, eosinófilos e fibroblastos foi maior na mucosa do cólon em CC do que em WSC. A expressão da interleucina 7 (IL-7), da interleucina 13 (IL-13) e do fator de crescimento transformador beta 3 (TGF- β 3) aumentou significativamente no CC, em comparação com o WSC. Houve uma redução de bactérias dos gêneros *Anaerotypes*, *Dorea* e *Coprococcus* nos pacientes do grupo CC. Por outro lado, houve um aumento de bactérias dos gêneros *Gemella* e *Parvimonas* nos pacientes CC, comparado aos pacientes WSC. Os resultados sugerem alterações na barreira intestinal dos pacientes caquéticos, com um aumento do recrutamento de células imunes na mucosa do cólon, resposta inflamatória e de reparo teciduais. Não está claro se as respostas locais podem ser dirigidas pela disbiose ou podem promover a disbiose. Compreender o papel do intestino e da microbiota intestinal na patogênese desta síndrome pode levar ao desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, a fim de minimizar a inflamação intestinal e os sintomas da caquexia.

Palavras-chave: Câncer. Caquexia. Inflamação. Barreira intestinal. Microbiota.

ABSTRACT

COSTA, R. G. F. **Alterations of the intestinal barrier in cachexia associated with colon cancer**. 2017. 101 p. Ph.D Thesis (Cellular and Tissue Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Cachexia is a multifactorial and multiorgan syndrome associated with cancer and other chronic diseases and characterised by severe involuntary loss of body weight, disrupted metabolism, altered immune function, anorexia, fatigue and diminished quality of life. Cachexia affects around 50% of patients with colon cancer and is directly responsible for the death of at least 20% of all cancer patients. Systemic inflammation, the result of the production of inflammatory mediators, is commonly observed in cancer cachexia. It is possible that inflammation may partly derive from the failure of gut barrier function, yielding persistent immune activation. This study involved 45 patients, divided into groups: WSC (Weight Stable Cancer) and CC (Cachectic Cancer) and investigated the inflammation of the colon and the composition of the intestinal microbiota in cachexia. For this purpose, we carried out a morphological analysis by light microscopy and quantification of inflammatory factors by Luminex® xMAP in rectosigmoid colon biopsies (20 cm distant from the tumour site) obtained from cachectic (CC) and weight stable (WSC) colon cancer patients, during surgery. In addition, the genetic sequencing was performed to analyze the composition of the microbiota in the faeces of the patients. The number of lymphocytic aggregates, eosinophils and fibroblasts was higher in the mucosa of the colon in CC than in WSC. In regard to inflammatory cytokines, interleukin 7 (IL-7), interleukin 13 (IL-13) and transforming growth factor beta 3 (TGF- β 3) protein expression was significantly increased in CC, compared with WSC. There was a reduction of bacteria of the genus *Anaerotipes*, *Dorea* and *Coprococcus* in CC. On the other hand, there was an increase of bacteria of the genus *Gemella* and *Parvimonas* in CC patients, compared to WSC patients. The results suggest alterations in the intestinal barrier in cachectic patients, with an increase in the recruitment of immune cells in the mucosa of the colon, orchestrating an inflammatory response and in tissue repair. It is not clear whether local responses can be driven by dysbiosis or if it could promote dysbiosis. Understanding the role of the intestine and intestinal microbiota in the pathogenesis of this syndrome may lead to the development of new therapeutic targets in order to minimize intestinal inflammation and the symptoms of cachexia.

Keywords: Cancer. Cachexia. Inflammation. Gut barrier. Microbiota.

INTRODUÇÃO

A caquexia é uma condição multifatorial que compreende a perda de músculo esquelético e tecido adiposo, podendo ser agravada pela anorexia; além de promover desequilíbrio metabólico com aumento do gasto energético basal. Essa síndrome paraneoplásica é resistente ao suporte nutricional convencional (DONOHOE et al., 2011).

Definições anteriores descrevem a caquexia como "síndrome de perdas envolvendo músculos e gordura, causada diretamente por fatores do tumor ou, indiretamente, por uma resposta equivocada do hospedeiro à presença do tumor (MACDONALD; MONTELEONE, 2005). A definição mais recente destaca que caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada a uma doença subjacente e caracterizada por perda de massa muscular, com ou sem perda de massa gorda (EVANS et al., 2008; FEARON et al., 2011).

Clinicamente, a importância de caquexia é substancial, porque existe uma correlação inversa entre o grau de caquexia e a sobrevida do paciente (MUSCARITOLI et al., 2015). Além disso, esta síndrome sempre envolve prognóstico desfavorável, resposta reduzida à terapia (cirurgia e/ou quimioterapia), diminuição da qualidade de vida do paciente e aumento dos custos nos serviços de saúde (ARGILÉS et al., 2006; VON HAEHLING; ANKER, 2014).

Contudo, o diagnóstico desta síndrome não é trivial. O aumento da morbidade acompanha o decréscimo da atividade física e da capacidade de interagir socialmente, bem como alteração na percepção da imagem corporal. A caquexia é considerada a causa imediata de morte de 22 a 40% dos doentes com câncer (VON HAEHLING; ANKER, 2010).

A patologia da caquexia associada ao câncer se assemelha mais a sinais e sintomas relacionadas à infecção do que à desnutrição consequente da fome. De fato, no câncer, a associação entre sinais de inflamação sistêmica e caquexia é clara, tanto em pacientes, quanto em modelos animais experimentais (TRINCHIERI, 2012).

Assim, concebe-se a caquexia como uma síndrome inflamatória crônica, mediada em parte por um aumento na síntese de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Estas citocinas estão associadas com a anorexia e depressão, desempenhando um

importante papel no hipermetabolismo, catabolismo de proteínas e resistência à insulina (TISDALE, 2009).

No entanto, os eventos ou condições que provocam o aumento da síntese de citocinas em doenças relacionadas com a caquexia permanecem obscuros. Surgem evidências de que o intestino pode desempenhar um papel significativo na patogênese da caquexia (NORMAN; PIRLICH, 2008).

A inflamação sistêmica pode resultar, parcialmente, da falha na função intestinal como barreira física e imune, paralelamente a alterações na composição da microbiota intestinal, o que promove a ativação persistente de células imunes na mucosa (NATIVIDAD; VERDU, 2013).

A inflamação intestinal pode induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, potencializando os danos na mucosa intestinal e o aumento da permeabilidade no órgão (WATSON et al., 2005). Na presença de outras fontes inflamatórias, a inflamação intestinal pode contribuir para a anorexia e perda de massa muscular observadas na caquexia (KLEIN et al., 2013).

Por outro lado, a mucosa intestinal está constantemente exposta às bactérias comensais que, fisiologicamente, estabelecem uma relação mutuamente benéfica com o hospedeiro (ABREU, 2010). A resposta de células imunes infiltradas na mucosa intestinal varia de tolerância imunológica à defesa contra bactérias comensais da microbiota (ARTIS, 2008).

Apesar de importante função, a barreira física e imune da mucosa intestinal, em geral, não é tão eficiente no controle de translocação microbiana, ou seja, da passagem de bactérias do lúmen intestinal para a corrente sanguínea através da mucosa. Em particular, isso ocorre quando infecções ou condições inflamatórias alteram a produção local de peptídeos antibacterianos e anticorpos ou afetam as junções intercelulares do epitélio intestinal, com aumento da permeabilidade da mucosa (TRINCHIERI, 2012).

Assim, a relação entre o sistema imunitário e a microbiota comensal é delicada, e perturbações na homeostase imunitária ou das células epiteliais do intestino podem conduzir à inflamação. Avanços recentes têm demonstrado que a microbiota intestinal influencia marcadamente, em nível sistêmico, a resposta de defesa do organismo e o controle do metabolismo, além de afetar a inflamação do tecido adiposo (TRINCHIERI, 2012).

Acredita-se que a perda da integridade da mucosa intestinal possibilita uma maior interação de bactérias do intestino com o hospedeiro, seguida de inflamação local e sistêmica, que podem agravar os sintomas clínicos de doenças crônicas como a insuficiência cardíaca congestiva, cuja condição catabólica é denominada caquexia cardíaca (SANDEK et al., 2008; SANDEK et al., 2009).

Mudanças na relação simbiótica microbiota intestinal-hospedeiro podem estar associadas com as características da caquexia na leucemia e em outros tipos de câncer (BINDELS et al., 2012). Evidências obtidas a partir de experimentos dos autores supracitados com camundongos apoiam a concepção de que a microbiota intestinal interage com tecidos do hospedeiro para controlar a inflamação relacionada à leucemia e a indução de marcadores de atrofia do músculo esquelético. Além disso, a composição da microbiota intestinal é modificada durante a progressão da doença. Por outro lado, restaurando-se os níveis de *Lactobacillus* pelo uso de probióticos específicos, reduz-se a inflamação e a expressão dos marcadores de atrofia muscular em modelos animais (efeitos dependentes da intensidade do estímulo e da espécie de bactéria utilizada), sugerindo que a manipulação da microbiota intestinal poderia constituir uma estratégia terapêutica na inflamação e patologias musculares associadas ao câncer.

O presente estudo explora as características da mucosa do cólon dos pacientes caquéticos (em comparação com os pacientes com câncer e peso estável), desde a morfologia até o perfil de secreção de fatores inflamatórios do cólon, bem como a composição da microbiota intestinal dos pacientes.

CONCLUSÃO

Embora não foi possível detectar ruptura da barreira intestinal, observou-se alteração no perfil de células imunes infiltradas e nas citocinas inflamatórias secretadas na lâmina própria dos pacientes caquéticos, em relação aos pacientes com peso estável. É importante determinar se as alterações da barreira intestinal antecipam ou são conseqüências da caquexia associada ao câncer. Entender sobre a contribuição da resposta imune no cólon e da composição da microbiota intestinal na patogênese da síndrome proporcionará o desenho de novos marcadores diagnósticos e alvos terapêuticos, melhorando a inflamação intestinal e os sintomas da caquexia no câncer.

REFERÊNCIAS*

ABREU, M. T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 2, p. 131-44, Feb 2010. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20098461> >.

ABREU, M. T.; PEEK, R. M. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1534-1546.e3, May 2014. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24406471> >.

AHN, J. et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 105, n. 24, p. 1907-11, Dec 2013. ISSN 1460-2105. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316595> >.

ALVES, M. J. et al. Adipose tissue fibrosis in human cancer cachexia: the role of TGF β pathway. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 190, Mar 2017. ISSN 1471-2407. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288584> >.

AREZZO DI TRIFILETTI, A. et al. Comparison of the performance of four different tools in diagnosing disease-associated anorexia and their relationship with nutritional, functional and clinical outcome measures in hospitalized patients. **Clin Nutr**, v. 32, n. 4, p. 527-32, Aug 2013. ISSN 1532-1983. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218121> >.

ARGILÉS, J. M.; BUSQUETS, S.; LÓPEZ-SORIANO, F. J. Anti-inflammatory therapies in cancer cachexia. **Eur J Pharmacol**, v. 668 Suppl 1, p. S81-6, Sep 2011. ISSN 1879-0712. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835173> >.

ARGILÉS, J. M. et al. [Pathophysiology of neoplastic cachexia]. **Nutr Hosp**, v. 21 Suppl 3, p. 4-9, May 2006. ISSN 0212-1611. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16768025> >.

_____. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nat Rev Cancer**, v. 14, n. 11, p. 754-62, Nov 2014. ISSN 1474-1768. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25291291> >.

_____. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. **Curr Opin Pharmacol**, v. 22, p. 100-106, Jun 2015. ISSN 1471-4973. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974750> >.

_____. The role of cytokines in cancer cachexia. **Curr Opin Support Palliat Care**, v. 3, n. 4, p. 263-8, Dec 2009. ISSN 1751-4266. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713854> >.

ARGILÉS, J. M.; LÓPEZ-SORIANO, F. J.; BUSQUETS, S. Mechanisms to explain wasting of muscle and fat in cancer cachexia. **Curr Opin Support Palliat Care**, v. 1, n. 4, p. 293-8, Dec 2007. ISSN 1751-4266. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685378> >.

ARGILÉS, J. M. et al. Nonmuscle Tissues Contribution to Cancer Cachexia. **Mediators Inflamm**, v. 2015, p. 182872, 2015. ISSN 1466-1861. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523094> >.

ARTHUR, S. T. et al. One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA. **Drugs Context**, v. 3, p. 212265, 2014. ISSN 1745-1981. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126097> >.

ARTIS, D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. **Nat Rev Immunol**, v. 8, n. 6, p. 411-20, Jun 2008. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469830> >.

ATARASHI, K. et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. **Nature**, v. 500, n. 7461, p. 232-6, Aug 2013. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842501> >.

BALSTAD, T. R. et al. Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: a systematic literature review. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 91, n. 2, p. 210-21, Aug 2014. ISSN 1879-0461. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703549> >.

BATISTA JR, M. L. et al. Cachexia-associated adipose tissue morphological rearrangement in gastrointestinal cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, 2015.

BILIR, C. et al. The prognostic role of inflammation and hormones in patients with metastatic cancer with cachexia. **Med Oncol**, v. 32, n. 3, p. 56, Mar 2015. ISSN 1559-131X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638467> >.

BINDELS, L. B. et al. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e37971, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22761662> >.

BINDELS, L. B.; DELZENNE, N. M. Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? **Int J Biochem Cell Biol**, v. 45, n. 10, p. 2186-90, Oct 2013. ISSN 1878-5875. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831839> >.

BLAUWHOFF-BUSKERMOLLEN, S. et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. **Support Care Cancer**, v. 24, n. 2, p. 661-6, Feb 2016. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160463> >.

BLUM, D. et al. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 80, n. 1, p. 114-44, Oct 2011. ISSN 1879-0461. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216616> >.

BRANDL, K.; SCHNABL, B. Is intestinal inflammation linking dysbiosis to gut barrier dysfunction during liver disease? **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 9, n. 8, p. 1069-76, 2015. ISSN 1747-4132. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088524> >.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html >

BUTTÓ, L. F.; HALLER, D. Dysbiosis in intestinal inflammation: Cause or consequence. **Int J Med Microbiol**, v. 306, n. 5, p. 302-9, Aug 2016. ISSN 1618-0607. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012594> >.

CARVALHO, A. T. et al. Immunohistochemical study of intestinal eosinophils in inflammatory bowel disease. **J Clin Gastroenterol**, v. 36, n. 2, p. 120-5, Feb 2003. ISSN 0192-0790. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544193> >.

CERF-BENSUSSAN, N.; GABORIAU-ROUTHIAU, V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 10, p. 735-44, Oct 2010. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20865020> >.

COKER, O. O. et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. **Gut**, Aug 2017. ISSN 1468-3288. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28765474> >.

CORNICK, S.; TAWIAH, A.; CHADEE, K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. **Tissue Barriers**, v. 3, n. 1-2, p. e982426, 2015. ISSN 2168-8362. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838985> >.

COX, M. J.; COOKSON, W. O.; MOFFATT, M. F. Sequencing the human microbiome in health and disease. **Hum Mol Genet**, v. 22, n. R1, p. R88-94, Oct 2013. ISSN 1460-2083. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943792> >.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul 2010. ISSN 1468-2834. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703> >.

DE MATOS-NETO, E. M. et al. Systemic Inflammation in Cachexia - Is Tumor Cytokine Expression Profile the Culprit? **Front Immunol**, v. 6, p. 629, 2015. ISSN 1664-3224. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26732354> >.

DEWYS, W. D. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Med**, v. 69, n. 4, p. 491-7, Oct 1980. ISSN 0002-9343. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424938> >.

DON, B. R.; KAYSEN, G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. **Semin Dial**, v. 17, n. 6, p. 432-7, 2004 Nov-Dec 2004. ISSN 0894-0959. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660573> >.

DONOHUE, C. L.; RYAN, A. M.; REYNOLDS, J. V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2011, p. 601434, 2011. ISSN 1687-630X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21760776> >.

DOUGLAS, E.; MCMILLAN, D. C. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: the Glasgow Prognostic Score. **Cancer Treat Rev**, v. 40, n. 6, p. 685-91, Jul 2014. ISSN 1532-1967. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24321611> >.

DUNCAN, S.H. et al. Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. **Br J Nutr**, v. 91, n. 6, p. 915-23, Jun 2004. ISSN 15182395. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182395> >.

EVANS, W. J. et al. Cachexia: a new definition. **Clin Nutr**, v. 27, n. 6, p. 793-9, Dec 2008. ISSN 1532-1983. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718696> >.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **Lancet Oncol**, v. 12, n. 5, p. 489-95, May 2011. ISSN 1474-5488. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296615> >.

FEARON, K. C.; BARACOS, V. E. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. **HPB (Oxford)**, v. 12, n. 5, p. 323-4, Jun 2010. ISSN 1477-2574. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20590907> >.

FEARON, K. C. et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. **Am J Clin Nutr**, v. 83, n. 6, p. 1345-50, Jun 2006. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762946> >.

GENTON, L.; CANI, P. D.; SCHRENZEL, J. Alterations of gut barrier and gut microbiota in food restriction, food deprivation and protein-energy wasting. **Clin Nutr**, v. 34, n. 3, p. 341-9, Jun 2015. ISSN 1532-1983. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459400> >.

GIOULBASANIS, I. et al. Baseline plasma levels of interleukin-8 in stage IV non-small-cell lung cancer patients: relationship with nutritional status and prognosis. **Nutr Cancer**, v. 64, n. 1, p. 41-7, 2012. ISSN 1532-7914. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098075> >.

GUPTA, D.; LIS, C. G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. **Nutr J**, v. 9, p. 69, Dec 2010. ISSN 1475-2891. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176210> >.

HAAG, L. M.; SIEGMUND, B. Intestinal Microbiota and the Innate Immune System - A Crosstalk in Crohn's Disease Pathogenesis. **Front Immunol**, v. 6, p. 489, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441993> >.

HAMER, H. M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 27, n. 2, p. 104-19, Jan 2008. ISSN 1365-2036. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973645> >.

HEAZLEWOOD, C. K. et al. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. **PLoS Med**, v. 5, n. 3, p. e54, Mar 2008. ISSN 1549-1676. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318598> >.

HONNEFFER, J. B. MINAMOTO, Y.; SUCHODOLSKI, J. S. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 44, p. 16489-97, Nov 2014. ISSN 25469017 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469017> >

HOOPER, L. V.; MACPHERSON, A. J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 3, p. 159-69, Mar 2010. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182457> >.

IRRAZÁBAL, T. et al. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. **Mol Cell**, v. 54, n. 2, p. 309-20, Apr 2014. ISSN 1097-4164. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766895> >.

JOHANSSON, M. E. Mucus layers in inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 20, n. 11, p. 2124-31, Nov 2014. ISSN 1536-4844. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025717> >.

KANAI, T. et al. Homeostatic (IL-7) and effector (IL-17) cytokines as distinct but complementary target for an optimal therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 25, n. 4, p. 306-13, Jul 2009. ISSN 1531-7056. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448533> >.

KATZ, A. M.; KATZ, P. B. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. **Br Heart J**, v. 24, p. 257-64, May 1962. ISSN 0007-0769. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14454369> >.

KIM, Y. S.; HO, S. B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 12, n. 5, p. 319-30, Oct 2010. ISSN 1534-312X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703838> >.

KLEIN, G. L. et al. Gut barrier dysfunction and microbial translocation in cancer cachexia: a new therapeutic target. **Curr Opin Support Palliat Care**, v. 7, n. 4, p. 361-7, Dec 2013. ISSN 1751-4266. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157715> >.

KOCH, S.; NUSRAT, A. The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. **Annu Rev Pathol**, v. 7, p. 35-60, 2012. ISSN 1553-4014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21838548> >.

LAVIANO, A.; KOVERECH, A.; MARI, A. Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. **Proc Nutr Soc**, v. 74, n. 4, p. 348-54, Nov 2015. ISSN 1475-2719. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809872> >.

LAVIANO, A. et al. Neuroinflammation: a contributing factor to the pathogenesis of cancer cachexia. **Crit Rev Oncog**, v. 17, n. 3, p. 247-51, 2012. ISSN 0893-9675. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831155> >.

LEE, C. G. et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). **J Exp Med**, v. 194, n. 6, p. 809-21, Sep 2001. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560996> >.

LIMA, J. D. C. C. O papel do infiltrado inflamatório no tumor e sua contribuição para inflamação sistêmica e desenvolvimento da caquexia. 2016. **Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Tecidual)** - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-12082016-100836/pt-br.php> >.

LOK, C. Cachexia: The last illness. **Nature**, v. 528, n. 7581, p. 182-3, Dec 2015. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659165> >.

MACDONALD, T. T.; MONTELEONE, G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. **Science**, v. 307, n. 5717, p. 1920-5, Mar 2005. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790845> >.

MARTIN, L. Diagnostic criteria for cancer cachexia: data versus dogma. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 19, n. 3, p. 188-98, May 2016. ISSN 1473-6519. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26945342> >.

MARTIN, L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. **J Clin Oncol**, v. 33, n. 1, p. 90-9, Jan 2015. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422490> >.

MATSUMOTO, T. et al. Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine. **Gastroenterology**, v. 128, n. 7, p. 1851-67, Jun 2005. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940621> >.

MAYNARD, C. L. et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 231-41, Sep 2012. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972296> >.

MCCAFFERTY, D. M. et al. Spontaneously developing chronic colitis in IL-10/iNOS double-deficient mice. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 279, n. 1, p. G90-9, Jul 2000. ISSN 0193-1857. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898750> >.

MCMILLAN, D. C. et al. Performance status of male and female advanced cancer patients is independently predicted by mid-upper arm circumference measurement. **Nutr Cancer**, v. 42, n. 2, p. 191-3, 2002. ISSN 0163-5581. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416259> >.

MOWAT, A. M.; AGACE, W. W. Regional specialization within the intestinal immune system. **Nat Rev Immunol**, v. 14, n. 10, p. 667-85, Oct 2014. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234148> >.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". **Clin Nutr**, v. 29, n. 2, p. 154-9, Apr 2010. ISSN 1532-1983. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060626> >.

_____. Muscle atrophy in aging and chronic diseases: is it sarcopenia or cachexia? **Intern Emerg Med**, v. 8, n. 7, p. 553-60, Oct 2013. ISSN 1970-9366. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773188> >.

_____. Cachexia: a preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 94, n. 2, p. 251-9, May 2015. ISSN 1879-0461. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25468676> >.

MÚZES, G. et al. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 41, p. 5848-61, Nov 2012. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139600> >.

NATIVIDAD, J. M.; VERDU, E. F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. **Pharmacol Res**, v. 69, n. 1, p. 42-51, Mar 2013. ISSN 1096-1186. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089410> >.

NORMAN, K.; PIRLICH, M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 11, n. 5, p. 613-9, Sep 2008. ISSN 1363-1950. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685458> >.

OKAZAWA, A. et al. Human intestinal epithelial cell-derived interleukin (IL)-18, along with IL-2, IL-7 and IL-15, is a potent synergistic factor for the proliferation of intraepithelial lymphocytes. **Clin Exp Immunol**, v. 136, n. 2, p. 269-76, May 2004. ISSN 0009-9104. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086390> >.

ONESTI, J. K.; GUTTRIDGE, D. C. Inflammation based regulation of cancer cachexia. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 168407, 2014. ISSN 2314-6141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877061> >.

OSAKA, T. et al. Meta-Analysis of Fecal Microbiota and Metabolites in Experimental Colitic Mice during the Inflammatory and Healing Phases. **Nutrients**, v. 9, n. 12, Dec 2017. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211010> >.

PEREZ-MUÑOZ, M. E. et al. Discordance between changes in the gut microbiota and pathogenicity in a mouse model of spontaneous colitis. **Gut Microbes**, v. 5, n. 3, p. 286-95, 2014 May-Jun 2014. ISSN 1949-0984. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662098> >.

PETRUSON, K. M.; SILANDER, E. M.; HAMMERLID, E. B. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. **Head Neck**, v. 27, n. 4, p. 302-10, Apr 2005. ISSN 1043-3074. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15712299> >.

PIRLICH, M. et al. Role of intestinal function in cachexia. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 9, n. 5, p. 603-6, Sep 2006. ISSN 1363-1950. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912557> >.

PORPORATO, P. E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. **Oncogenesis**, v. 5, p. e200, Feb 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900952> >.

POWELL, N.; WALKER, M. M.; TALLEY, N. J. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 3, p. 146-56, Mar 2010. ISSN 1759-5053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20125092> >.

PÉREZ CAMARGO, D. A. et al. [Anorexia-cachexia frequency and its gastrointestinal symptoms association in paliative patients at the Instituto Nacional de Cancerología, México]. **Nutr Hosp**, v. 30, n. 4, p. 891-5, Oct 2014. ISSN 1699-5198. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25335678> >.

REICHARDT, N. et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. **ISME J**, v. 8, n. 6, p. 1323-35, Jun 2014. ISSN 1751-7370. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553467> >.

ROOKS, M. G.; GARRETT, W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. **Nat Rev Immunol**, v. 16, n. 6, p. 341-52, 05 2016. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27231050> >.

ROSS, P. J. et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? **Br J Cancer**, v. 90, n. 10, p. 1905-11, May 2004. ISSN 0007-0920. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138470> >.

SANDEK, A. et al. Nutrition in heart failure: an update. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 12, n. 4, p. 384-91, Jul 2009. ISSN 1473-6519. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474718> >.

_____. The emerging role of the gut in chronic heart failure. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 11, n. 5, p. 632-9, Sep 2008. ISSN 1363-1950. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685461> >.

SCHARL, M. et al. Interleukin-13 and transforming growth factor β synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae. **Gut**, v. 62, n. 1, p. 63-72, Jan 2013. ISSN 1468-3288. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22287592> >.

SCHWABE, R. F.; JOBIN, C. The microbiome and cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 13, n. 11, p. 800-12, Nov 2013. ISSN 1474-1768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132111> >.

SCHWARZ, S. et al. The clinical picture of cachexia: a mosaic of different parameters (experience of 503 patients). **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 130, 02 2017. ISSN 1471-2407. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193264> >.

SEELAENDER, M. et al. Inflammation in cancer cachexia: to resolve or not to resolve (is that the question?). **Clin Nutr**, v. 31, n. 4, p. 562-6, Aug 2012. ISSN 1532-1983. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348869> >.

SIPOS, F. et al. Growth in epithelial cell proliferation and apoptosis correlates specifically to the inflammation activity of inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis shows specific p53- and EGFR expression alterations. **Dis Colon Rectum**, v. 48, n. 4, p. 775-86, Apr 2005. ISSN 0012-3706. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15747078> >.

_____. The possible role of isolated lymphoid follicles in colonic mucosal repair. **Pathol Oncol Res**, v. 16, n. 1, p. 11-8, Mar 2010. ISSN 1532-2807. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19557549> >.

_____. Regeneration associated growth factor receptor and epithelial marker expression in lymphoid aggregates of ulcerative colitis. **Scand J Gastroenterol**, v. 45, n. 4, p. 440-8, Apr 2010. ISSN 1502-7708. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132083> >.

SOLHEIM, T. S. et al. Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod? - analysis from a multicenter cross sectional study. **Acta Oncol**, v. 53, n. 4, p. 539-46, Apr 2014. ISSN 1651-226X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998647> >.

STENFELDT, A. L.; WENNERÅS, C. Danger signals derived from stressed and necrotic epithelial cells activate human eosinophils. **Immunology**, v. 112, n. 4, p. 605-14, Aug 2004. ISSN 0019-2805. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270732> >.

SUZUKI, K. et al. Analysis of intestinal fibrosis in chronic colitis in mice induced by dextran sulfate sodium. **Pathol Int**, v. 61, n. 4, p. 228-38, Apr 2011. ISSN 1440-1827. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418395> >.

TAN, B. H. et al. Identification of possible genetic polymorphisms involved in cancer cachexia: a systematic review. **J Genet**, v. 90, n. 1, p. 165-77, Apr 2011. ISSN 0973-7731. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677406> >.

TANRIVERDI, O. A discussion of serum albumin level in advanced-stage hepatocellular carcinoma: a medical oncologist's perspective. **Med Oncol**, v. 31, n. 11, p. 282, Nov 2014. ISSN 1559-131X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316265> >.

TAWIAH, A. et al. High MUC2 Mucin Expression and Misfolding Induce Cellular Stress, Reactive Oxygen Production, and Apoptosis in Goblet Cells. **Am J Pathol**, Mar 2018. ISSN 1525-2191. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545196> >.

TISDALE, M. J. Mechanisms of cancer cachexia. **Physiol Rev**, v. 89, n. 2, p. 381-410, Apr 2009. ISSN 0031-9333. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342610> >.

_____. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? **Future Oncol**, v. 6, n. 4, p. 503-13, Apr 2010. ISSN 1744-8301. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373865> >.

TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H. et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. **Cell Mol Immunol**, v. 8, n. 2, p. 110-20, Mar 2011. ISSN 2042-0226. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278760> >.

TREMAROLI, V.; BÄCKHED, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 242-9, Sep 2012. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972297> >.

TRINCHIERI, G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. **Annu Rev Immunol**, v. 30, p. 677-706, 2012. ISSN 1545-3278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22224761> >.

TSOLI, M.; ROBERTSON, G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. **Trends Endocrinol Metab**, v. 24, n. 4, p. 174-83, Apr 2013. ISSN 1043-2760.

ULMER, T. F. et al. Colonic wall changes in patients with diverticular disease - is there a predisposition for a complicated course? **Int J Surg**, v. 12, n. 5, p. 426-31, 2014. ISSN 1743-9159. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681094> >.

VAN DER SLUIS, M. et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. **Gastroenterology**, v. 131, n. 1, p. 117-29, Jul 2006. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831596> >.

VAUGHAN, V. C.; MARTIN, P.; LEWANDOWSKI, P. A. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 4, n. 2, p. 95-109, Jun 2013. ISSN 2190-5991 (Print)

2190-5991.

VEREECKE, L.; BEYAERT, R.; VAN LOO, G. Enterocyte death and intestinal barrier maintenance in homeostasis and disease. **Trends Mol Med**, v. 17, n. 10, p. 584-93, Oct 2011. ISSN 1471-499X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741311> >.

VON HAEHLING, S.; ANKER, S. D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 1, n. 1, p. 1-5, Sep 2010. ISSN 2190-5991. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475699> >.

_____. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 5, n. 4, p. 261-3, Dec 2014. ISSN 2190-5991. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384990> >.

WALLENGREN, O.; LUNDHOLM, K.; BOSAEUS, I. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. **Support Care Cancer**, v. 21, n. 6, p. 1569-77, Jun 2013. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314651> >.

WANG, T. et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. **ISME J**, v. 6, n. 2, p. 320-9, Feb 2012. ISSN 1751-7370. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850056> >.

WATSON, C. J. et al. Interferon-gamma selectively increases epithelial permeability to large molecules by activating different populations of paracellular pores. **J Cell Sci**, v. 118, n. Pt 22, p. 5221-30, Nov 2005. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249235> >.

YAMASHITA, H.; KATAI, H. Systemic inflammatory response in gastric cancer. **World J Surg**, v. 34, n. 10, p. 2399-400, Oct 2010. ISSN 1432-2323. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602100> >.

YEUNG, M. M. et al. Characterisation of mucosal lymphoid aggregates in ulcerative colitis: immune cell phenotype and TcR-gammadelta expression. **Gut**, v. 47, n. 2, p. 215-27, Aug 2000. ISSN 0017-5749. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896913> >.

YU, L. C. et al. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. **World J Gastrointest Pathophysiol**, v. 3, n. 1, p. 27-43, Feb 2012. ISSN 2150-5330. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368784> >.