PAULA LEME CARO

**Efeito do treinamento físico sobre a microbiota intestinal e
impactos nutricionais da caquexia associada ao câncer**

Dissertação apresentada ao
Departamento de Biologia Celular e do
Desenvolvimento do Instituto de
Ciências Biomédicas da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de concentração: Biologia Celular
e Tecidual

Orientadora: Profa. Dra. Marília
Cerqueira Leite Seelaender

Versão original

São Paulo
2017

Resumo

CARO, P.L. **Efeito do treinamento físico sobre a microbiota intestinal e impactos nutricionais da caquexia associada ao câncer.** 2017. 126f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Tecidual) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A caquexia é uma síndrome multifatorial cuja característica marcante é a perda de peso, podendo ser agravada pela presença da anorexia, bem como desnutrição decorrente de ingestão inadequada e/ou aumento das necessidades nutricionais, como também prejuízo na absorção e/ou transporte de nutrientes e alterações na biodisponibilização de nutrientes. A síndrome é resistente ao suporte nutricional e está associada a diversas condições clínicas, como o câncer. Até o momento, não existe uma terapia única capaz de reverter a progressão de seus sintomas, uma vez que a sua etiologia é ainda obscura. Sabe-se que os mediadores inflamatórios possuem uma importante contribuição para o desenvolvimento da caquexia, sendo um gatilho para a inflamação sistêmica, considerada o papel chave da síndrome. Alguns estudos apontam que tanto o exercício físico como a microbiota podem modular a inflamação, outros apontam o impacto do exercício físico na microbiota intestinal, caquexia e inflamação. Apesar da importância da microbiota, e de sua ligação com a caquexia e o exercício, não há estudos experimentais em humanos, na literatura, que abordem esta correlação. Desta forma, o presente estudo investigou o impacto do treinamento físico (TF) aeróbio e crônico sobre a inflamação e microbiota intestinal de pacientes com caquexia associada ao câncer, e os impactos nutricionais deste contexto doença e tratamento. Participaram deste estudo pacientes submetidos à cirurgia para o tratamento de tumores intestinais no Hospital Universitário-USP/SP e Santa Casa de SP, sendo divididos nos grupos: portadores de tumor gastrointestinal sem caquexia sedentários (WSC SED) e treinados (WSC TR) e portadores de tumor gastrointestinal com caquexia sedentários (CC SED) e treinados (CC TR). Após assinarem o Termo de Consentimento, foram avaliados peso, composição corporal, consumo alimentar (R24 h), qualidade de vida (QLQ-C30 e STO22) e anorexia (FAACT) dos pacientes. Foram coletados sangue, fezes e fragmento do cólon para análise do perfil bioquímico (Hg e Alb.), inflamatório (PCR, LPS e citocinas), morfológico (HE) e da população microbiana fecal (Piro sequenciamento). Verificamos um menor consumo proteico em CC SED em relação ao WSC TR, contudo, não há correlação positiva entre a perda de peso dos caquéticos com o consumo de proteínas, e sim entre a perda de peso e os parâmetros inflamatórios (IL-6). Os parâmetros bioquímicos para a classificação da caquexia mostraram-se diferentes entre WSC (SED e TR) e CC (SED e TR). O TF não promoveu alterações significativas no consumo energético-proteico de CC TR e WSC TR, contudo, foi observado em ambos os grupos, o aumento da massa corporal total, da massa magra total e a cessação de perda de gordura corpórea; PCR e IL-6 de CC TR estavam aumentados na *Baseline* em relação ao WSC TR, contudo não na semana 6, indicando redução da inflamação; TF reduziu a celularidade e o número de eosinófilos, plasmócitos e fibroblastos na lâmina própria do intestino (morfologia); na microbiota, melhorou a relação entre os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Nosso estudo indica uma complexa interação entre fatores humorais, metabólicos e imunitários na caquexia, que pode ser favoravelmente modulada pelo TF aeróbio.

Palavras-chave: Caquexia. Inflamação. Desnutrição. Microbiota intestinal. Treinamento físico.

ABSTRACT

CARO, P. L. **Effect of physical training on the gut microbiota and the nutritional impacts of cancer cachexia.** 2017. 126p. Master's thesis Masters thesis (Cellular and Tissue Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Cachexia is a multifactorial syndrome, which the main characteristic is weight loss, being worst followed by anorexia and malnutrition, resulting from inadequate consumption of nutrients or an increased nutritional requirement, as well as injury of nutrient absorption and / or transport or changes in the bioavailability of nutrients. The syndrome is resistant to nutritional support and is associated with several clinical conditions, such as cancer. There is no one exclusive therapy, which reverses the progression of its symptoms, since its etiology is still obscure. It is known that the inflammatory mediators contribute substantially to the development of cachexia as a start for systemic inflammation, currently considered the key's syndrome. Some studies indicate that both physical exercise and microbiota can modulate inflammation; others evidence the impact that physical exercise employ on the intestinal microbiota, cachexia and inflammation. Despite the importance of the microbiota and its association with cachexia and physical exercise, there are no experimental human studies in the literature to establish the correlation between them. Therefore, the present study investigated the impact that aerobic physical training employ on the inflammation and intestinal microbiota of weight stable cancer and cancer cachectic patients, as well as the nutritional impacts of cachexia associated with cancer. It was recruited patients, who experience surgery to treat intestinal tumors, from the University Hospital and Santa Casa de São Paulo; after signature informed consent they were divided in: weight-stable patients with gastrointestinal cancer sedentary (WSC SED) and trained (WSC TR) and patients with gastrointestinal cancer and cachexia sedentary (CC SED) and trained (CC TR). Body composition, food consumption assessment (R24), quality of life questionnaire (QLQ-C30 e STO22) and anorexia (FAACT) were evaluated. Blood, feces and colon fragment were collected to analyze some profiles like biochemical (Hg and Alb.), Inflammatory (CRP, LPS and cytokines), morphological (HE) and fecal microbial populations (Piro sequencing). We found a lower protein consumption in CC SED comparing to WSC TR, however, in cachectic patients, there is no positive correlation between weight loss and protein consumption, but rather between weight loss and inflammatory parameters (IL-6); And the biochemical parameters for classification of cachexia were different between WSC (SED and TR) and CC (SED and TR). The physical training (TF) did not promote changes in the energy-protein consumption of CC TR and WSC TR, although in both groups there was an increase in total body mass, total lean mass and discontinuance of body fat loss. PCR and IL-6 were higher in CC TR compared to WSC TR in Baseline but not at week six of TF, showing decrease of inflammation. TF reduced cellularity and the number of eosinophils, plasma cells and fibroblasts in the intestine's lamina propria (morphology); and in the microbiota improved the composition ratio between *Firmicutes* and *Bacteroidetes*. Therefore, our study indicates a complex interaction between humoral, metabolic and immune factors in cachexia, which aerobic physical training favorably can modulated.

Keywords: Cachexia. Inflammation. Malnutrition. Gut microbiota. Exercise Training.

1 INTRODUÇÃO

1.1 A caquexia associada ao câncer

O aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis é uma das principais características do processo de transição *epidemiológica*, que vem ocorrendo de maneira rápida desde 1960 (BARRETO et al., 2009). O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo, configurando-se, atualmente, como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial (GUERRA et al., 2005). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017), o câncer é responsável por aproximadamente 1 em cada 6 mortes em todo o mundo; em 2015 foi responsável por 70% dos 56 milhões de mortes registradas (40 milhões).

Estima-se que mais de 14 milhões de pessoas são diagnosticadas todos os anos com a doença e a previsão é de que esse número aumente para além de 20 milhões de casos novos estimados para 2025 e para 24 milhões em 2035. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer - INCA (2017), no Brasil, o câncer é a segunda maior causa de morte no Brasil, com uma previsão de atingir 1,2 milhão de casos até 2018 e da doença ocupar a primeira posição de causa de morte até 2020. O INCA chama a atenção para o fato de que 60% dos casos de câncer no Brasil são diagnosticados em estágio avançado.

Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer apresentam uma síndrome paraneoplásica denominada caquexia (TISDALE, 1999) e, conforme o tipo de câncer, sua incidência pode variar atingindo até 80% nos casos de câncer gastrointestinal (ARGILES; LOPEZ-SORIANO, 1999; FEARON; MOISES, 2002;. TORDOV et al., 1996),, sendo a mesma responsável por até 40% do total de óbitos no câncer (ARGILES; LOPEZ-SORIANO, 1999; FEARON; MOISÉS, 2002;. TORODOV et al., 1996), A caquexia pode afetar também pacientes com falência cardíaca congestiva, moléstias digestivas, defeitos tubulares renais, queimaduras, sepse e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (ARGILES et al., 2010).

A caquexia é caracterizada especialmente pela intensa perda de peso corporal involuntária, a qual pode estar associada tanto com a depleção dos depósitos de gordura corporal, como também com a espoliação da massa magra (ARGILES et al., 2015; MCMILLAN, 2009).

No contexto clínico, estas condições são confundidas com a má nutrição, que pode ser definida tanto como uma desnutrição decorrente de ingestão inadequada e/ou do aumento das necessidades nutricionais, como também uma decorrência de prejuízo na absorção e/ou transporte de nutrientes ou alterações na biodisponibilização de nutrientes (BECKER et al., 2015). Entretanto, a caquexia é resistente ao suporte nutricional convencional (DONOHUE; RYAN; REYNOLDS, 2011; FEARON et al., 2011; KOICHI et al., 2016). A ingestão reduzida de alimentos em pacientes com câncer é causada por anorexia primária (FEARON; ARENDS; BARACOS, 2013). As causas da anorexia podem incluir uma variedade de alterações nos neurotransmissores centrais, muitas vezes um aumento nas citocinas pró-inflamatórias (EZEKIE; MORLEY, 2015), mudanças na percepção do sabor e aroma dos alimentos, possível obstrução no trato gastrointestinal (induzida por um tumor) e fatores psicológicos (ARGILES et al., 2014).

Além da perda da massa corporal, que acontece de forma involuntária, rápida e progressiva, outros sintomas presentes na caquexia são: inflamação sistêmica, fraqueza, astenia, hipoalbumemia, hipermetabolismo, anemia e alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (ARGILES et al., 2014; SAINI; AL-SHANTI; STEWART, 2006). Toda esta lesiva condição, pode ainda ser agravada pela anorexia, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes (JOHNS; STEPHENS; FEARON, 2013).

A caquexia é considerada uma síndrome multifatorial e a sua etiologia e os seus mecanismos ainda não estão totalmente elucidados, enquanto o seu diagnóstico é incerto e inexistem marcadores definitivos para sua detecção (SEELAENDER et al., 2012). Consequentemente, a síndrome não possui ainda um tratamento efetivo, que a reverta completamente (ARGILES; LÓPEZ-SORIANO; BUSQUETS, 2008; EVANS et al., 2008; FOX et al., 2009; SPRINGER et al., 2006), provocando uma deterioração progressiva do organismo (MUSCARITOLI et al., 2010).

Devido a toda esta complexidade, o diagnóstico da caquexia em seus estágios iniciais é primordial para o sucesso do tratamento. Assim, um consenso internacional propôs como critério de diagnóstico para a caquexia, a presença de perda de massa corporal (que deve ser superior a 5% nos últimos 12 meses), desordem metabólica e inflamação sistêmica (com aumento das concentrações séricas de proteína C-reativa). Neste sentido, foram consideradas relevantes as alterações bioquímicas relacionadas com a presença marcante de inflamação sistêmica, anemia e hipoalbuminemia

(EVANS et al., 2008), critérios igualmente adotados pelo Consenso Brasileiro de Caquexia e Anorexia (2011).

1.2 Caquexia e inflamação sistêmica

A concepção da síndrome como estado inflamatório crônico tem, desde o início da década passada, tomado impulso (ARGILES et al., 2015; BALDWIN, 2011; FEARON; SUZUKI et al., 2013; FEARON et al., 2015; PETERSON; MOZER, 2017; VAUGHAN; MARTIN; LEWANDOWSKI, 2013).

As complicações associadas ao agravamento da caquexia estão intimamente ligadas ao balanço de fatores anti e pró-caqueticos (ARGILES et al., 2014). Entre estes, destacam-se as citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral- α (TNF α), a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o interferon- γ (IFN γ), que alteram o metabolismo de macronutrientes pela indução da redução da síntese proteica, aumento da degradação proteica e da lipólise, e ainda, ao aumento da produção hepática de proteínas de fase aguda (ESPER; HARB, 2005; JEEJEEBHOY, 2012; MORLEY et al., 2011; NICOLINI et al., 2013; PETERSON; MOZER, 2017). O aumento da concentração de TNF- α está associado ao incremento na concentração circulante de hormônio liberador de corticotropina (CRH), contribuindo com a diminuição da ingestão de alimentos (PATEL; PATEL, 2017). Em um estudo prospectivo de Schaap et al. (2006) com cerca de 1000 indivíduos mais velhos (idade média de 74,6 anos), concentrações elevadas de IL-6 e PCR aumentaram o risco de perda de força muscular, ao longo de um período de 3 anos.

Uma vez que a inflamação é fundamental na progressão da caquexia, torna-se interessante estabelecer quais os mecanismos responsáveis por sua indução. Esta inflamação pode ter como origem as próprias células tumorais (FLINT et al., 2016; TISDALE, 2009), como também as células imunológicas do hospedeiro que, ao serem ativadas, liberam citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios; e ainda, provir da interação entre tumor e hospedeiro (DONOHOE; RYAN; REYNOLDS, 2011).

Embora o tumor seja, neste cenário, possivelmente o principal responsável pela ativação das células imunes, o intestino parece ter também um papel nesse processo (CANI; DELZENNE, 2009; GOLDSZMID; TRINCHIERI, 2012; HOGENOVA et al., 2011; KLEIN et al., 2013; NATIVIDAD; VERDU, 2013; WEISS; HENNET, 2016).

1.3 Microbiota e inflamação sistêmica

A modulação da inflamação sistêmica por microrganismos presentes no trato digestório é alvo de bastante interesse atualmente, principalmente em estudos relacionados ao seu papel na obesidade (CANI et al., 2012; EVERARD; CANI, 2013; REMELY et al., 2015; TURNBAUGH et al., 2009). Em um estudo de Roy e Trinchieri (2017), foi comprovada a possibilidade de modular as características da microbiota durante o tratamento anticâncer (quimioterapia e radioterapia), melhorando a eficácia anticancerígena enquanto evita sua toxicidade. Sun e Kato (2016) sugerem que a microbiota humana desempenha papéis inovadores na progressão do câncer de cólon.

Na caquexia, contudo, pouco foi investigado até o momento. Sandek et al. (2008) e Sandek; Anker; Haehling (2009) e 2012 relatam que há relação entre a caquexia cardíaca e a inflamação intestinal, com alteração da microbiota. 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, podendo agravar os sintomas clínicos de doenças crônicas, como a insuficiência cardíaca congestiva. Contudo, alterações no próprio intestino podem interferir na regulação imposta pela microbiota ao órgão.

A Inflamação intestinal conduz à liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que pode agravar a lesão da mucosa e aumentar a permeabilidade do intestino, alterações já descritas em pacientes caquéticos (JIANG et al., 2014). Embora o papel da disfunção da barreira intestinal no contexto de inflamação sistêmica associada à caquexia seja hipotético, estudos em modelos animais indicam que esta possa desempenhar um papel tanto suplementar, como principal no processo (BINDELS et al., 2015; ERNST et al., 2014; GOLDSZMID; TRINCHIERI, 2012; GRONBACH et al., 2014; KLEIN et al., 2013) Para Goldszmid, Dzutsev e Trinchieri (2014), a microbiota exerce uma importante contribuição para a resistência à infecção e à eficácia de terapias anti-câncer.

Um corpo crescente de evidências indica que desequilíbrios em função de alterações na permeabilidade da barreira intestinal, associadas com perturbações ou translocação dos componentes da microbiota, desempenham um papel chave na indução de mecanismos imunes que levam à inflamação, doenças auto-imunes e

neoplásicas (GOLDSZMID; TRINCHIERI, 2012; HOGENOVA et al., 2011; NATIVIDAD; VERDU, 2013; ROY; TRINCHIERI, 2017); além disso, conduzem à caquexia, acompanhadas por um aumento na concentração de endotoxina no plasma (NORMAN; PIRLICH, 2008; PUPPA et al., 2011). Segundo Klein et al. (2013), é plausível que o aumento da translocação de endotoxina bacteriana possa conduzir à inflamação sistêmica em pacientes com caquexia. A passagem de lipopolissacarídeo (LPS) e outras toxinas bacterianas provindas do intestino para a corrente sanguínea ativa a síntese e liberação de citocinas pelas células do sistema imunitário (ARGILES et al., 2014). Em modelos animais, a endotoxemia provoca a liberação de leucócitos e citocinas pró-inflamatórias, que alteram a expressão dos transportadores de membrana das células intestinais, levando à inibição da absorção de água e de eletrólitos (DU et al., 2014; MUSCH et al., 2002).

Apesar da importante função, a barreira da mucosa intestinal normalmente não é tão eficiente no controle de translocação microbiana, em particular quando infecções ou condições inflamatórias alteram a produção local de peptídeos antibacterianos e anticorpos, ou quando afetam as junções celulares do epitélio intestinal, com aumento da permeabilidade da mucosa (TRINCHIERI, 2012).

Atualmente, é amplamente reconhecido que o agrupamento de determinadas bactérias modula funções metabólicas e biológicas importantes que não podem ser realizadas em completo pelo metabolismo humano (CANI et al., 2012). Cani e Delzenne (2009) e Han et al. (2010) demonstraram que a microbiota intestinal participa da regulação do metabolismo, afetando o balanço energético, o destino metabólico da glicose e relacionando-se com a inflamação leve e crônica, associada à obesidade.

A microbiota humana é composta por aproximadamente 100 trilhões de microrganismos, um número pelo menos 10 vezes superior ao de células que compõem o corpo humano. No intestino, esta microbiota é ambientalmente adquirida desde o nascimento e pode ser modificada desde a infância até a fase adulta de acordo com fatores intrínsecos e extrínsecos, tais como: o tipo de parto no nascimento (normal ou cesariana), tipo de aleitamento na infância (materno ou fórmula infantil), idade, nutrição, uso de antibióticos, stress, nutrição, prática de exercícios (CERDÁ et al., 2016); por fatores ambientais (como país de origem) e eventos de vida (incluindo puberdade, ciclo ovariano, gravidez e menopausa) afetam o desenvolvimento da população microbiana e sua atividade (ADLERBERTH; WOLD, 2009; NICHOLSON et

al., 2012). A genética do hospedeiro impulsiona a variação fenotípica e Goodrich, et al. (2014) confirmam que o nosso fenótipo microbiano também é influenciado pelo nosso estado genético. Na microbiota da idade adulta, 90% das bactérias pertencem aos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (BRADLEY; POLLARD, 2017; HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012; LEY et al., 2006), enquanto o outro grupo minoritário de bactérias pertencem aos filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* (HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012).

A microbiota do intestino desempenha várias funções importantes para a saúde do hospedeiro (MONDA et al., 2017; ROY; TRINCHIERI, 2017). Recentemente, propôs-se que as alterações no desenvolvimento ou na composição da flora intestinal (disbiose) participam no desenvolvimento da obesidade e podem conduzir a doenças auto-imunes crônicas, como doença inflamatória intestinal e distúrbios metabólicos, câncer gastrointestinal, doenças infecciosas (CANI; DELZENNE, 2009; GOLDSZMID; TRINCHIERI, 2012; HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012; WEISS; HENNET, 2017). Além disso, a administração de estirpes de *Lactobacillus* específicas ou carboidratos não digeríveis, fermentados por micróbios do intestino, pode reduzir a inflamação sistêmica e/ou a progressão do câncer (BINDELS et al., 2012).

O sistema imunológico permite uma relação simbiótica dos seres humanos com a microbiota comensal, mantendo uma homeostase não-inflamatória (KIM; KIM, 2016; WEISS; HENNET, 2017). Considerando a influência da disbiose na inflamação e possivelmente na caquexia, Puppa et al. (2011) forneceram evidências experimentais para a associação de disfunção da barreira intestinal e endotoxemia em caquexia utilizando o modelo ApcMin / + camundongo de câncer de cólon. A caquexia progrediu junto com a disfunção da barreira e foi correlacionada com aumento da concentração sistêmica de lipopolissacarídeo e a citocina pró-inflamatória IL-6.

Zhang et al. (2012), estudaram a relação entre a permeabilidade intestinal e a caquexia em pacientes com câncer, tendo relatado que nos pacientes caquéticos houve uma taxa significativamente mais elevada de translocação microbiana (TM), do que naqueles não caquéticos e controles saudáveis. Além disso, os pacientes caquéticos com evidência de TM demonstraram elevado conteúdo plasmático das citocinas IL-1 α , IL-6, IL-8, e TNF- α , quando comparados a MT (+) não caquéticos, MT (-) pacientes caquéticos, e controles saudáveis. Tomados em conjunto, estes estudos

proporcionam evidências experimentais de que a disfunção da barreira intestinal pode contribuir para a inflamação sistêmica e para os efeitos metabólicos associados à caquexia (KLEIN et al., 2013).

De acordo com Steves et al. (2016), a identificação de pacientes de alto risco com baixa diversidade em sua microbiota poderia levar plausivelmente a intervenções terapêuticas simples e seguras.

A presença da classe de bactérias do filo *Bacteroidetes* na microbiota intestinal está diretamente relacionada à massa magra do corpo (LEY et al., 2006; LEY, 2010; TURNBAUGH et al., 2009); além disso, Bindels et al. (2012) revelaram que a composição da microbiota intestinal é alterada com a caquexia: adotando um modelo murino de leucemia aguda e caquexia, verificaram que a presença de *Lactobacillus* spp. cecal, um gênero de bactérias conhecida por suas propriedades imunomoduladoras, foi diminuída. As espécies de lactobacilos foram diferencialmente afetadas: *L. reuteri* e *L.gasseri/johnsonii* foram reduzidos, enquanto *L. murinus/animalis* permaneceram inalterados. Da mesma forma, Turnbaugh et al. (2006) e Turnbaugh et al. (2009) relatam que o equilíbrio de *Bacteroides* e *Firmicutes* (filos de bactérias presentes na microbiota) são alterados com a obesidade, bem como com a proporção de massa corporal magra.

Bindels et al. (2015) demonstram, em dois modelos diferentes de caquexia em animais, que a síndrome altera a microbiota. Além disso, estudos de Varian et al. (2016) constataram que a suplementação dietética com a bactéria, *L. reuteri*, evitou a atrofia muscular em camundongos. Estes trabalhos sugerem que a microbiota intestinal pode influenciar a fisiologia muscular através da alteração da biodisponibilidade de aminoácidos; influenciar metabolitos tais como ácidos biliares; e modular a produção de citocinas pró-inflamatórias.

1.4 Exercício físico, inflamação sistêmica e microbiota

O efeito do exercício regular (treinamento) sobre a redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias tem sido continuamente estudado (CHEN et al., 2007; GLEESON et al., 2011; KASAPIS; KASPAR et al., 2016; SLOAN et al., 2007; THOMPSON, 2005), inclusive seu potencial mecanismo na progressão do câncer (BETOF et al., 2013) e da caquexia (CRAWFORD, 2016).

A associação entre os sinais de inflamação sistêmica e da caquexia no câncer é clara, tanto em pacientes, quanto em modelos animais experimentais (TRINCHIERI, 2012). Dados de estudos de intervenção sugerem que o treinamento físico aeróbio pode reduzir a inflamação crônica de baixo grau (NIMMO et al., 2013) e é recomendado tanto na prevenção, como na restauração das alterações crônicas encontradas em diversos tipos de doenças (LIRA et al., 2009; MONDA et al., 2017).

Estudos em animais demonstram que o treinamento físico pode modular a inflamação sistêmica e atenuar diversos dos sintomas da caquexia, bem como reduzir as dimensões do tumor (revisão de LIRA; NETO; SEELAENDER, 2014). Uma possível hipótese para este fato seria que o treinamento físico (TF) atuaria através da modulação da microbiota.

Em seu início, o exercício físico aumenta os impulsos dos centros motores no cérebro, bem como de músculos de trabalho, provocam um aumento dependente da carga de trabalho em atividade adrenal e na liberação de hormônios hipofisários. Estas mudanças controlam, em seguida, a secreção de células endócrinas subordinadas, resultando entre vários fatores, em um aumento na secreção de substâncias relacionado com a homeostasia do trato digestório (OLIVEIRA; BURINIA, 2009).

O fato de o exercício físico reduzir o tempo do trânsito intestinal pode afetar indiretamente o risco de câncer de cólon e de doenças inflamatórias intestinais, através diminuição da concentração de ácidos biliares secundários ou do aumento dos ácidos graxos de cadeia curta fecal (PETERS et al., 2001).

O n-butirato é um tipo de ácido graxo de cadeia curta (AGCC), sendo um produto final da fermentação bacteriana nos intestinos e é conhecido por estar relacionado com a motilidade intestinal e com o desenvolvimento de distúrbios intestinais. O tempo de trânsito intestinal está inversamente correlacionado com a concentração de n-butirato das fezes (PEDDLE; AU; COURNEYA, 2008) e este ácido graxo desempenha um papel na modulação de macrófagos intestinais de respostas imunitárias (CHANG, et al., 2014).

Apesar de não terem explorado o efeito como consequência de alterações induzidas pela atividade da microbiota intestinal, Oliveira et al. (2011) sugeriram que o exercício físico atenua a resposta inflamatória induzida por uma alimentação rica em gordura. Para Matsumoto et al. (2008), a alteração na composição da flora cecal e da fermentação cecal, contribuiu presumivelmente, em seu trabalho, para os efeitos

benéficos do exercício em distúrbios gastrointestinais.

De acordo com a literatura, está estabelecido que o exercício físico inicia alterações significativas na microbiota intestinal (caracterização genética da microbiota) em modelos animais (COOK et al., 2016). Recentemente, Allen et al. (2015) verificaram que a microbiota intestinal é sensível tanto para a modalidade de exercício, quanto para o momento na vida em que se inicia o treinamento físico TF. Em um estudo com animais, Liu et al. (2015) verificaram também que a capacidade aeróbica do indivíduo pode influenciar o impacto que o exercício exerce sobre a composição da microbiota intestinal.

Segundo Monda et al. (2017) o exercício pode ser usado como um tratamento para manter o equilíbrio da microbiota ou para reequilibrar sua eventual disbiose, promovendo assim uma melhora do estado de saúde, uma vez que é capaz de melhorar a relação Bacteroidetes-Firmicutes. Este fato pode potencialmente interferir na evolução de doenças associadas a distúrbios gastrointestinais; estimular a proliferação de bactérias que podem modular a imunidade da mucosa e melhorar as funções de barreira, resultando na redução da incidência de doenças metabólicas; e estimular bactérias capazes de produzir substâncias que protegem contra distúrbios gastrointestinais e câncer de cólon.

De acordo com estudos de Bindels e Delzenne (2013), a modulação da microbiota intestinal constitui um futuro alvo terapêutico no tratamento da perda de massa muscular associada à caquexia do câncer e à desnutrição e em conjunto com a estudos de Varian et al. (2016) sobre os efeitos benéficos da suplementação de *L. reuteri* (bactéria simbiótica) sobre a massa muscular de ratos, fornece evidências elementares para a presença de um eixo microbiota intestinal – músculo esquelético em mamíferos, oferecendo possíveis alternativas para a prevenção da caquexia.

Contudo, apesar da importância da microbiota e de sua ligação com a caquexia e o exercício, não há estudos experimentais em humanos na literatura que abordem esta correlação.

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo assim indica uma complexa interação entre fatores humorais, metabólicos e imunitários na caquexia, que pode ser favoravelmente modulada pelo treinamento físico aeróbio.

REFERÊNCIAS*1

- AARONSON, N.; AHMEDZAI, S.; BERGMAN, B.; BULLINGER, M.; CULL, A.; DUEZ, N. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **The Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, p. 365–376, 1993.
- ADLERBERTH, I.; WOLD, A. E. Establishment of the gut microbiota in Western infants. **Acta Paediatrica**, v. 98, n. 2, p. 229-238, 2009.
- AHLUWALIA, N.; ANDREEVA, V.A.; KESSE-GUYOT, E.; HERCBERG, S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. **Diabetes & Metabolism**, v. 39, p. 99-110, 2013.
- ALLEN JM, BERG MILLER ME, PENCE BD, WHITLOCK K, NEHRA V, GASKINS HR. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. **Journal of Applied Physiology**, v. 118, p. 1059–1066, 2015.
- ALFADDA, A. A.; STORR, M. A.; SHAFFER, E. A. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 4, n. 5, p. 301-309, 2010.
- DE ANGELIS, M.; PICCOLO, M.; VANNINI, L.; SIRAGUSA, S.; DE GIACOMO, A.; SERRAZZANETTI, D.; CRISTOFORI, F.; GUERZONI, M. E.; GOBBETTI, M.; FRANCAVILLA, R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e76993, 2013.
- ARENDSA, J.; BODOKY, G.; BOZZETTI, F.; FEARON, K.; MUSCARITOLI, M.; SELGAF, G.; VAN BOKHORST, M. A. E.; VAN DER SCHUERENG, D. E.; VON MEYENFELDTH, M.; ZURCHER, G.; FIETKAU, R. AULBERT, E.; FRICK, B.; HOLM, M.; KNEBA, M.; MESTROM, H. J.; ZANDER, A. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. **Clinical Nutrition**, v. 25, p. 245–259, 2006.
- ARGILES, J. M.; ALVAREZ, B.; LÓPEZ-SORIANO, F. J. The metabolic basis of cancer cachexia. **Medicinal Research Reviews**, v. 17, n. 5, p. 477-498, 1997.
- ARGILES, J. M.; LÓPEZ-SORIANO, F. J.; BUSQUETS, S. Novel approaches to the treatment of cachexia. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 1, p. 73 – 78, 2008.
- ARGILES, J. M.; OLIVAN, M.; BUSQUETS, S.; LÓPEZ-SORIANO, F. J. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. **Cancer Management and Research**, v. 2, p. 27-38, 2010.
- ARGILES, J. M.; BUSQUETS, S.; STEMMLER, B.; LÓPEZ-SORIANO, F. J. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, p. 754-762, 2014.

*1De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ARGILES, J. M.; STEMMLER, B.; LÓPEZ-SORIANO, F. J.; BUSQUETS, S. Nonmuscle tissues contribution to cancer cachexia. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 1-9, 2015.

ARTIS, D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *nature reviews*. **Immunology**, v 8, p. 411-420, 2008.

BALDWIN, C. Nutritional support for malnourished patients with cancer. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 5, n. 1, p. 29-36, 2011.

BANERJEE, A.; GERONDAKIS, S. Coordinating TLR-activated signaling pathways in cells of the immune system. **Immunology & Cell Biology**, v. 85, n. 6, p. 420-424, 2007.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G.; MORAIS NETO, O. L.; DUARTE, E. C. **O nascimento, a vida, o adoecimento, a morte e a atenção à saúde da população brasileira durante 20 anos de Sistema Único de Saúde: uma síntese**. 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2009, 416 p.

BETOF, A. S.; DEWHIRST, M. W.; JONES, L. W. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 30, p.75-87, 2013.

BINDELS, L. B.; BECK, R. L.; SCHAKMAN, O.; MARTIN, J. C.; BACKER, F.; SOHET, F. M.; DEWULF, E. M.; PACHIKIAN, B. D.; NEYRINCK, A. M.; THISSEN, J. P.; VERRAX, J.; CALDERON, P. D.; POT, B.; GRANGETTE, C.; CANI, P. D.; SCOTT, K. P.; DELZENNE, N. M. 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.

BINDELS, L. B.; DELZENNE, N. M. Muscle wasting: The gut microbiota as a new therapeutic target? **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 45, p. 2186-2190, 2013.

BINDELS, L. B.; NEYRINCK, A. M.; CLAUS, S. P.; ROY, C. L.; GRANGETTE, C.; POT, B.; MARTINEZ, I.; WALTER, J.; CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. Synbiotic approach restores intestinal homeostasis and prolongs survival in leukaemic mice with cachexia. **The ISME Journal**, v. 10, p. 1456-1470, 2015.

BLUM, D.; OMLIN, A.; BARACOS, V. E.; SOLHEIM, T. S.; TAN, B.H.L.; STONE, P.; KAASA, S.; FEARON, K.; STRASSER, F. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 80, p. 114-144, 2011.

BOZZETTI, F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. **Support Care Cancer**, v. 17, p. 279-84, 2009.

BRADLEY, P. H.; POLLARD, K. S. Proteobacteria explain significant functional variability in the human gut microbiome. **Microbiome**, v. 5, n. 36, p. 1-23, 2017.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE - CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA. **Resolução Nº466/2012**, 12 de dezembro de 2012, 2012.

BECKER P, CARNEY LN, CORKINS MR, MONCZKA, J.; SMITH, E.; SMITH, S. E.; SPEAR, B. A.; WHITE, J. V. Academy of Nutrition and Dietetics; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/ American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 1, p. 147-161, 2015.

BILSKI, J.; MAZUR-BIALY, A.; BRZOZOWSKI, B.; MAGIEROWSKI, M.; ZAHRADNIK-BILSKA, J.; WOJCIK, D.; MAGIEROWSKA, K.; KWIECIEN, S.; MACH, T.; BRZOZOWSKI, T. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 4, p. 827-836, 2016.

BRESTOFF, JR.; ARTIS, D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. **Nature Immunology**, v. 14, p. 676-684, 2013.

BRUGGEMAN, A. R.; KAMAL, A. H.; LEBLANC, T. W.; MA, J. D.; BARACOS, V. E.; ROELAND, E. J. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. **Journal of Oncology Practice**, v. 12, n. 11, p. 1163-1171, 2016.

CANDELA, M.; TURRONI, S.; BIAGI, E.; CARBONERO, F.; RAMPELLI, S.; FIORENTINI, C.; BRIGIDI, P. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 4, p. 908-922, 2014.

CANI, P.D.; NEYRINCK, A.M; FAVA, F.; KNAUF, C.; BURCELIN, R. G.; TUOHY, K. M.; GIBSON, G. R.; DELZENNE, N. M. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. **Diabetologia**, v. 50, n. 11, p. 2374-2383, 2007.

CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 9, p. 737–743, 2009.

CANI, P. D.; OSTO, M.; GEURTS, L.; EVERARD, A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation. **Gut Microbes**, v. 3, n. 4, p. 279-288, 2012.

CARO, M. M. M.; LAVIANO, A.; PICHARD, C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. **Clinical Nutrition**, v. 26, p. 289–301, 2007.

CARVALHO, A. T. P.; ELIA, C. C. S.; DE SOUZA, H. S. P.; ELIAS, P. R. P.; PONTES, E. L.; LUKASHOK, H. P.; DE FREITAS, F. C. D.; LAPA E SILVA, J. R.

Immunohistochemical study of intestinal eosinophils in inflammatory bowel disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 36, n. 2, p. 120-125, 2003.

CERDÁ, B.; PÉREZ, M.; PÉREZ-SANTIAGO, J. D., TORNERO-AGUILERA, J. F.; GONZÁLEZ-SOLTERO, R. AND MAR LARROSA. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? REVIEW published. **Frontiers in Physiology**, v. 2016 doi: 10.3389/fphys.2016.00051.

CHANG, P. V.; HAO, L.; OFFERMANN, S.; MEDZHITOV, R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States**, v. 111, n. 6, p. 2247-2252, 2014.

CHATENOUD, L.; LA VECCHIA, C.; FRANCESCHI, S.; TAVANI, A.; JACOBS, D.R.; PARPINEL, M.; SOLER, M.; NEGRI, E. Refined-cereal Intake and risk of selected cancers in Italy. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, p. 1107-1110, 1999.

CHEN, H. I.; HSIEH, S. Y.; YANG, F. L.; HSU, Y. H.; LIN, C. C. Exercise training attenuates septic responses in conscious rats. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 3, p. 435-442, 2007.

CHENG, M.; QIAN, L.; SHEN, G.; BIAN, G.; XU, T.; XU, W.; SHEN, G.; HU, S. Microbiota modulate tumoral immune surveillance in lung through a gdT17 Immune Cell-Dependent Mechanism. **Cancer Research**, v. 74, n. 15, p. 4030, 4041, 2014.

COZON, G.J. Iron deficiency and digestive disorders. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 21, n. 4-5, p. 189-192, 2014.

COMMITTEE ON MEDICAL ASPECTS OF FOOD AND NUTRITION POLICY. **Nutritional Aspects of the Development of Cancer. Report of the Working Group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy**. London: The Stationery Office; 1998.

COOK, M. D.; ALLEN, J. M.; PENCE, B. D.; WALLIG, M. A.; GASKINS, H. R.; WHITE, B. A.; WOODS, J. A. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. **Immunology and Cell Biology**, v. 94, p. 158-163, 2016.

CRAWFORD, J. Clinical results in cachexia therapeutics. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 19, n. 3, p. 199-204, 2016.

DEWYS, W. D. Anorexia in Cancer Patients. **Cancer Research**, v. 37, p. 2354-2358, 1977.

DEUTZ, N. E. P.; BAUER, J. M.; BARAZZONI, R.; BIOLO, G.; BOIRIE, Y.; BOSY-WESTPHAL, A.; CEDERHOLM, T.; CRUZ-JENTOFT, A.; KRZNARIC, Z.; NAIR, K. S.; SINGER, P.; TETA, D.; TIPTON, K.; CALDER, P. C. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. **Clinical Nutrition**, 33, p. 929-936, 2014.

DIMEO, F. C.; TILMANN, M. H. M.; BERTZ, H.; KANZ, L.; MERTELSMANN, R.; KEUL, J. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. **Cancer**, v. 79, n. 9, p. 1717-1722, 1997.

DON, B. R.; KAYSEN, G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. **Seminars in Dialysis**, v. 17, n. 6, p. 432-437, 2004.

DONATTO, F. F.; NEVES, R. X.; ROSA, F. O.; CAMARGO, R. G.; RIBEIRO, H.; MATOS-NETO, E. M.; SEELAENDER, M. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. **Cytokine**, v. 61, n. 2, p. 426-432, 2013.

DONOHUE, C. L.; RYAN, A. M.; REYNOLDS, J. V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2011, p. 1-13, 2011.

DU, Y.; MENG, Y.; LV, X.; GUO, L.; WANG, X.; SU, Z.; LI, L.; LI, N.; ZHAO, N.; ZHAO, L.; ZHAO, X. Dexamethasone attenuates LPS-induced changes in expression of urea transporter and aquaporin proteins, ameliorating brain endotoxemia in mice. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 7, n. 12, p. 8443-8452, 2014.

DZUTSEV, A.; BADGER, J. H.; PEREZ-CHANONA, E.; ROY, S.; SALCEDO, R.; SMITH, C. K.; TRINCHIERI, G. Microbes and Cancer. **Annual Review of Immunology**, v. 35, p. 199-228, 2017.

ESCAMILLA, D.M.; JARRETT, P. The impact of weight loss on patients with cancer. **Nursing Times**, v. 112, n. 11, p. 20-22, 2016.

ESPER, D. H.; HARB, W.A. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 20, n. 4, p. 369-376, 2005.

ERNST, M. THIEM, S.; NGUYEN, P. M.; EISSMANN, M.; PUTOCZKI, T. L. Epithelial gp 130/Stat3 functions: An in test in al signaling node in health and disease. **Seminars in Immunology**, v. 26, n. 1, p. 29-37, 2014.

EVANS, W. J.; MORLEY, E. J.; ARGILÉS, J.; BALES, C.; BARACOS, V.; GUTTRIDGE, D.; JATOI, A.; KALANTAR-ZADEH, K.; LOCHS, H.; MANTOVANI, G.; MARKS, D.; MITCH, W. E.; MUSCARITOLI, M.; NAJAND, A.; PONIKOWSKI, P.; FANELLI, F. R.; SCHAMBELAN, M.; SCHOLS, A.; SCHUSTER, M.; THOMAS, D.; WOLFE, R.; ANKER, S. D. Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 6, p. 793-799, 2008.

EVANS, C. C.; LEPARD, K. J.; KWAK, J. W.; STANCUKAS, M. C.; LASKOWSKI, S.; DOUGHERTY, J.; MOULTON, L.; GLAWE, A.; WANG, Y.; LEONE, V.; ANTONOPOULOS, D. A.; SMITH, D.; CHANG, E. B.; CIANCIO, M. J.. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3. p. e92193, 2014.

EVERARD, A.; CANI, P. D. Diabetes, obesity and gut microbiota. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 27 p. 73-83, 2013.

EZEOKE, C. C.; MORLEY, J. E. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 6, p. 287-302, 2015.

FAYERS P. M.; AARONSON, N. K.; BJORDAL, K.; GRØNVOLD, M.; ORCID L.; CURRAN, D.; BOTTOMLEY, A. **EORTC QLQC30 Scoring Manual**, 3rd ed. Belgium, 2001.

FAYERS, P.; BOTTOMLEY, A. Quality of life research within the EORTC: the EORTC QLQ-C30. **European Journal of Cancer**, v. 38, n. 4, p. 125-133, 2002.

FEARON, K.C.; MOSES, A.G. Cancer cachexia. **International Journal of Cardiology**, v. 85, n. 1, p. 73-81, 2002.

FEARON, K.; STRASSER, F.; ANKER, S.; BOSAEUS, I.; BRUERA, E.; FAINSINGER, R. L.; JATOI, A.; LOPRINZI, C.; MACDONALD, N.; MANTOVANI, G.; DAVIS, M.; MUSCARITOLI, M.; OTTERY, F.; RADBRUCH, L.; RAVASCO, P.; WALSH, D.; WILCOCK, A.; KAASA, S.; BARACOS, V. E. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489-95, 2011.

FEARON, K. C. H.; GLASS, D. J.; GUTTRIDGE, D. C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. **Cell Metabolism**, v. 16, n. 2, p. 153-66, 2012.

FEARON, K.; ARENDS, J.; BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 10, n. 2, p. 90-99, 2013.

FEARON, K. C. H.; ARGILES, J. M.; BARACOS, V. E.; BERNABEI, R.; COATS, A. J. S.; CRAWFORD, J.; DEUTZ, N. E.; DOEHNER, W.; EVANS, W. J.; FERRUCCI, L.; GARCIA, J. M.; GRALLA, R. J.; JATOI, A.; KALANTAR-ZADEH, K.; LAINSCAK, M.; MORLEY, J. E.; MUSCARITOLI, M.; POLKEY, M. I.; ROSANO, G.; ROSSI-FANELLI, F.; SCHOLS, A. M.; STRASSER, F.; VELLAS, B.; VON HAEHLING, S.; ANKER, S. D. Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 6, p. 272–274, 2015.

FERNÁNDEZ, E.; GALLUS, S.; LA VECCHIA, C. Nutrition and cancer risk: an overview. **The journal of the British Menopause Society**, v. 12, n. 4, p. 139-142, 2006.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L. **Manual de avaliação do consumo alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA)**. São Paulo. Editora da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2012, 197 p.

FLINT, T.R.; JANOWITZ, T.; CONNELL, C. M.; ROBERTS, E. W.; DENTON, A. E.; COLL, A. P.; JODRELL, D. I.; FEARON, D. T. Tumor-Induced IL-6 Reprograms Host metabolism to Suppress Anti-tumor Immunity. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 5, p. 672-68, 2016.

FOX, K. M.; BROOKS, J. M.; GANDRA, S. R.; MARKUS, R.; CHIOU, C. F. Estimation of cachexia among cancer patients based on four definitions. **Journal of Oncology**, v. 2009, p. 1-9, 2009.

FREIER, T. A.; BEITZ, D. C.; LI, L.; HARTMAN, P. A. Characterization of *Eubacterium coprostanoligenes* sp. nov., a cholesterol-reducing anaerobe. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 44, n. 1, p. 137-142, 1994.

FULSTER, S.; TACKE, M.; SANDEK, A.; EBNER, N.; DOEHNER, C. T. W.; ANKER, S. D.; VON HAEHLING, S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). **European Heart Journal**, v. 34, p. 512-519, 2013.

GARLAND, C. F.; GARLAND, F. C.; GORHAM, E. D. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 899, p. 107-119, 1999.

GLEESON, M.; BISHOP, N.C.; STENSEL, D. J.; LINDLEY, M. R.; MASTANA, S. S.; NIMMO, M. A. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 607-615, 2011.

GOLDSZMID, R. S.; TRINCHIERI, G. The price of immunity. **Nature Immunology**, v. 13, p. 932–938, 2012.

GOLDSZMID, R. S.; DZUTSEV, A.; TRINCHIERI, G. Host Immune Response to Infection and cancer: Unexpected Commonalities. **Cell Host & Microbe**, v. 15, n. 3, p. 295-305, 2014.

GOODRICH, J. K.; WATERS, J. L.; POOLE, A. C.; SUTTER, J. L.; KOREN, O.; BLEKHMANN, R.; BEAUMONT, M.; TREUREN, W. V.; KNIGHT, R.; BELL, J. T.; SPECTOR, T. D.; CLARK, A. G.; LEY, R. E. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. **Cell**, v. 159, p. 789–799, 2014.

GRONBACH, K.; FLADE, I.; HOLST, O.; LINDNER, B.; RUSCHEWEYH, H. J.; WITTMANN, A.; MENZ, S.; SCHWIERTZ, A.; ADAM, P.; STECHER, B.; JOSENHANS, C.; SUERBAUM, S.; GRUBER, A. D.; KULIK, A.; HUSON, D.; AUTENRIETH, I. B.; FRICK, J. S. Endotoxicity of lipopolysaccharide as a determinant of T-Cell - mediated colitis induction in mice. **Gastroenterology**, v. 146, n. 3, p. 765-775, 2014.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; AZEVEDO, G.; MENDONÇA, S. The risk of cancer in Brazil: tendencies and recent epidemiologic studies. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

GRAUL, A. I.; STRIGER, M.; SORBERA, L. Cachexia. **Drugs of Today**, v. 52, n. 9, p. 519-529, 2016.

HAN, J.; ANTUNES, L. C. M.; FINLAY, B. B.; BORCHERS, C. H. Metabolomics: towards understanding host–microbe interactions. **Future Microbiology**, v. 5, n. 2, p. 153-161, 2010.

HOFFMANN, R. Pobreza, insegurança alimentar e desnutrição no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 9, n. 24, p. 159-172, 1995.

HOGENOVÁ, H. T.; STĚPÁNKOVÁ, R.; KOZÁKOVÁ, H.; HUDCOVIC, T.; VANNUCCI, L.; TUCKOVÁ, L.; ROSSMANN, P.; HRNCÍR, T.; KVERKA, M.; ZÁKOSTELSKÁ, Z.; KLIMESOVÁ, K.; PRIBYLOVÁ, J.; BĀRTOVÁ, J.; SANCHEZ, D.; FUNDOVÁ, P.; BOROVSKÁ, D.; SRUTKOVÁ, D.; ZÍDEK, Z.; SCHWARZER, M.; DRASTICH, P.; FUNDA, D. P. 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. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 8, n. 2, p. 110-120, 2011.

HOOPER, L. V.; LITTMAN, D. R.; MACPHERSON, A. J. Interactions between the microbiota and the immune system. **Science**, v. 336, n. 6086, p. 1268-1273, 2012.

HU, W. H.; CHEN, H. H.; LEE, K. C.; LIU, L.; EISENSTEIN, S.; PARRY, L.; COSMAN, B.; RAMAMOORTHY, S. Assessment of the addition of hypoalbuminemia to ACS-NSQIP surgical risk calculator in colorectal cancer. **Medicine**, v. 95, n. 10, p. e2999, 2016.

HUHMANN, M. B.; CUNNINGHAM, R. S. Importance of nutritional screening in treatment of CA weight loss. **Lancet Oncology**, v. 6, p. 334-343, 2005.

HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, p. 207-214, 2012.

HVAS, C. L.; KELSEN, J.; AGNHOLT, J.; HOLLSBERG, P.; TVEDE, M.; MOLLER, J. K.; DAHLERUP, J. F. Crohn's disease intestinal CD4+ T cells have impaired interleukin-10 production which is not restored by probiotic bacteria. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 42, n. 5, p. 592-601, 2007.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes; the essential guide to nutrient requirements**. Washington (DC), National Academy Press, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). Coordenação Geral de Gestão Assistencial. Hospital do Câncer I. Serviço de Nutrição e Dietética. **Consenso Nacional de Nutrição Oncológica**. Rio de Janeiro, 2011.

JEEJEEBHOY, K. N. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, p. 213-219, 2012.

JIANG, Y.; YINGJIAN; LIN, J.; ZHANG, D.; YU, Z.; LI, Q.; JIANG, J.; LI, J. Bacterial Translocation Contributes to Cachexia and Its Possible Pathway in Patients With Colon Cancer. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 48, n. 2, p. 131-137, 2014.

JOHNS, N.; STEPHENS, N. A.; FEARON, K. C. H. Muscle wasting in cancer. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 45, p. 2215-2229, 2013.

JORGE, M. L. M. P.; OLIVEIRA, V. N.; RESENDE N. M.; PARAISO, L. F.; CALIXTO, A.; DINIZ, A. L. D.; RESENDE, E. S.; ROPELLE, E. R.; CARVALHEIRA, J. B.; ESPINDOLA, F. S.; JORGE, P. T.; GELONEZE, B. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 60, n. 9, p. 1244-1252, 2011.

KABEERDOSS, J.; SANKARAN, V.; PUGAZHENDHI, S.; RAMAKRISHNA, B. S. *Clostridium leptum* group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. **BMC Gastroenterology**, v. 13, n. 20, p. 1-8, 2013.

KASAPIS, C.; THOMPSON, P. D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, p. 1563-1569, 2005.

KASPAR, F.; JELINEK, H. F.; PERKINS, S.; AL-AUBAIDY, H. A.; DEJONG, B.; BUTKOWSKI, E. Acute-Phase Inflammatory response to single-bout hIIT and endurance training: a comparative study. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1-6, 2016.

KILLGORE, W. D. S.; YURGELUN-TODD, D. A. Developmental changes in the functional brain responses of adolescents to images of high and low calorie foods. **Developmental Psychobiology**, v. 47, n. 4, p. 377-397, 2005.

KIM, D.; KIM, W. U. Can *Prevotella copri* be a causative pathobiont in rheumatoid arthritis? **Arthritis Rheumatology**, v. 68, n. 11, p. 2565-2567, 2016.

KLINE, G. M.; PORCARI, J. P.; HINTERMEISTER, R.; FREEDSON, P. S.; WARD, A.; MACCARRON, R. F.; ROSS, J.; RIPPE, J. M. Estimation of VO₂max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 19, n. 3, p. 253-259, 1987.

KLEIN, G. L.; PETSCHOW, B. W.; SHAW, A. L.; WEAVER, E. Gut barrier dysfunction and microbial translocation in cancer cachexia: a new therapeutic target. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 7, n. 4, p. 361-367, 2013.

KOICHI, T.; SHINJI, A.; FUMIO, I.; HIROSHI, T.; KOICHI, M.; TOSHIYUKI, H.; NOBUYUKI, K.; TAKUMA, Y.; KOZO, Y.; YUICHI, T.; OSAMU, H.; YUICHIRO, T.; KEISUKE, A.; YOUNG, H. K.; SOICHIRO, Y.; HIROSHI, T.; KEISUKE, T.; YASUO, O.; KENJI, E.; KOSHIRO, W. Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients-Japan nutrition and QOL survey in

patients with advanced non-small cell lung cancer study. **Support Care Cancer**, v. 24, p. 3473-3480, 2016.

KONISHI, M.; ISHIDA, J.; VON HAEHLING, S.; ANKER, S. D.; SPRINGER, J. Nutrition in cachexia: from bench to bedside. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 2, p. 107-109, 2016.

KOWATA, C. H.; BENEDETTI, G. V.; TRAVAGLIA, T.; ARAÚJO, E. J. A. Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v.13, n.3, p.267-272, 2009.

KRÜGER, K.; MOOREN, F. C.; PILAT, C. The immunomodulatory effects of physical activity. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 24, p. 3730- 3748, 2016.

LAMBERT, J. E.; MYSLICKI, J. P.; BOMHOF, M. R.; BELKE, D. D. SHEARER, J.; REIMER, R. A. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 40, n. 7, p. 749-752, 2015.

LAVIANO, A.; SEELAENDER, M.; LARA, K. S.; GIOULBASANIS, I.; MOLFINO, A.; FANELLI, F. R. Beyond anorexia-cachexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: Supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy? **European Journal of Pharmacology**, v. 668, n. 1, p. S87-S90, 2011.

LEEB, S. N.; VOGL, D.; GUNCKEL, M.; KIESSLING, S.; FALK, W.; KE, M. G.; SCHOLMERICH, J.; GELBMANN, C. M.; ROGLER, G. Reduced migration of fibroblasts in inflammatory bowel disease: Role of inflammatory mediators and focal adhesion kinase. **Gastroenterology**, v. 125, p. 1341-1354, 2003.

LEY, R. E.; TURNBAUGH, P. J.; KLEIN, S.; GORDON, J. I. Microbial ecology. Human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, p. 1022-1023, 2006.

LEY, R. E. Obesity and the human microbiome. **Current opinion in gastroenterology**, v. 26, n. 1 p. 5-11, 2010.

LEY, R.E. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, n, 2, p. 69-70, 2016.

LIEDMAN, B.; SVEDLUND, J.; SULLIVAN, M.; LARSSON, L.; LUNDELL, L. Symptom control may improve food intake, body composition, and aspects of quality of life after gastrectomy in cancer patients. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 46, n. 12, p.2673-2680, 2001.

LIPINA, C.; HUNDAL, H, S. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 2, p. 190–201, 2016.

LIRA, F.S.; ROSA, J.C.; YAMASHITA, A.S.; KOYAMA, C.H.; BATISTA JR., M.L.; SEELAENDER, M. Endurance training induces changes in il-10 and tnfr-alpha levels in rat adipose tissue. **Cytokine**, v. 45, n. 2, p. 80-85, 2009.

LIRA, F. S.; YAMASHITA, A. S.; CARNEVALI JR., L. C.; GONÇALVES, D. C.; LIMA, W. P.; ROSA, C.; CAPERUTO, E. C.; ROSA, L. F. C.; SEELAENDER, M. Exercise Training Reduces PGE(2) Levels and Induces Recovery from Steatosis in Tumor-bearing Rats. **Hormone and Metabolic Research**, v. 42, n. 13, p. 944-949, DEC 2010.

LIRA, F. S.; YAMASHITA, A. S.; ROSA, C.; KOYAMA, C. H.; CAPERUTO, E. C.; BATISTA JR., M. L.; SEELAENDER, M. Exercise training decreases adipose tissue inflammation in cachectic rats. **Hormone and Metabolic Research**, v. 44, n. 2, p. 91-108, 2012.

LIRA, F. S.; NETO, J. C. R.; SEELAENDER, M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 39, n. 6, p. 679-86, 2014.

LISA, M. Diagnostic criteria for cancer cachexia data versus dogma. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 19, n. 3, p. 188-198, 2016.

LIU, W.; PARK, YM; HOLSCHER, HD; PADILLA, J; SCROGGINS, RJ; WELLY, R; BRITTON, SL; KOCH, LG; VIEIRA-POTTER, VJ; SWANSON, KS. Physical Activity Differentially Affects the Cecal Microbiota of Ovariectomized Female Rats Selectively Bred for High and Low Aerobic Capacity. **PLoS One**, v. 10, n. 8, 2015.

LIU, W.; HU, D.; HUO, H.; ZHANG, W.; ADILIAGHDAM, F.; MORRISON, S.; RAMIREZ, J. M.; GUL, S. S.; HAMARNEH, S. R.; HODIN, R. A. Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels. **American College of Surgeons**, v 222, n. 6, p. 1009-1017, 2016.

LOOFT, T.; LEVINE, U. Y.; STANTON, T. B. *Cloacibacillus porcorum* sp. nov., a mucin-degrading bacterium from the swine intestinal tract and emended description of the genus *Cloacibacillus*. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 63, n. 6, p; 1960-1966, 2013..

MARGARSON MP, SONI N. Serum albumin: touchstone or totem? **Anaesthesia**, v. 53, p. 789-803, 1998.

MARTIN, L. Diagnostic criteria for cancer cachexia: data versus dogma. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 19, n 0, 2016

MARTIN, L.; SENESSE, P.; GIOULBASANIS, I.; ANTOUN, S.; BOZZETTI, F.; DEANS, C.; STRASSER, F.; THORESEN, L.; JAGOE, R. T.; CHASEN, M.; LUNDHOLM, K.; BOSAEUS, I.; FEARON, K. H.; BARACOS, V. E. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 1, p. 90-109, Jan 2015

MASTERSON, J. C.; MCNAMEE, E. N.; FILLON, S. A.; HOSFORD, L.; HARRIS, E.; FERNANDO, S. D.; JEDLICKA, P.; IWAMOTO, R.; JACOBSEN, E.; PROTHEROE, C.; ELTZSCHIG, H. K.; COLGAN, S. P.; ARITA, M.; LEE, J. J.; FURUTA, G. T. Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. **Gut**, v. 64, n. 8, p. 1236-1247, 2015

MATSUMOTO, M.; INOUE, R.; TSUKAHARA, T.; USHIDA, K.; CHIJI, H.; MATSUBARA, N.; HARA, H. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-Butyrate concentration in the rat cecum. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 72, n. 2, p. 572-576, 2008.

MATOS NETO, E. M. **Treinamento físico: estratégia eficaz e segura de redução da inflamação em pacientes com caquexia associada ao câncer**. 2016. 190 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

MAURICIO, S. F.; SILVA J. B.; BERING, T.; CORREIA, M. I. T. D. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. **Nutrition**, v. 29, p. 625-629, 2013.

MCMILLAN, D. C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 3, p. 223-226, 2009.

MELO, L. C.; DATIVO-MEDEIROS, J.; MENEZES-SILVA, C. E.; BARBOSA, F. T.; SOUSA-RODRIGUES, C. F.; RABELO, L. A. Physical Exercise on Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1-10, 2017.

MONDA, V.; VILLANO, I.; MESSINA, A.; VALENZANO, A.; ESPOSITO, T.; MOSCATELLI, F.; VIGGIANO, A.; CIBELLI, G.; CHIEFFI, S.; MONDA, M.; MESSINA, G. Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1-8, 2017.

MORLEY, J. E.; ABBATECOLA, A. M.; ARGILES, J. M.; BARACOS, V.; BAUER, J.; BHASIN, S.; CEDERHOLM, T.; COATS, A. J. S.; CUMMINGS, S. R.; EVANS, W. J.; FEARON, K.; FERRUCCI, L.; FIELDING, R. A.; GURALNIK, J. M.; HARRIS, T. B.; INUI, A.; KALANTAR-ZADEH, K.; KIRWAN, B. A.; MANTOVANI, G.; MUSCARITOLI, M.; NEWMAN, A. B.; ROSSI-FANELLI, F.; ROSANO, G. M. C.; ROUBENOFF, R.; SCHAMBELAN, M.; SOKOL, G. H.; STORER, T. W.; VELLAS, B.; VON HAEHLING, S.; YEH, S. S.; ANKER, A. D. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, N. 6, p. 403-409, 2011.

MUSCARITOLI, M. Targeting cancer cachexia: we're on the way. **Lancet Oncology**, v. 17, n. 4, p. 414-415, 2016.

MUSCARITOLI, M.; ANKER, S. D.; ARGILÉS, J.; AVERSA, Z.; BAUER, J. M.; BIOLO, G.; BOIRIE, Y.; BOSAEUS, I.; CEDERHOLM, T.; COSTELLI, P.; FEARON, K. C.; LAVIANO, A.; MAGGIO, M.; FANELLI, F.; SCHNEIDER, F. R.; SCHOLS, A.; SIEBER, C. C. Cachexia and sarcopenia-Definition and staging. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154-159, 2010.

MUSCH, M. W.; CLARKE, L. L.; MAMAH, D.; GAWENIS, L. R.; ZHANG, Z.; ELLSWORTH, W.; SHALOWITZ, D.; MITTAL, N.; EFTHIMIOU, P.; ALNADJIM, Z.; HURST, S. D.; CHANG, E. B.; BARRETT, T. A. T cell activation causes diarrhea by

increasing intestinal permeability and inhibiting epithelial Na⁺/K⁺-ATPase. **Journal of Clinical Investigation**, v. 110, n. 11, p. 1739–1747, 2002.

NAKAMURA, Y. K.; OMAE, S. T. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: mechanistic insights. **Nutrition and Metabolism**, v. 9, n. 1, p.1-9, 2012.

NATIVIDAD, J. M. M.; VERDU, E. F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. **Pharmacological Research**, v. 69, p. 42–51, 2013.

NICHOLSON, J. K.; HOLMES, E.; KINROSS, J., BURCELIN, R.; GIBSON, G.; JIA, W.; PETTERSSON, S. Host-gut microbiota metabolic interaction. **Science**, v. 336, n. 6086, p. 1262-1267, 2012.

NICOLINI A, FERRARI P, MASONI MC, FINIC, M.; PAGANIC, S.; GIAMPIETROB, O.; CARPID, A. Malnutrition, anorexia, and cachexia, in cancer patients: a mini-review on pathogenesis and treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 67, p. 807-817, 2013.

NIEMELÄ, M.; KANGASTUPA, P.; NIEMELÄ, O.; BLOIGU, R.; JUVONEN, T. Acute changes in inflammatory biomarker levels in recreational runners participating in a marathon or half-marathon. **Sports Medicine – Open**, v. 2, n; 21, p. 1-8, 2016.

NIMMO, M. A.; LEGGATE, M.; VIANA, J. L.; KING. J. A. The effect of physical activity on mediators of inflammation. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 51-60, 2013.

NORMAN, K.; PIRLICH, M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 11, n. 5, p. 613-619, 2008.

OBERBACH, A.; LEHMANN, S.; KIRSCH, K.; KRIST, J.; SONNABEND, M.; LINKE, A.; TÖNJES, A.; STUMVOLL, M.; BLÜHER, M.; KOVACS, P. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. 2, p. 129-136, 2008.

O'HERRIN, S. M.; KENEALY, W. R. Glucose and Carbon Dioxide Metabolism by *Succinivibrio dextrinosolvens*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 59, n. 3, p. 748-755, 1993.

OLIVEIRA, E. P.; BURINIA, R. C. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, p. 533-538, 2009.

OLIVEIRA, A. G.; CARVALHO, B. M.; TOBAR, N.; ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; BAGAROLLI, R. A.; GUADAGNINI, D.; CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 784-796, 2011.

OLSZAK, T.; DINGDING, A. N.; ZEISSIG, S.; VERA, M. P.; RICHTER, J.; FRANKE, A.; GLICKMAN, J. N.; SIEBERT, R.; BARON, R. M.; KASPER, D. L.; BLUMBERG, R. S. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. **Science**, v. 336, n. 6080, p. 489-493, 2012.

O'HERRIN, S. M.; KENEALY, W. R. Glucose and carbon dioxide metabolism by *Succinivibrio dextrinosolvens*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 59, n. 3, p. 748-755, 1993.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>. Acesso em: 20 abr. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva; 2000. 252 p.

PATEL, H. J.; PATEL, A. H. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. **Life Sciences**, v. 170, p. 56–63, 2017.

PEDDLE, C. J.; AU, H. J.; COURNEYA, K. S. Associations between exercise, quality of life, and fatigue in colorectal cancer survivors. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 51, n. 8, p. 1242-1248, 2008.

PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; FEZEU, L.; TOUVIER, M.; ARNAULT, N.; MANACH, C.; HERCBERG, S.; GALAN, P.; SCALBERT, A. Dietary intake of 337 polyphenols in French adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 6, p. 1220-1228, 2011.

PETERS, P. F.; VRIES, W. R.; VANBERGE-HENEGOUWEN, G. P.; AKKERMANS, L. M. A. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. **Gut**, v. 48, p. 435-439, 2001.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.

PETERSON, S. J.; MOZER, M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n.1, p. 30-39, fev., 2017.

PHILIPPI, S. T. **Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional**. São Paulo: Gráfica Coronário; 2002.

PORPORATO, P. E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. **ONCOGENESIS**, V. 5, P. E200, 2016.

PUPPA, M. J.; WHITE, J. P.; SATO, S.; CAIRNS, M.; BAYNES, J. W.; CARSON, J. A. Gut barrier dysfunction in the Apc(Min/+) mouse model of colon cancer cachexia. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1812, n. 12, p. 1601-1606, 2011.

REMELY, M.; TESAR, I.; HIPPE, B.; GNAUER, S.; RUST, P.; HASLBERGER, A. G. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. **Beneficial Microbes**, v. 6, n. 4, p. 431-439, 2015.

ROSSI, A.; GARBER, C. E.; KAUR, G.; XUE, X.; GOLDBERG, G. L.; NEVADUNSKY, N. S. Physical activity-related differences in body mass index and patient-reported quality of life in socioculturally diverse endometrial cancer survivors. **Support Care Cancer**, v. 25, n. 7, p. 2169-2177, 2017.

ROTHENBERG, M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 1, p. 11-28, 2004.

ROULIS, M.; FLAVELL, R. A. Fibroblasts and myofibroblasts of the intestinal lamina propria in physiology and disease. **Differentiation**, v. 92, n. 3, p. 116-131, 2016.

ROWLAND, I.; GIBSON, G.; HEINKEN, A.; SCOTT, K.; SWANN, J.; THIELE, I.; TUOHY, K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. **European Journal of Nutrition**, v. 2017, p. 1-24, 2017.

ROY, S.; TRINCHIERI, G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 5, p. 271-285, 2017.

SCHAAP, L. A.; PLUIJM, S. M.; DEEG, D. J.; VISSER, M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. **American Journal of Medicine**, v. 119, p. 526, e9-17, 2006.

SAINI, A.; AL-SHANTI, N.; STEWART, C. E. Waste management - cytokines, growth factors and cachexia. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 17, n. 6, p. 475-486, 2006.

SANDEK, A.; RAUCHHAUS, M.; ANKER, S. VON HAEHLING, S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 11, n. 5, p. 632- 639, 2008.

SANDEK, A.; ANKER, S. D.; HAEHLING, S. V. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. **Current Drug Metabolism**, v. 10, n. 1, p. 22-28, 2009.

SARTOR, R. B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 577-594, 2008.

HERRIN, S. M. O.; KENEALY, W. R. Glucose and Carbon Dioxide Metabolism by *Succinivibrio dextrinosolvens*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 59, n. 3, p. 748-755, 1993,

SEELAENDER, M.; BATISTA JUNIOR, M.; LIRA, F.; SILVERIO, R.; ROSSI-FANELLI, F. Inflammation in cancer cachexia: to resolve or not to resolve (is that the question?). **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 562-576, 2012.

SEIFI, K.; TORSHIZI, M. A. K.; RAHIMI, S.; KAZEMIFARD, M. Efficiency of early, single-dose probiotic administration methods on performance, small intestinal

morphology, blood biochemistry, and immune response of Japanese quail. **Poultry Science**, 2017 May 17. doi: 10.3382/ps/pew446.

SHI, H.; KOKOEVA, M. V.; INOUE, K.; TZAMELI, I.; YIN, H.; FLIER, J. S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 11, p.3015-3025,2006.

SILVA, A. C.; ALVES, R. C.; PINHEIRO, L. S. The implications of cachexia in cancer. **e-Scientia**, v. 5, n. 2, p. 49-56, 2012.

SIMRÉN, M. Physical activity and the gastrointestinal tract. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 10, p. 1191-1321, 2002.

SLOAN, R. P.; SHAPIRO, P. A.; DEMEERSMAN, R. A.; MCKINLEY, P. S.; TRACEY, K. J.; SLAVOV, I.; FANG, Y.; FLOOD, P. D. Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. **Journal of Applied Physiology**, v.103, n.3, p.1007-11, 2007.

SHIVAPPA, N.; HÉBERT, J. R.; RASHVAND, S.; RASHIDKHANI, B.; HEKMATDOOST, A. Inflammatory potential of diet and risk of ulcerative colitis in a case–control study from Iran. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 3, p. 404-409, 2016.

SOLHEIM, T. S.; FAYERS, P. M.; FLADVAD, T.; TAN, B.; SKORPEN, F.; FEARON, K.; BARACOS, V. E.; KLEPSTAD, P.; STRASSER, FD.; KAASA, S. Is there a genetic cause of appetite loss?—an explorative study in 1,853 cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 3, p. 191-198, 2012.

SOUTHERN, E. M. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. **Journal of Molecular Biology**, v. 98, n. 3, p. 503-517, 1975.

SPRINGER, J.; FILIPPATOS, G.; AKASHI, Y. J.; ANKER, S. D. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. **Current Opinion in Cardiology**, v. 21, p. 229-233, 2006.

STEVES, C. J.; BIRD, S.; WILLIAMS; F. M.; SPECTOR, T. D. The microbiome and musculoskeletal conditions of aging: A review of evidence for impact and potential therapeutics. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 2, p. 261-269, 2016.

SUK, H.; KWON, O. K.; YU, W. Preoperative quality of life in patients with gastric cancer. **Journal of Gastric Cancer**, v. 15, n. 2, p. 121-126, 2015.

SUN, J.; KATO, I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. **Genes & Diseases**, v. 3, n. 2, p. 130-143, 2016.

SUZUKI, H.; ASAKAWA, A.; AMITANI, H.; NAKAMURA, N.; INUI, A. Câncer cachexia—pathophysiologyand management. **Journal of Gastroenterology**, v. 48, n. 5, p 574-594, 2013.

UNICAMP - NEPA. **TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. Versão II. 2ª Ed. Disponível em: http://www.unicamp.br/nepa/taco/contar/taco_versao2.pdf.>. Acesso em: mai. 2016.

TISDALE, M. J. Mechanisms of cancer cachexia. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 2, p. 381-410, 2009.

TISDALE, M. J. Wasting in cancer. **Journal of Nutrition**, v. 129, n. 1, p. 243S-246S, 1999.

TODOROV, P.; CARIUK, P.; MCDEVITT, T.; COLES, B.; FEARON, K.; TISDALE, M. Characterization of a cancer cachectic factor. **Nature**, v. 379, n. 6567, p. 739-742, 1996.

TRIFILETTI, A. A.; MISINO, P.; GIANNANTONI, P.; GIANNANTONI, B.; CASCINO, A.; FAZI, L.; FANELLI, F.R.; LAVIANO, A. 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. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 527-532, 2012.

TRINCHIERI, G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. **Annual Review of Immunology**, v. 30, p. 677-706, 2012.

TRUMBO, P.; SCHLICKER, S.; YATES, A. A.; POOS, M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 102, n. 11, p. 1621-1630, 2002.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; MAHOWALD, M. A.; MAGRINI, V.; MARDIS, E. R.; GORDON, J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p.1027-1031, 2006.

TURNBAUGH, P. J.; RIDAURA, V. K.; FAITH, J. J.; REY, F. E.; KNIGHT, R.; GORDO, J. I. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. **Science Translational Medicine**, v. 1, n. 6, p. 1-6, 2009.

UTECH, A. E.; TADROS, E. M.; HAYES T. G.; GARCIA, J. M. Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 3, n. 4, p. 245-251, 2012.

VARIAN, B. J.; GOURESHETTI, S.; POUTAHIDIS, T.; LAKRITZ, J. R.; LEVKOVICH, T.; KWOK, C.; TELIOUSIS, K.; IBRAHIM, Y. M.; MIRABAL, S.; ERDMAN, S. E. Beneficial bacteria inhibit cachexia. **Oncotarget**, v. 7, n. 11, p. 11803-11816, 2016.

VAUGHAN, V. C.; MARTIN, P.; LEWANDOWSKI, P. A. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 4, p. 95-109, 2013.

VON HAEHLING, S.; EBNER, N.; SANTOS M. R.; SPRINGER, J.; ANKER, S. D. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 6, p. 323-341, 2017.

VRAKAS, S.; MOUNTZOURIS, K. C.; MICHALOPOULOS, G.; KARAMANOLIS, G.; PAPATHEODORIDIS, G.; TZATHAS, C.; GAZOULI, M. Intestinal bacteria composition

and translocation of bacteria in inflammatory bowel disease. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0170034, 2017.

YAMADA, S.; TOKUMOTO, M.; TATSUMOTO, N.; TSURUYA, K.; KITAZONO, T. OOBOSHI, H. Very low protein diet enhances inflammation, malnutrition, and vascular calcification in uremic rats. **Life Sciences**, v. 146, p. 117-123, Feb 2016.

ZHANG, J.; MI, L.; WANG, Y.; ZHANG, D. Detection of bacterial DNA in serum from colon cancer patients: association with cytokine levels and cachexia. **Journal of Cancer Therapeutics & Research**, v. 2012, p. 1-19, 2012.

WALL, B. A.; GALVÃO, D. A.; FATEHEE, N.; TAAFFE, D. R.; SPRY, N.; JOSEPH, D.; HEBERT, J. J.; NEWTON, R. U. Exercise Improves V [Combining Dot Above] O₂max and Body Composition in ADT-treated Prostate Cancer Patients. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 2017 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319589>. Acesso em: mai. 2017

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 2017, p. 1-19. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-017-2509-x>>. Acesso em: mai. 2017.

WEXLER, H. M. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 4, p. 593-621, 2007.

WORLD CANCER RESEARCH FUND, AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, Nutrition and the Global Prevention of Cancer: A Global Perspective**. Washington: American Institute for Cancer Research; 1997.