

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

SUPLEMENTAÇÃO DA FARINHA DE SEMENTE DE UVA EM
PACIENTES COM CAQUEXIA ASSOCIADA AO CÂNCER
COLORRETAL SEM TRATAMENTO ONCOLÓGICO PRÉVIO E O
IMPACTO NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

Giovanna Sales Pessoa, Daniela Caetano Gonçalves

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.14547>

Submetido em: 2025-12-11

Postado em: 2025-12-12 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Giovanna Sales Pessoa

**SUPLEMENTAÇÃO DA FARINHA DE SEMENTE DE UVA EM
PACIENTES COM CAQUEXIA ASSOCIADA AO CÂNCER
COLORRETAL SEM TRATAMENTO ONCOLÓGICO PRÉVIO E O
IMPACTO NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL**

**GRAPE SEED FLOUR SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH
CACHEXIA ASSOCIATED WITH COLORECTAL CANCER WITHOUT
PRIOR CANCER TREATMENT AND ITS IMPACT ON GUT
MICROBIOTA MODULATION**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Primeiro Autor:

Giovanna Sales Pessoa

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO UNIFESP

sales.giovanna@unifesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5198-7189>

AUTOR 2

Daniela Caetano Gonçalves

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO UNIFESP

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0427-0174>

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação de farinha de semente de uva versus placebo de amido de milho na microbiota intestinal de pacientes com caquexia associada ao câncer colorretal.

Métodos: Estudo clínico de fase 2, randomizado, triplo mascarado, controlado por placebo, com 20 pacientes (n=9 intervenção, n=11 placebo). Os participantes receberam cápsulas com 8g/dia de farinha de semente de uva ou placebo durante 28 dias. Os objetivos secundários incluíram avaliação de marcadores inflamatórios plasmáticos e séricos, ingestão alimentar e perfil da microbiota intestinal. Amostras fecais foram coletadas antes e após a intervenção e analisadas por sequenciamento de próxima geração (NGS) usando QIIME 2 e DADA2. Amostras de sangue foram coletadas para análise de marcadores inflamatórios, e a ingestão alimentar foi registrada por recordatório de 24 horas.

Resultados: A suplementação não alterou significativamente os índices de alfa diversidade (Chao1, Simpson, Shannon). Observou-se aumento significativo de *Proteobacteria* e redução de *Bacteroidota* nos pacientes suplementados. O aumento do IMC correlacionou-se positivamente com *Blautia* e negativamente com *Bacteroidota*. A reactância apresentou correlação positiva com *Bacteroidota*.

Conclusão: A suplementação de farinha de semente de uva por 28 dias não modificou de forma relevante o perfil global da microbiota intestinal em pacientes com caquexia associada ao câncer colorretal, mostrando efeitos similares ao placebo. No entanto, houve impacto positivo em variáveis secundárias, incluindo marcadores inflamatórios, sugerindo benefício potencial em parâmetros metabólicos e imunológicos. Apesar das limitações do estudo, os resultados fornecem

contribuições relevantes para a compreensão da caquexia no câncer, especialmente sobre o uso de produtos ricos em polifenóis e fibras alimentares como coadjuvantes terapêuticos.

Palavra chave: câncer, câncer colorretal, microbiota, polifenol, farinha de semente de uva

Abstract

Objective: To evaluate the effect of grape seed flour supplementation versus corn starch placebo on the gut microbiota of patients with cachexia associated with colorectal cancer.

Methods: A phase 2, randomized, triple-masked, placebo-controlled clinical trial with 20 patients (n=9 intervention, n=11 placebo). Participants received capsules containing 8g/day of grape seed flour or placebo for 28 days. Secondary objectives included assessment of plasma and serum inflammatory markers, dietary intake, and gut microbiota profile. Fecal samples were collected before and after the intervention and analyzed by next-generation sequencing (NGS) using QIIME 2 and DADA2. Blood samples were collected for analysis of inflammatory markers, and dietary intake was recorded by 24-hour recall.

Results: Supplementation did not significantly alter alpha diversity indices (Chao1, Simpson, Shannon). A significant increase in Proteobacteria and a reduction in Bacteroidota were observed in supplemented patients. The increase in BMI correlated positively with *Blautia* and negatively with Bacteroidota. Reactance showed a positive correlation with Bacteroidota.

Conclusion: Supplementation with grape seed flour for 28 days did not significantly modify the overall profile of the intestinal microbiota in patients with cachexia associated with colorectal cancer, showing effects similar to placebo. However, there was a positive impact on secondary variables, including inflammatory markers, suggesting a potential benefit in metabolic and immunological parameters. Despite the limitations of the study, the results provide relevant contributions to the understanding of cancer cachexia, especially regarding the use of products rich in

polyphenols and dietary fiber as therapeutic adjuvants.

Keywords: cancer, colorectal cancer, microbiota, polyphenol, grape seed flour

Sumário

1- INTRODUÇÃO.....	17
2- OBJETIVO.....	20
4- MATERIAL E MÉTODOS.....	36
5- RESULTADOS.....	50
6- DISCUSSÃO.....	75
7- CONCLUSÃO.....	81
8- REFERÊNCIAS.....	83

Lista de figuras

Figura 1. Comparação dos efeitos da farinha de semente de uva e do controle sobre os níveis de diferentes citocinas inflamatórias (Delta_IFNg, Delta_IL1b, Delta_IL8 e Delta_TNFb).....	54
Figura 2. Comparação dos índices de alfa diversidade microbiana (Chao 1, Simpson e Shannon) entre os grupos de caquexia e eutrofia pré intervenção. Fonte: (COUTINHO et al., 2024).....	55
Figura 3. Análise da abundância relativa dos filos bacterianos Firmicutes e Bacteroidota, e da relação Firmicutes/Bacteroidota, comparando indivíduos com caquexia e eutrofia pré intervenção.....	56
Figura 4. Efeitos da intervenção, tempo, sexo e perfil de bristol na microbiota avaliados pela métrica ponderada de UniFrac.....	58
Figura 5. Efeitos da intervenção, tempo, sexo e perfil de bristol na microbiota avaliados pela métrica não ponderada de Unifrac.....	59
Figura 6. Comparação dos índices de alfa diversidade microbiana (Chao 1, Simpson e Shannon) entre os grupos intervenção e controle.....	61
Figura 7. Comparação do delta da abundância relativa entre os grupos controle e intervenção para filos bacterianos Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria e Firmicutes/Bacteroidota.....	62
Figura 8. Distribuição do delta abundância relativa dos principais gêneros bacterianos identificados nas amostras ao longo dos diferentes tempos analisados no grupo intervenção e controle.....	64
Figura 9. Variação no delta abundância relativa dos gêneros bacterianos Bacteroides, Bifidobacterium, Agathobacter e Clostridia UCG-014 entre os grupos	

intervenção e controle.....	65
Figura 10. Variabilidade interindividual no delta composição da microbiota intestinal entre os grupos intervenção e controle.....	67
Figura 11: Correlação entre os marcadores inflamatórios e a composição da microbiota intestinal.....	69
Figura 12: Relação entre IMC e reatância e a abundância relativa de gêneros bacterianos.....	70

Lista de tabelas

Tabela 1: Composição nutricional da farinha de semente de uva.....	41
Tabela 2: Principais compostos fenólicos encontrados na farinha de semente de uva. 41	
Tabela 3: Dados demográficos dos pacientes do grupo intervenção e controle pré intervenção.....	51
Tabela 4: Variáveis antropométricas e de composição corporal dos pacientes do grupo intervenção e controle pré intervenção.....	52
Tabela 5: Distribuição da abundância relativa das unidades taxonômicas operacionais entre indivíduos eutróficos e com caquexia pré intervenção.....	56
Tabela 6: Estatística descritiva e comparação dos dados basais entre os grupos intervenção e controle para os gêneros bacterianos majoritários pré intervenção....	59
Tabela 7: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo farinha de semente de uva pré intervenção.....	71
Tabela 8: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo amido de milho pré intervenção.....	72
Tabela 9: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo farinha de semente de uva pós intervenção.....	73
Tabela 10: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo amido de milho pós intervenção.....	74

Lista de abreviaturas

IFN- α 2: Interferon alfa-2

IFN- γ : Interferon gama

IL-1: Interleucina 1

IL-1 α : Interleucina 1 alfa

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-1RA: Antagonista do receptor de interleucina 1

IL-2: Interleucina 2

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-9: Interleucina 9

IL-10: Interleucina 10

IL-17A: Interleucina 17A

LaNFE: Laboratório de Nutrição e Fisiologia Endócrina

MCP-1: Proteína quimiotática de monócitos-1

OIV: Organização Internacional da Vinha e do Vinho

R24h: Recordatório 24 horas

TACO: Tabela brasileira de composição de alimentos

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TNF- β : Fator de necrose tumoral beta

USDA: United States Department of Agriculture

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

1- INTRODUÇÃO

O câncer consiste no crescimento desordenado e contínuo de células malignas dentro do organismo hospedeiro (DEKKER et al, 2019; RAWLA, SUNKARA, BARSOUK, 2019). A mortalidade atribuída ao câncer está entre as mais elevadas globalmente, tendo sido responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes em 2020, conforme dados da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). O câncer colorretal (CCR) destaca-se entre as neoplasias malignas mais comuns no mundo, ocupando a terceira posição em termos de incidência, com cerca de 1,9 milhão de novos casos representando 9,6% do total, ficando atrás apenas dos cânceres de pulmão e mama (“Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde”, 2025).

A causa do CCR ainda não é totalmente compreendida, mas fatores como aumento da expectativa de vida, a modificação de dietas e hábitos alimentares e variações genéticas e epigenéticas podem explicar o aumento da prevalência. Grande parte dos casos de câncer colorretal está associada a fatores modificáveis, incluindo hábitos alimentares inadequados, condições imunológicas do hospedeiro e comportamentos relacionados ao estilo de vida, como tabagismo, sedentarismo e obesidade (ARNOLD et al., 2017; DE CARVALHO et al., 2019; SCHREUDERS et al., 2015). O câncer colorretal manifesta-se frequentemente por alterações no funcionamento intestinal, tais como constipação ou diarreia, além de sintomas como anemia, cólicas abdominais, sangramento retal e sensação de evacuação incompleta. Esses sintomas podem provocar desconforto gastrointestinal e reduzir a ingestão alimentar, resultando em perda de peso e contribuindo para o desenvolvimento da caquexia associada à doença. (OMLIN et al., 2013).

O termo “caquexia” tem origem nas palavras gregas *kakos*, que significa “ruim”, e *hexis*, que pode ser traduzido como “condição” ou “hábito” (MUSCARITOLI et al., 2010). A caquexia está relacionada a diversas doenças crônicas, incluindo câncer, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência renal crônica e enfermidades autoimunes. Aproximadamente 80% dos pacientes com câncer em estágio avançado apresentam esse quadro (BRUERA, 1997), e em cerca de 20% dos casos a caquexia é considerada a causa direta do óbito (FEARON, 2008).

A caquexia associada ao câncer é uma síndrome complexa e multifatorial, caracterizada pela perda persistente de massa muscular esquelética, com ou sem redução da massa adiposa, que não responde adequadamente ao suporte nutricional convencional e resulta em deterioração funcional progressiva (FEARON et al., 2011). Os pacientes com caquexia apresentam quadro de anorexia, inflamação, resistência à insulina, proteólise muscular, aumento da lipólise, estresse oxidativo (EVANS et al., 2008) e gasto energético em repouso (GER) aumentada (CHASEN; BHARGAVA, 2009). Essas modificações são atribuídas ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, bem como a alterações hormonais e metabólicas (Silva, 2006), e estão associadas à diminuição da qualidade de vida, ao comprometimento da recuperação do paciente, à menor tolerância aos tratamentos e ao aumento das complicações da doença (FEARON, 2008).

Atualmente, não há um protocolo terapêutico padrão estabelecido para o tratamento da caquexia associada ao câncer. Contudo, sabe-se que a intervenção apresenta maior eficácia quando iniciada precocemente, ainda na fase de pré-caquexia (LAVIANO; DI LAZZARO; KOVERECH, 2018). No geral, as intervenções farmacêuticas não mostraram um benefício significativo de sobrevivência ou uma melhora na qualidade de vida em pacientes com caquexia do câncer (BRUGGEMAN et al., 2016).

Evidências indicam que o intestino pode ter uma participação importante na fisiopatologia da caquexia (NORMAN; PIRLICH, 2008). O trato gastrointestinal humano é colonizado por mais de 100.000 bilhões de microrganismos, entre eles, bactérias, vírus, fungos, protozoários e archaea, que comumente são referidos como microbiota (FAITH et al., 2013). O microbioma (genoma coletivo da microbiota), maior que o genoma humano, é considerado como um órgão virtual que participa do funcionamento fisiológico do hospedeiro (WOLTERS et al., 2019)

A microbiota intestinal é composta 90% pelos filos microbianos intestinais *Firmicutes* (formado principalmente pelos gêneros *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Bacillus*) e *Bacteroidetes* (composto sobretudo pelos *Bacteroides* e *Prevotella*), seguidos pelos *Actinobacteria* (filo menos numeroso formado especialmente pelo gênero *Bifidobacterium*), *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* (RINNINELLA et al., 2019).

Uma microbiota intestinal saudável é constituída por uma composição equilibrada de diferentes microrganismos comensais, simbiotes e protobiontes, mantendo assim a homeostase funcional essencial para a saúde humana (GREENHALGH et al., 2016). Qualquer perturbação neste equilíbrio tem o potencial de alterar o funcionamento da barreira intestinal (DI TOMMASO; GASBARRINI; PONZIANI, 2021). A disbiose é caracterizada pela diminuição nos simbiotes e comensais e/ou um aumento nos protobiontes. Por isso, diferentemente da microbiota intestinal saudável, a microbiota de pacientes com câncer apresenta uma menor diversidade de bactérias (MONTALBAN-ARQUES et al., 2015).

A literatura atual levantou a hipótese de que a progressão do câncer leva à disfunção da barreira intestinal. Essa disfunção aumenta a permeabilidade de bactérias patológicas e endotoxemia. Esse processo resulta em inflamação sistêmica, que pode culminar no quadro clínico da caquexia associada ao câncer (KLEIN et al., 2013). Entretanto, a relação entre a microbiota humana, a inflamação sistêmica e o desenvolvimento da caquexia ainda permanece pouco esclarecida na literatura científica (HERREMANS et al., 2019).

Poucos estudos investigaram a relação dos polifenóis na microbiota de pacientes com câncer colorretal. Evidências experimentais têm relacionado a ingestão alimentar de polifenóis a um risco reduzido de câncer (GROSSO et al., 2017), obesidade (DE BLASIO et al., 2021), diabetes tipo 2 (RIENKS et al., 2018) e síndrome metabólica (GROSSO et al., 2017).

Além dos polifenóis, a ingestão de fibras alimentares exerce influência significativa sobre a composição da microbiota intestinal e sua interação com o desenvolvimento do câncer colorretal. A baixa ingestão desse tipo de nutriente está associada não apenas à diminuição da diversidade microbiana e à menor produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), mas também à alteração do metabolismo microbiano intestinal, que passa a utilizar substratos menos adequados, como proteínas dietéticas e endógenas (CUMMINGS; MACFARLANE, 1991) e mucinas do hospedeiro (DESAI et al., 2016) que pode ser prejudicial ao hospedeiro. Quando a dieta é desprovida de fibras alimentares, algumas bactérias intestinais alteram seu metabolismo para utilizar glicanos de mucina, induzindo a expressão gênica de enzimas degradadoras de mucina (SONNENBURG et al., 2005). Esse processo leva

ao aumento da abundância de bactérias degradadoras de mucina, como *Akkermansia muciniphila* (DESAI et al., 2016). Como consequência, a falta prolongada de fibras alimentares compromete a integridade da barreira do muco, tornando o ambiente intestinal mais vulnerável a agressões externas. Consistente com isso, a alimentação com dieta ocidental (teor de fibra muito baixo) de camundongos aumenta a penetrabilidade da camada interna de muco e diminui a taxa de crescimento, tornando o muco penetrável e pode, portanto, aumentar a suscetibilidade a infecções (SCHROEDER et al., 2018). Além disso, a diminuição do consumo de fibras na dieta tem sido relacionada ao aumento da incidência do câncer colorretal (AUNE et al., 2016)

2- OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto da suplementação da farinha de semente de uva, rica em polifenóis e fibras, na microbiota intestinal de pacientes com caquexia associada ao câncer colorretal recém diagnosticados em fase pré-tratamento oncológico.

2.2 Objetivo específico

O presente estudo ainda teve como objetivo específico:

- avaliar os efeitos da suplementação sobre a função intestinal;
- avaliar os efeitos da suplementação sobre os marcadores inflamatórios plasmáticos
- avaliar a ingestão alimentar;
- comparar a microbiota intestinal de pacientes com câncer colorretal e pacientes saudáveis.

3.0 REVISÃO DA LITERATURA CIENTÍFICA

3.1 A Caquexia associada ao câncer

A caquexia é uma síndrome marcada por perda de peso e de massa muscular, podendo ou não estar acompanhada de diminuição do tecido adiposo, e

que não responde de forma plena ao suporte nutricional tradicional. Geralmente, está associada a doenças subjacentes, como câncer, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, doenças neurológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica e AIDS, entre outras (SHUKUYA et al., 2023; ZHOU et al., 2021).

A caquexia é dividida em três estágios conforme a gravidade da condição, embora nem todos os pacientes transitem por todas as fases. A pré-caquexia apresenta menor impacto clínico, caracterizando-se por perda involuntária de peso igual ou inferior a 5%, anorexia e alterações metabólicas. Na fase de caquexia propriamente dita, observa-se frequentemente diminuição da ingestão alimentar e inflamação sistêmica, com perda de peso superior a 5% nos últimos seis meses, ou índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 associado a perda de peso acima de 2%, ou ainda sarcopenia com perda de peso superior a 2%. Por fim, a caquexia refratária acomete pacientes em estágio avançado, caracterizados por alto catabolismo, resistência ao tratamento oncológico e expectativa de vida inferior a três meses (FEARON et al., 2011).

A avaliação de pacientes com caquexia deve abranger diversos aspectos clínicos. Primeiramente, é fundamental verificar o grau de anorexia, com ênfase na ingestão de energia e proteínas. Em seguida, devem ser analisados os parâmetros laboratoriais, especialmente os níveis séricos de proteína C reativa (PCR), cuja elevação está associada à resposta hepática induzida pelo aumento da citocina pró-inflamatória IL-6 (SILVA, 2006, FEARON et al., 2011, HINSLEY; HUGHES, 2007, (FLINT; FEARON; JANOWITZ, 2017; PORPORATO, 2016; PROCTOR et al., 2011; ROXBURGH; MCMILLAN, 2010). Também é importante avaliar a massa e a força muscular, embora ainda não haja consenso sobre o método mais adequado para essa mensuração. Por fim, deve-se considerar o impacto funcional e emocional da caquexia por meio de questionários de qualidade de vida, já que muitos pacientes relatam dificuldades nas atividades diárias, além de sintomas psicológicos como solidão, sentimento de invisibilidade e vergonha da própria imagem corporal (SILVA, 2006, FEARON et al., 2011, HINSLEY; HUGHES, 2007, MCCLEMENT, 2005).

A desnutrição energético-protéica (DEP) geralmente se caracteriza por aumento do apetite, redução do gasto energético em repouso, preservação da massa magra e mobilização preferencial das reservas de gordura corporal (SCHWARTZ; SEELEY,

1997). Por outro lado, a caquexia apresenta um perfil metabólico distinto, marcado por anorexia, elevação do gasto energético basal e acentuada perda de massa muscular, podendo ou não estar acompanhada da diminuição do tecido adiposo (MANTOVANI et al., 2004). Dessa forma, a fisiopatologia da caquexia é marcada por um balanço negativo de proteínas e energia, resultante da combinação da redução da ingestão alimentar e do metabolismo alterado (FEARON et al., 2011). Essas modificações são atribuídas ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, bem como a alterações hormonais e metabólicas (SILVA, 2006) e estão associadas à piora da qualidade de vida, comprometimento da recuperação, menor tolerância aos tratamentos e maior incidência de complicações relacionadas à doença (FEARON, 2008).

O desequilíbrio energético na caquexia do câncer é caracterizado pelo aumento do consumo e pela redução das reservas energéticas do organismo. Em comparação ao estado de homeostasia, diversos processos fisiológicos tornam-se desregulados, incluindo o escurecimento do tecido adiposo, a elevação da gliconeogênese hepática e do ciclo de Cori, além de disfunções metabólicas. Essas alterações, que contribuem para o aumento do gasto energético em repouso, variam conforme a duração da doença, bem como o local, tipo e estágio do tumor (PORPORATO, 2016; SIDDIQUI et al., 2020).

O tecido adiposo marrom é altamente ativo do ponto de vista metabólico e está associado ao estado de hipermetabolismo devido à expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1) (Argilés et al., 2018).. Essa proteína atua na membrana interna mitocondrial, promovendo o desacoplamento entre a fosforilação oxidativa e a produção de ATP, resultando na dissipação de energia na forma de calor (DEMINE; RENARD; ARNOULD, 2019). Por meio de um fenômeno conhecido como escurecimento, os adipócitos brancos podem adquirir características do tecido adiposo marrom, originando o chamado tecido adiposo bege (ARGILÉS et al., 2014, (PETROVIC et al., 2010). Esse tecido recém-formado apresenta propriedades semelhantes às do tecido marrom, como o aumento do gasto energético, contribuindo para o balanço energético negativo Argilés et al., 2018). Além disso, o processo de escurecimento intensifica a mobilização de lipídios e a liberação de mediadores pró-inflamatórios. Entre os principais fatores indutores desse processo estão a interleucina-6 (IL-6), a proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTH-rP), determinados fatores do hospedeiro e a glicoproteína secretada pelo tumor conhecida

como zinco-alfa-2-glicoproteína (MANNELLI et al., 2020).

Nos pacientes com câncer, o ciclo de Cori encontra-se acelerado, uma vez que as células tumorais preferencialmente utilizam glicose como fonte energética (GUPPY et al., 2002). Para suprir essa demanda, há um aumento da gliconeogênese hepática. Durante esse ciclo, as células cancerosas metabolizam a glicose até lactato, que é posteriormente convertido novamente em glicose pelo fígado (ARGILÉS et al., 2014). Esse processo consome aproximadamente 300 calorias por dia (TISDALE, 2002).

Sob condições fisiológicas normais, o metabolismo proteico mantém um equilíbrio dinâmico entre processos catabólicos e anabólicos, regulado por sinais que promovem tanto a degradação quanto a síntese de proteínas. No contexto da caquexia associada ao câncer, esse equilíbrio é comprometido, havendo um predomínio do catabolismo sobre o anabolismo. Isso se traduz em uma maior degradação de proteínas e uma redução significativa na sua síntese (ARNESON; DOLES, 2019).

Durante o desenvolvimento do câncer, tanto as células tumorais quanto o sistema imunológico desencadeiam uma resposta inflamatória, caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas moléculas sinalizadoras ativam a quinase IKK, a qual regula a transcrição do fator NF- κ B, um elemento central na indução da degradação muscular. O NF- κ B, por sua vez, estimula componentes do sistema ubiquitina-proteassomo, incluindo as enzimas E1 (ativadora de ubiquitina), E2 (conjugadora) e E3 (ligase), que atuam de forma coordenada na marcação de proteínas para degradação (Li et al., 2003). Especificamente no tecido muscular esquelético, destacam-se as ligases E3 MuRF-1 e Atrogina-1 como principais mediadoras da atrofia muscular (HASSELGREN; WRAY; MAMMEN, 2002). Essas enzimas promovem a ubiquitinação de proteínas estruturais do músculo, direcionando-as ao proteassomo — um complexo proteico responsável pela degradação intracelular. Esse processo intensifica o catabolismo muscular, contribuindo para a perda de massa magra em condições como o câncer (FRANCAUX; DELDICQUE, 2018, LI et al., 2003). O NF- κ B regula positivamente as ativinas (AcTa), que são necessárias para manter as propriedades das células iniciadoras de câncer. Adicionalmente, o fator de transcrição NF- κ B atua na regulação positiva das ativinas (AcTa), proteínas que desempenham um papel fundamental na preservação das características das células iniciadoras de tumor.

(WAMSLEY et al., 2015). O NF- κ B também exerce um efeito inibitório sobre a proteína MyoD, um fator chave na diferenciação miogênica, comprometendo o processo de maturação das células musculares. Além disso, a interleucina-6 (IL-6), ao se ligar ao seu receptor específico (IL-6R), ativa a via de sinalização JAK/STAT3, resultando na intensificação do catabolismo proteico (SIDDIQUI et al., 2020).

No contexto da caquexia, observa-se um aumento nos níveis de miostatina — também denominada fator de crescimento e diferenciação 8 (GDF-8) — e de ativina, ambos pertencentes à família do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) (SIDDIQUI et al., 2020; ELLIOTT et al., 2012), contribuindo para o catabolismo proteico por dois mecanismos principais. No primeiro, miostatina e ativina promovem a fosforilação das proteínas Smad 2/3, que formam um complexo com Smad 4. Esse complexo migra para o núcleo da célula, onde contribui para a redução da massa muscular. Em um segundo mecanismo de ação, essas proteínas suprimem a fosforilação do fator de transcrição FoxO, o que leva à diminuição da atividade da proteína quinase AKT. Como consequência, ocorre ativação da via autofágica e aumento da expressão das ligases de ubiquitina atrogina-1 e MuRF-1 (SIDDIQUI et al., 2020).

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) atua como um agente anabólico, e sua produção é estimulada pela interação do hormônio do crescimento (GH) — um peptídeo sintetizado pela glândula pituitária — com seu receptor específico, o GHR (receptor do hormônio do crescimento) (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008). A ligação do IGF-1 ao seu receptor (IGF-1R) desencadeia a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS), o qual, por sua vez, ativa a via de sinalização PI3K/AKT (SIDDIQUI, et al., 2020). A via de sinalização PI3K/AKT, por sua vez, estimula alvos moleculares envolvidos na síntese proteica, além de fosforilar e inativar o fator de transcrição FoxO, conhecido por exercer efeitos negativos sobre a miogênese. Como resultado, essa via também reprime a expressão das ligases de ubiquitina atrogina-1 e MuRF-1, ambas associadas ao processo de atrofia muscular (SIDDIQUI et al., 2020). Entretanto, na caquexia relacionada ao câncer, observa-se uma deficiência na sinalização mediada pelo IGF-1, fenômeno atribuído principalmente ao aumento das citocinas pró-inflamatórias (TROBEC et al., 2011). O TNF- α diminui a fosforilação dos substratos IRS-1 e IRS-2 pelo receptor IGF-1R, resultando na inibição da sinalização do IGF-1 durante o desenvolvimento das

células musculares (BROUSSARD et al., 2004), inibe a expressão de IGF-1 localmente no músculo (LI et al., 1998, LI et al., 2005) diminuindo a expressão de GHR (NOGUCHI et al., 1998). Por outro lado, a interleucina-1 (IL-1) atua inibindo a expressão do gene do IGF-1, cuja síntese é normalmente estimulada pelo hormônio do crescimento (GH) (THISSEN; VERNIERS, 1997). Por outro lado, a interleucina-6 (IL-6) promove a expressão da proteína SOCS3 (supressor da sinalização de citocinas 3), que facilita a degradação do IRS-1 via sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), comprometendo assim a sinalização do IGF-1 (RUI et al., 2002). Dessa forma, ocorre uma redução na ativação da via PI3K/AKT, o que resulta na diminuição da síntese proteica, na menor inibição do fator FoxO e na elevação da expressão das ligases de ubiquitina específicas do músculo esquelético, fatores que contribuem para a progressão da atrofia muscular (SIDDIQUI et al., 2020).

O balanço proteico também é comprometido pelo aumento dos níveis séricos do Fator Indutor de Proteólise (Proteolysis Inducing Factor - PIF), que estimula a degradação proteica via sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) e inibe a síntese proteica no músculo esquelético por meio da fosforilação do fator de iniciação eucariótico 2 α (eIF2 α) (MIRZA; WYKE; TISDALE, 2011).

A redução do tecido adiposo observada na caquexia associada ao câncer pode resultar tanto do aumento da lipólise quanto da diminuição da lipogênese (DROTT; PERSSON; LUNDHOLM, 1989). Esse primeiro mecanismo é considerado o mais provável, pois a degradação do triacilglicerol libera ácidos graxos livres e glicerol — compostos que apresentam níveis elevados em pacientes com câncer que apresentam perda de peso. (LEGASPI et al., 1987, SHAW; WOLFE, 1987). As principais vias intracelulares envolvidas na regulação da lipólise incluem os sinais da insulina, catecolaminas, peptídeos natriuréticos e TNF- α . As catecolaminas promovem a ativação da lipólise ao se ligarem a qualquer um dos três receptores adrenérgicos β (β 1, β 2 e β 3), acoplados à proteína Gs. Essa interação estimula a adenilato ciclase, resultando na produção de AMP cíclico, que por sua vez ativa a proteína quinase A (PKA). A PKA então fosforila e ativa a lipase hormônio-sensível (HSL), desencadeando o processo lipolítico. (RYDÉN; ARNER, 2007). O fator mobilizador de lipídeos (LMF), exemplificado pela zinco- α 2-glicoproteína (ZAG), é secretado pelo tumor e atua por meio da interação com o receptor adrenérgico β 3 (β 3-AR) (RUSSELL; HIRAI; TISDALE, 2002), dando continuidade a cascata da lipólise (TISDALE, 2005). As catecolaminas

podem inibir a lipólise por meio da ativação dos receptores adrenérgicos α_2 (α_2 -AR), que estão acoplados à proteína G_α , a qual suprime a atividade da adenilato ciclase e, conseqüentemente, bloqueia a ativação da lipase hormônio-sensível (HSL). Paralelamente, os peptídeos natriuréticos promovem a lipólise ao se ligarem ao receptor de guanilil ciclase A (GC-A), estimulando a guanilato ciclase e elevando os níveis de GMP cíclico. Essa molécula ativa a proteína quinase G (PKG), que por sua vez fosforila e ativa a HSL. Por outro lado, a insulina se conecta ao seu receptor e ativa o substrato IRS-1, o que desencadeia a ativação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). Essa via culmina na ativação da fosfodiesterase 3 (PDE3), que degrada o AMP cíclico em 5'AMP, interrompendo assim a sinalização necessária para a ativação da HSL. (RYDÉN; ARNER, 2007). Por outro lado, o TNF- α estimula a lipólise ao interferir na sinalização da insulina, prejudicando a função do IRS-1 e promovendo resistência insulínica (ARNER, 2005; HOTAMISLIGIL et al., 1996). Além disso, o TNF- α contribui para o aumento da lipólise por meio da ativação da proteína quinase A (PKA), que fosforila a perilipina e ativa a lipase hormônio-sensível (HSL). Pacientes com caquexia associada ao câncer apresentam níveis elevados de liberação e ação das catecolaminas, o que também intensifica a lipólise (KLEIN; WOLFE, 1990, HYLINDER et al., 2000), aumento do nível de peptídeos natriuréticos (KALRA; TIGAS, 2002), aumento dos níveis de TNF- α , e o aumento de LMF (BING et al., 2004), o que gera um nível aumentado de HSL e aumento da lipólise (THOMPSON et al., 1993).

Em pacientes com caquexia relacionada ao câncer, a perda de massa muscular também pode ser atribuída à apoptose das células musculares. Van Royen et al. (2000) sugerem que o emagrecimento muscular característico dessa condição está associado a um processo apoptótico, no qual ocorre não apenas a degradação de proteínas, mas também a perda de material genético (DNA) pelas células musculares. A análise microscópica revela características típicas da apoptose, como condensação e marginalização da cromatina, além da presença de núcleos apoptóticos. Do ponto de vista bioquímico, há elevação dos níveis das proteínas P53 e das caspases 8 e 9 (DE CASTRO et al., 2019). Complementando esses achados, Busquets et al. (2005) identificaram um aumento significativo da fragmentação do DNA muscular em pacientes caquéticos com câncer gastrointestinal.

O organismo obtém energia principalmente por meio do metabolismo oxidativo, no qual o oxigênio é reduzido durante a quebra das ligações covalentes da glicose,

resultando na produção de dióxido de carbono, água e energia. Embora a maioria dos subprodutos desse processo seja benéfica, uma pequena fração — menos de 5% — pode se tornar prejudicial às células quando presente em concentrações elevadas (SOSA et al., 2013). Nesse contexto, o oxigênio pode sofrer redução parcial, originando as chamadas espécies reativas de oxigênio (EROs), que são moléculas altamente instáveis devido à presença de um número ímpar de elétrons na sua última camada eletrônica (SILVA; JASIULIONIS, 2014; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1990). Dentre as principais espécies reativas de oxigênio (EROs) presentes nos tecidos, destacam-se o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($\bullet OH$) (DRÖGE, 2002). As enzimas NADPH oxidase e xantina oxidase (XO) são as principais responsáveis pela geração dessas EROs em contextos fisiopatológicos (ÁBRIGO et al., 2018), enquanto fontes exógenas incluem a radiação ultravioleta, poluentes ambientais e o exercício físico intenso (SOSA et al., 2013). Para neutralizar essas espécies reativas, o organismo conta com um sistema antioxidante composto por enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase (GPx) (ZELKO; MARIANI; FOLZ, 2002). Além disso, antioxidantes exógenos obtidos pela dieta — como as vitaminas C, E e A, ácido úrico, ácido lipóico, glutathione e metabólitos de polifenóis — também desempenham papel crucial na defesa contra o estresse oxidativo (YOSHIDA et al., 2003).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são geradas por diferentes compartimentos celulares, como as mitocôndrias, o retículo sarcoplasmático e o sarcolema. No caso do músculo esquelético, a produção mitocondrial de EROs é especialmente significativa, visto que esse tecido apresenta alta densidade mitocondrial em comparação com outros tipos celulares (ÁBRIGO et al., 2018). As EROs desempenham funções fisiológicas fundamentais, estando envolvidas em processos como regeneração e reparo tecidual, sinalização intercelular, fagocitose (MANTOVANI et al., 2002) até mesmo na biogênese mitocondrial estimulada pelo exercício físico (ADHIHETTY et al., 2003). No entanto, quando a produção de EROs se torna excessiva e crônica, os sistemas antioxidantes endógenos tornam-se saturados, comprometendo o equilíbrio redox celular (Sosa et al., 2013). Esse desequilíbrio leva ao chamado estresse oxidativo, que pode provocar danos significativos a componentes celulares essenciais, como lipídios, proteínas e DNA, além de prejudicar a integridade e a funcionalidade das estruturas celulares (MECOCCI et al., 1999).

Em pacientes oncológicos, o estresse oxidativo decorre de um desequilíbrio entre os níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a diminuição da atividade de enzimas antioxidantes (BARREIRO et al., 2005); (MANTOVANI et al., 2002). Diversos fatores contribuem para esse desequilíbrio:

a) a ingestão alimentar reduzida, frequentemente associada a sintomas como anorexia, náuseas e vômitos, leva a uma menor disponibilidade de nutrientes essenciais, incluindo antioxidantes (MACCIÒ et al., 2009);

b) alterações no metabolismo energético, especialmente no metabolismo da glicose, prejudicam a síntese de compostos redutores fundamentais para o controle do estresse oxidativo (MACCIÒ et al., 2009);

c) a inflamação crônica, comum em pacientes com câncer, resulta de uma ativação persistente do sistema imunológico e está associada à produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, que estimulam a geração de EROs (MANTOVANI et al., 1998);

d) o uso de quimioterápicos, como os agentes alquilantes — com destaque para a cisplatina — também promove a produção excessiva de EROs (WEIJL; CLETON; OSANTO, 1997);

e) além disso, há um aumento na expressão de proteínas desacopladoras mitocondriais (UCPs), que afetam negativamente o funcionamento da cadeia transportadora de elétrons, levando à perda do potencial de membrana mitocondrial e, conseqüentemente, ao aumento da geração de EROs (SANCHÍS et al., 1998).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) exercem um papel importante na ativação de vias catabólicas envolvidas na degradação muscular. Entre elas, destaca-se a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), cuja ativação leva à superexpressão de proteínas como MuRF-1 e atrogina-1, reguladoras do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) no tecido muscular esquelético, contribuindo para a perda de massa muscular (POWERS; KAVAZIS; DERUISSEAU; 2005, (GOMES-MARCONDES; TISDALE, 2002; ÁBRIGO et al., 2018). Além disso, as EROs podem inibir a ativação da via PI3K-Akt, essencial para o anabolismo proteico, o que acentua ou acelera o dano muscular em indivíduos com caquexia (PAPACONSTANTINO, 2009, BASHAN et al., 2009, ÁBRIGO et al., 2018).

Adicionalmente, as EROs intensificam a resposta inflamatória ao induzir a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6) (KIM et al., 2009, PRABHAKAR, 2013). Também promovem a elevação dos níveis da proteína p53, reconhecida como um dos principais mediadores do processo apoptótico (REUTER et al., 2010).

Diferentemente da desnutrição comum, a caquexia não pode ser revertida exclusivamente por meio da reposição energético-proteica, uma vez que envolve mecanismos fisiopatológicos complexos e multifatoriais (FEARON et al., 2011).. Em função disso, múltiplas estratégias terapêuticas vêm sendo investigadas, incluindo intervenções baseadas em exercício físico (BALLARÒ et al., 2019), abordagens farmacológicas e alternativas nutricionais específicas (ROELAND et al., 2020). Entre essas últimas, destaca-se o uso de fitoquímicos, especialmente os polifenóis, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antibacterianas. Esses compostos têm demonstrado efeitos promissores na prevenção e manejo de diversas doenças crônicas, como câncer, enfermidades cardiovasculares e diabetes (MARQUES; MARKUS; MORRIS, 2009).

3.2 A microbiota intestinal

A microbiota intestinal é composta por mais de 250 espécies de vírus, fungos, bactérias e arqueas, formando um sistema dinâmico que passa por alterações ao longo da vida do indivíduo. A relação entre essa microbiota e o hospedeiro é mutualística (DONALDSON; LEE; MAZMANIAN, 2016). Os microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal exercem influência sobre processos tanto locais quanto sistêmicos, incluindo a transformação de nutrientes. (SONNENBURG; BÄCKHED, 2016), o suprimento de vitaminas (LEBLANC et al., 2013), a maturação da imunidade da mucosa (ADAK; KHAN, 2019), a comunicação intestino-cérebro (MAYER; TILLISCH; GUPTA, 2015), a progressão tumoral (ZITVOGEL et al., 2015), Além de fornecer nutrientes às células intestinais, esses microrganismos também são responsáveis por metabolizar componentes não digeridos da dieta, como proteínas e fibras alimentares (ADAK; KHAN, 2019).

Eubiose ou “microbiota saudável” é considerado como o equilíbrio do ecossistema microbiano intestinal com efeitos benéficos para todo o corpo humano. As comunidades microbianas intestinais saudáveis são compostas por alta

diversidade de táxons, alta riqueza de genes microbianos e um núcleo funcional estável do microbioma (DI VINCENZO et al., 2024). A disbiose é caracterizada por grandes mudanças na proporção entre os filos predominantemente de bactérias da microbiota intestinal ou o surgimento de novos grupos bacterianos, sendo que a disbiose é caracterizada pela redução da riqueza e diversidade microbiana e o crescimento de Proteobacteria produtoras de lipopolissacarídeos Gram-negativos (LPS) (WEISS; HENNET, 2017).

A composição microbiana do intestino é influenciada por fatores endógenos e exógenos, cujos efeitos podem variar de transitórios a permanentes, e de inofensivos a potencialmente prejudiciais. Isoladamente, um único fator geralmente não é capaz de provocar disbiose, uma vez que a microbiota apresenta notável capacidade de adaptação frente às alterações na oferta de nutrientes e nas condições ambientais. No entanto, a ação combinada de múltiplos fatores pode levar determinados grupos microbianos a um ponto de inflexão, resultando em alterações significativas com impacto patológico. Entre os principais elementos que modulam a composição da microbiota intestinal estão a dieta, o uso de medicamentos, o estado da mucosa intestinal, o sistema imunológico e a própria microbiota residente (WEISS; HENNET, 2017).

O limiar para o desencadeamento da disbiose está fortemente relacionado aos grupos bacterianos afetados. Alterações significativas nos filos predominantes, como Bacteroidetes e Firmicutes, podem ocorrer sem necessariamente provocar efeitos patológicos. No entanto, aumentos expressivos em grupos bacterianos minoritários podem resultar em desequilíbrios prejudiciais. Um exemplo disso é a família Enterobacteriaceae, que normalmente representa apenas uma pequena fração da microbiota intestinal (TENAILLON et al., 2010). Bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae podem se proliferar rapidamente em resposta a alterações nas condições oxidativas do intestino, como as que ocorrem durante processos inflamatórios. Devido à capacidade pirogênica do lipopolissacarídeo (LPS) presente nas bactérias da família Enterobacteriaceae, a proliferação desses microrganismos tende a intensificar uma resposta inflamatória já estabelecida (LUPP et al., 2007).

A barreira intestinal é composta por múltiplas camadas. A externa corresponde a camada de muco, a microbiota intestinal comensal e proteínas de defesa, como proteínas antimicrobianas (AMPs) e imunoglobulina A secretora (sIgA). As células epiteliais intestinais (IECs) são a camada intermediária, enquanto a parte interna é composta por células imunes da imunidade inata e adaptativa (VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017).

A superfície mucosa do trato gastrointestinal é coberta por muco, uma substância composta principalmente de água (normalmente >98%) e pelas proteínas MUC2 e MUCA5C no estômago, que são produzidas pelas células caliciformes (PELASEYED et al., 2014a), sendo a MUC2 encontrada principalmente no cólon (CORFIELD, 2015). A microbiota residente na mucosa intestinal coloniza a camada externa de muco no intestino grosso, sem fazer contato com o epitélio, enquanto no intestino delgado esse contato ocorre apenas nas pontas das vilosidades (PELASEYED et al., 2014).

O muco tem a função de proteger as células intestinais de agentes externos e facilitar a absorção de nutrientes (PAONE; CANI, 2020). A microbiota pode regular o ambiente intestinal e influenciar a integridade e a função da camada externa de muco, porque os animais livres de germes têm uma camada de muco mais fina e menos células caliciformes (SHARMA et al., 1995). Neste modelo, produtos bacterianos como lipopolissacarídeo (LPS) e peptidoglicano estimulam a secreção de muco e restauram as propriedades do muco (PETERSSON et al., 2011). Ao mesmo tempo, camundongos deficientes em MUC2 são mais suscetíveis à colite (VAN DER SLUIS et al., 2006). Em contraste, algumas bactérias residentes como *Bifidobacterium bifidum*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Ruminococcus gnavus* degradam o muco para seu próprio metabolismo e o de outros comensais em um equilíbrio homeostático (HERATH et al., 2020). Este processo é melhorado em uma dieta pobre em fibras, pois a fibra representa uma fonte de energia para a microbiota (MAKKI et al., 2018). As células imunes também regulam o metabolismo do muco por meio da secreção de citocinas (CORNICK; TAWIAH; CHADEE, 2015). Por exemplo, foi demonstrado que a IL-4 aumenta a espessura do muco em um modelo murino de colite por *Citrobacter rodentium* (SHARBA et al., 2019), enquanto a superexpressão de IL-18 foi associada à regulação negativa das células caliciformes (NOWARSKI et al., 2015).

3.3 A Interação da microbiota intestinal com o câncer colorretal

A "metainflamação" é um termo que descreve um estado inflamação de baixo grau associado a alterações metabólicas. Esse mecanismo evidencia a interligação entre o sistema imunológico e o metabolismo, contribuindo para o agravamento de distúrbios crônicos (KITAMURA et al., 2013). Inúmeros mecanismos podem explicar a contribuição da microbiota na patogênese da caquexia.

Antes de tudo, a microbiota tem um papel essencial na preservação da função da barreira intestinal (GHOSH et al., 2021). Em condições de disbiose, o aumento da permeabilidade intestinal pode facilitar a entrada de endotoxinas e produtos bacterianos na corrente sanguínea. Há também evidências de que esse desequilíbrio favorece a translocação bacteriana do lúmen intestinal para a lâmina própria, estimulando a ativação da resposta inflamatória do hospedeiro (PRZEWŁÓCKA et al., 2020).

A composição da microbiota intestinal influencia a produção de metabólitos bacterianos específicos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), reconhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias. Estudos demonstram que esses compostos estão presentes em concentrações reduzidas em camundongos com caquexia (PÖTGENS et al., 2021). As bactérias intestinais podem contribuir para a redução do apetite — um sintoma característico da caquexia — por meio da interação com o sistema nervoso entérico e da produção de metabólitos com efeito anorexígeno, como os ácidos graxos de cadeia curta e os ácidos biliares (GENTON et al., 2019).

Foram encontrados três estudos (HAKOZAKI et al., 2022; NI et al., 2021; UBACHS et al., 2021) na literatura que investigaram a possível participação da microbiota intestinal na patogênese da caquexia em pacientes humanos.

Um estudo conduzido por (UBACHS et al., 2021) incluiu 107 pacientes com câncer de pâncreas (n = 27), mama (n = 52), pulmão (n = 24) ou ovário (n = 4), divididos em dois grupos: caquéticos (n = 33) e não caquéticos (n = 74). A prevalência de caquexia variou conforme o tipo de câncer, sendo mais alta no câncer de pâncreas (66,7%), seguido por câncer de ovário (25%), pulmão (20,8%) e mama (17,3%). O estudo também incluiu 76 controles saudáveis. Embora não

tenham sido observadas diferenças significativas nas métricas de riqueza e diversidade quando comparados os pacientes caquéticos com os controles não caquéticos ou saudáveis, várias diferenças na composição microbiana foram detectadas. No nível filo, a *Proteobacteria* estava significativamente mais abundante em pacientes caquéticos em comparação com os outros dois grupos. No nível de gênero, um gênero desconhecido pertencente à família *Enterobacteriaceae* e *Veillonella* foram mais prevalentes nos caquéticos quando comparados aos não caquéticos e saudáveis. Por outro lado, *Megamonas* e *Peptococcus* foram menos abundantes entre os pacientes caquéticos do que nos controles não caquéticos e saudáveis (UBACHS et al., 2021). Curiosamente, ao correlacionar esses táxons microbianos com as variáveis clínicas dos pacientes, *Veillonella* e o gênero desconhecido de *Enterobacteriaceae* apresentaram forte correlação com a perda de peso corporal e, juntamente com *Peptococcus*, também mostraram uma associação positiva com os níveis fecais de calprotectina. Além disso, o gênero desconhecido de *Enterobacteriaceae* e *Peptococcus* apresentaram correlação inversa com os níveis fecais de ácido acético, que estavam significativamente reduzidos em indivíduos caquéticos em comparação com os não caquéticos.

Esses achados reforçam a importância das bactérias mencionadas nas manifestações típicas da caquexia, como a perda de peso e a inflamação intestinal (HAKOZAKI et al., 2022; NI et al., 2021; UBACHS et al., 2021). Embora o estudo forneça informações valiosas e relevantes, a heterogeneidade da coorte de pacientes pode representar uma limitação importante. De fato, a prevalência da caquexia varia conforme o tipo de neoplasia. Observou-se que pacientes com câncer de pâncreas foram os que mais compuseram o grupo com caquexia, enquanto aqueles sem a síndrome foram majoritariamente diagnosticados com câncer de mama. Assim, o tipo tumoral pode ter sido um fator determinante nos resultados obtidos.

Em contrapartida, os estudos de (HAKOZAKI et al., 2022a; NI et al., 2021a; UBACHS et al., 2021) focaram na caquexia induzida pelo câncer de pulmão. No primeiro estudo, foram recrutados 12 pacientes com câncer de pulmão caquéticos e 19 não caquéticos, cujas microbiotas intestinais foram analisadas por meio de sequenciamento metagenômico shotgun. Embora a riqueza microbiana e os índices de diversidade alfa não tenham mostrado alterações significativas, a análise de

diversidade beta revelou uma composição microbiana substancialmente distinta entre os dois grupos. Embora não tenha sido observada diferença no nível do filo, diversas espécies bacterianas foram diferencialmente representadas, com a maioria das espécies mais abundantes nos pacientes não caquéticos. Curiosamente, *Klebsiella oxytoca*, previamente identificada como superabundante em camundongos caquéticos com câncer colorretal C26 (PÖTGENS et al., 2018) foi confirmada como mais abundante também nos pacientes com câncer de pulmão caquéticos (NI et al., 2021). Entre as espécies sub-representadas no grupo caquético, destacam-se *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella copri*, *Lactobacillus gasseri* e outras espécies do gênero *Lactobacillus* (como *L. rhamnosus*, *L. plantarum* e *L. ruminis*). As variações nessas espécies microbianas parecem estar relacionadas ao fenótipo de caquexia, visto que *F. prausnitzii* é conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias e por melhorar a função da barreira intestinal, enquanto *P. copri* foi associada diretamente aos níveis plasmáticos de isoleucina e *L. Gasseri* aos níveis de ácido 3-oxocólico, ambos diminuídos em pacientes caquéticos (NI et al., 2021). De maneira consistente, *P. Copri* já foi identificada como uma das principais espécies responsáveis pela biossíntese de aminoácidos de cadeia ramificada (PEDERSEN et al., 2016).

Além disso, a abordagem metagenômica shotgun utilizada permitiu a caracterização funcional da microbiota intestinal, revelando alterações em várias vias metabólicas associadas às manifestações da caquexia. Dentre as alterações mais relevantes, destacam-se: (i) a redução nas vias biossintéticas de diversos aminoácidos, consistente com os níveis plasmáticos diminuídos desses compostos em pacientes com câncer de pulmão caquético (NI et al., 2021); (ii) o aumento no metabolismo das purinas, previamente descrito em casos de atrofia muscular esquelética (MIELCAREK; SMOLENSKI; ISALAN, 2017); (MILLER; HAFEN; BRAULT, 2019); (iii) o aumento nas vias metabólicas do metano, que tem efeito anorexígeno ao estimular a secreção do hormônio GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1) (LAVERDURE et al., 2018) e (iv) a elevação na biossíntese de lipopolissacarídeo, um componente bacteriano pró-inflamatório que compromete a função da barreira intestinal (MASSIER et al., 2021).

O último estudo sobre caquexia associada ao câncer de pulmão confirmou achados prévios de que não houve diferença significativa nas métricas de

diversidade alfa entre pacientes caquéticos e não caquéticos, enquanto foi observada uma diferença significativa na diversidade beta entre os dois grupos. Em termos de composição microbiana, vários táxons mostraram abundância diferencial entre os grupos, conforme a análise LefSe. Entre os microrganismos observados, o gênero *Escherichia-Shigella* (da família Proteobacteria) apresentou maior abundância em pacientes com caquexia, juntamente com os grupos *Christensellaceae R-7*, *Ruminococcaceae UBA1819*, *Lactobacillus*, *Hungatella*, *Enterococcus*, *Butyricimonas*, *Sellimonas*, *Eisenbergiella*, *Cellulosilyticum*, *Clostridium innocuum*, *Anaerotruncus*, *Pyramidobacter*, *Ruminiclostridium*, *Lachnospiraceae UCG-009* e *Paludicola*. Por outro lado, em pacientes sem caquexia, observou-se uma maior presença de microrganismos considerados benéficos, tais como *Blautia*, *Roseburia*, os grupos *Eubacterium hallii* e *Eubacterium ventriosum*, *Butyricoccus*, além de *Agathobacter*, *Anaerostipes*, *Collinsella*, *Fusicatenibacter*, *Dorea*, *Megasphaera*, *Monoglobus*, *Lachnospiraceae UCG-004* e *Tyzzarella* (HAKOZAKI et al., 2022).

De modo geral, os achados apresentados reforçam de forma consistente a hipótese de que a microbiota intestinal exerce um papel relevante na patogênese e nas manifestações clínicas da caquexia associada ao câncer, destacando a necessidade de investigações mais aprofundadas sobre o tema.

3.4 Farinha de semente de uva

A uva (*Vitis* sp.) é amplamente consumida tanto na forma natural quanto em seus derivados, como vinho e suco, sendo uma importante fonte de polifenóis na dieta humana (FAO, 2016). Durante o processamento da uva para a produção de derivados como vinho e suco, aproximadamente 20% do volume total transforma-se em bagaço, considerado um subproduto agroindustrial. Esse bagaço é constituído principalmente por resíduos de sementes — que correspondem entre 38% e 52% do peso seco — além de cascas, polpa e, em alguns casos, fragmentos de ráquis prensados. (PASINI et al., 2019). Esses resíduos podem ser reutilizados para criar produtos como óleos, extratos e farinhas provenientes do bagaço, da casca ou das sementes.

As sementes da uva são reconhecidas como o principal reservatório de

polifenóis da fruta, concentrando até 70% desses compostos. Destacam-se pela elevada presença de flavanóis, especialmente as proantocianidinas — polímeros formados por unidades de flavanóis —, além de apresentarem um expressivo teor de fibras alimentares insolúveis, que correspondem a aproximadamente 40% da composição das sementes (AGHAMIRZAEI et al., 2015). Dentre as fibras presentes nas sementes de uva, destacam-se a celulose, a hemicelulose e as ligninas (SPINEI; OROIAN, 2021). Os produtos obtidos a partir dessas sementes exibem diferentes níveis de atividade bioativa (SHI et al., 2003), destacando-se a farinha por apresentar uma capacidade funcional superior em comparação ao óleo e ao extrato. Isso se deve à preservação das fibras insolúveis e à retenção de uma quantidade significativa de proantocianidinas não extraídas durante o processamento (KIM et al., 2015).

O potencial biológico dos produtos obtidos a partir das sementes de uva pode variar em função de diversos fatores, incluindo o tipo de processamento empregado, a variedade da uva utilizada, condições ambientais, além da dose administrada e do tempo de exposição ao composto (GOUTZOURELAS et al., 2014); (WILLIAMSON; CLIFFORD, 2017). Em modelos experimentais de obesidade, o extrato de semente de uva demonstrou eficácia na atenuação do estresse oxidativo sistêmico (DÉCORDÉ et al., 2009) enquanto a farinha de semente de uva mostrou-se eficiente na redução do estresse oxidativo hepático (SEO et al., 2016).

Os efeitos benéficos associados à farinha de semente de uva podem decorrer tanto da ação direta dos polifenóis quanto de efeitos indiretos mediados pela modulação da composição e atividade da microbiota intestinal, por meio da presença concomitante de fibras alimentares e compostos fenólicos, bem como de suas possíveis interações sinérgicas (CHAU; HUANG, 2005, DAS et al., 2023). As fibras insolúveis, presentes em alta proporção neste subproduto, exercem papel relevante na manutenção da integridade da barreira intestinal (CARO et al., 2019; MOROWITZ et al., 2017), podendo influenciar a composição e o crescimento da microbiota intestinal (COX et al., 2013); (ZHANG et al., 2023). Esse efeito pode ser mediado por alterações no fluxo luminal, na motilidade intestinal e nos gradientes de concentração ao longo do cólon (ARNOLDINI; CREMER; HWA, 2018; CREMER; ARNOLDINI; HWA, 2017; KASHYAP et al., 2013). Por sua vez, os polifenóis, além de apresentarem propriedades bactericidas e bacteriostáticas que inibem o

crescimento de determinadas espécies bacterianas (MAKAREWICZ et al., 2021) também podem atuar como substratos metabólicos para microrganismos específicos, promovendo o crescimento seletivo de cepas benéficas, como observado com as proantocianidinas (REDONDO-CASTILLEJO et al., 2023).

Mantovani et al., 2004 suplementaram pacientes com caquexia associada a diferentes tipos de câncer e também verificou diminuição da inflamação (TNF- α e IL-6). Ratos machos F344, modelo AOM-DSS foram suplementados com antocianina e foi verificado que houve aumento na abundância relativa de Clostridiaceae, enquanto diminuiu a abundância relativa de Desulfovibrionaceae, Enterobacteriaceae (família) e *Bilophila wadsworthia* (gênero) comparada com controle doente (FERNÁNDEZ et al., 2018). Chen et al., 2018 suplementou Camundongos C57BL/6J, modelo AOM-DSS com extrato de antocianina de framboesa preta e verificou diminuição de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Desulfovibrio* sp., *Eubacterium rectale*, *Enterococcus* spp e *Lactobacillus*, comparados com o controle doente.

Dentro desse cenário, a farinha de semente de uva surge como uma estratégia terapêutica promissora no combate à caquexia associada ao câncer, contribuindo para a melhora da saúde intestinal, que é reconhecida como um dos pilares fundamentais dessa síndrome (BINDELS et al., 2018). A farinha contribui para a manutenção da integridade da barreira intestinal, além de promover melhorias na composição e na atividade da microbiota intestinal. Na caquexia, a inflamação sistêmica pode elevar a permeabilidade intestinal, reduzir a diversidade microbiana e favorecer a proliferação de espécies com perfil pró-inflamatório. (GENTON et al., 2019). Esse quadro pode favorecer a translocação bacteriana, que ativa os receptores Toll-Like 4 (TLR-4) por meio de PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), tais como lipopolissacarídeos, flagelinas e ácidos nucleicos bacterianos, desencadeando a produção de citocinas inflamatórias e perpetuando o processo inflamatório (BINDELS et al., 2018; ZIEMONS et al., 2021).

4- MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do ensaio

Trata-se de um ensaio clínico de fase 2, randomizado, triplo-cego (participante, pesquisador e equipe clínica), controlado por placebo e conduzido em dois centros distintos projetado para avaliar os efeitos da suplementação de farinha de semente de uva por 28 dias de vinte pacientes com caquexia associada ao câncer colorretal que não passaram por nenhum tratamento oncológico prévio. Os pacientes foram randomizados 1:1 por meio de um método de minimização, usando centro, sexo e grau de caquexia como fatores de estratificação.

O estudo foi registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-5p6nv8b e recebeu aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo (CAAE: 39368320.5.0000.5505), do Hospital Guilherme Álvaro (CAAE: 39368320.5.3001.5448) e da Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos (CAAE: 39368320.5.3001.0139). O protocolo do estudo foi previamente publicado (MALTA; GONÇALVES, 2023).

Foram avaliados 59 indivíduos quanto à elegibilidade para participação no estudo, dos quais cerca de 30% (n = 17) foram excluídos, principalmente por não atenderem aos critérios diagnósticos para caquexia. Após a aleatorização, realizada por meio do método de minimização, 42 voluntários foram incluídos, porém somente 20 pacientes realizaram a coleta de fezes antes e após a intervenção. A adesão foi considerada baixa, principalmente devido às dificuldades relatadas para a realização da coleta em domicílio e para o transporte adequado do material até o hospital.

O estudo ocorreu em dois centros de referência terciários localizados em Santos, SP- Hospital Guilherme Álvaro e Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos. Ambos pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os pacientes que receberam da equipe médica a indicação de cirurgia para ressecção do tumor sem necessidade de terapia neoadjuvante foram encaminhados para a equipe de pesquisa (nutricionistas formados e devidamente matriculados no programa de mestrado ou doutorado). O recrutamento ocorreu no mesmo centro de origem, após a visita clínica de confirmação de cirurgia.

Após uma breve anamnese, os pesquisadores avaliaram se os pacientes encaminhados atendiam aos critérios de inclusão (item 4.3). Quando elegíveis, foram informados sobre os objetivos e procedimentos do projeto, devendo assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - apêndice 1 para firmar o consentimento de sua entrada na pesquisa. A triagem, inscrição, alocação e avaliação inicial dos pacientes ocorreu nos ambulatórios de cirurgia colorretal dos hospitais. Quando incluídos no estudo, os participantes foram alocados no grupo controle ou no grupo intervenção conforme procedimento da seção 4.2.

A primeira visita consistiu em uma série de procedimentos sistematizados que avaliaram a composição corporal (seção 4.7) e a ingestão alimentar (seção 4.8). Para análise da inflamação, foi feita coleta de sangue (seção 4.10). Os participantes também receberam dois coletores de fezes e foram instruídos a fazerem a coleta adequada do material em domicílio (seção 4.12). Por fim, 28 embalagens da suplementação de mesmo peso e conteúdo foram entregues junto com a instrução de como consumi-las.

A segunda visita, após os 28 dias de suplementação, ocorreu na enfermaria cirúrgica. Os pacientes retornaram ao hospital com as amostras de fezes, e os procedimentos padronizados foram realizados novamente (avaliação da composição corporal, avaliação da ingestão alimentar e coleta de sangue).

A fim de diminuir a taxa de evasão, os participantes foram acompanhados semanalmente por ligação telefônica e/ou mensagens de texto via aplicativo.

4.2 Alocação e randomização

Participantes que atenderam aos critérios de elegibilidade (seção 4.3) e assinaram o TCLE foram atribuídos (1:1) ao grupo intervenção ou grupo controle usando o método de minimização, que reduz a probabilidade de desequilíbrios em covariáveis importantes na linha de base. A randomização foi realizada com o Pacote R Minirand. A fase inicial de alocação foi totalmente aleatória, enquanto as fases subsequentes buscaram minimizar o desequilíbrio entre os grupos, incorporando um componente aleatório de 20% para evitar um padrão determinístico. Quando houve empate nos níveis de desequilíbrio, a randomização foi realizada de forma completamente aleatória. As covariáveis consideradas no

algoritmo de minimização incluíram centro (com dois níveis), sexo (dois níveis) e grau de caquexia (dois níveis).

Com o objetivo de garantir a ocultação da alocação e o mascaramento, foi gerada uma lista não ordenada contendo 82 códigos alfanuméricos aleatórios, compostos por duas letras e três números. Um estudante de uma instituição independente, que não participou do estudo, dividiu aleatoriamente essa lista em duas listas de mesmo tamanho, ambas protegidas por senha, utilizando o software R. Uma lista continha os códigos correspondentes aos suplementos do controle e a outra lista era correspondente ao suplemento do grupo intervenção.

No momento de atribuição, o programa de minimização retornará, de acordo com a atribuição determinada por software, um código selecionado aleatoriamente de uma dessas duas listas em vez do braço atribuído (intervenção ou controle) como resposta. O código desenhado foi removido automaticamente da lista antes que as atribuições subsequentes sejam feitas.

Esses códigos foram responsáveis por identificar os participantes ao longo do estudo. Nenhuma sequência de alocação anterior será gerada como a tarefa será realizada em tempo real através do programa de minimização. Os códigos não identificáveis foram carimbados nos frascos de suplementos com antecedência, a fim de preservar a ocultação de alocação. Para isso, as cápsulas que continham os suplementos foram idênticas em tamanho e cor. As garrafas que continham os suplementos eram opacas e seladas. A equipe de pesquisa encarregada pela alocação dos participantes não teve acesso à matriz de covariáveis utilizada no algoritmo de minimização.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão são:

- exame histológico positivo para adenocarcinoma colorretal;
- indicação de cirurgia curativa de ressecção de tumor maligno colorretal primário;

- classificação do tumor segundo critérios da União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) (O'SULLIVAN et al., 2017)
- idade entre 40 e 90 anos;
- diagnóstico de caquexia ou pré-caquexia (Consenso de (FEARON et al., 2011).) e assinatura do TCLE.

Já os critérios de exclusão são:

- diagnóstico de metástases proveniente do CCR;
- tratamento de radio/quimioterapia durante o recrutamento ou nos 3 meses anteriores ao início do estudo;
- IMC ≥ 40 kg/m²;
- histórico de disfunção hepática classificada como grau B ou C na escala Child-Pugh-Turcotte (Child e Turcotte, 1964);
- histórico de doença renal crônica, conforme os critérios definidos pela KDIGO (KDIGO 2012)
- HIV positivo com complicações relacionadas à AIDS;
- hipersensibilidade ao suplemento experimental,
- suplementação contínua de polifenóis ou de prebióticos e/ou probióticos nos últimos 3 meses,
- doenças inflamatórias intestinais (DII) ou processos inflamatórios crônicos não relacionados à caquexia, como doenças autoimunes;
- gravidez ou amamentação.

4.4 Intervenção

Os participantes designados para o grupo de intervenção foram suplementados com 8 g de farinha de semente de uva (Econatura, Rio Grande do Sul, Brasil). Os pacientes designados para o grupo controle foram suplementados com 8 gramas de amido de milho torrado. Para ambos os grupos foram ofertadas 12

cápsulas de gelatina de peso similar entre elas contendo farinha de semente de uva ou amido.

A dose prescrita consistia em quatro cápsulas, administradas três vezes ao dia — pela manhã, à tarde e à noite. Caso o participante esquecesse de tomar as cápsulas em determinado período, a orientação era ingeri-las juntamente com as do período subsequente. As cápsulas foram acondicionadas em sacos metalizados contendo, ao todo, 336 unidades, organizadas em 28 sachês plásticos com fecho hermético, cada um contendo 12 cápsulas, correspondentes à dose diária recomendada.

A dose diária de 8 g foi definida por fornecer cerca de 136 mg de polifenóis totais (MARTINS et al., 2023), valor comparável ao utilizado em ensaios clínicos que evidenciaram alterações em biomarcadores e efeitos benéficos à saúde, como redução da pressão arterial, da insulina em jejum e sensibilidade à insulina (PARK et al., 2016) e redução do colesterol total, do colesterol LDL (RAZAVI et al., 2013).

Além disso, assegurou-se como dose segura, visto que a suplementação de 2500 mg de extrato de semente de uva rico em proantocianidinas concentrado contendo 2 gramas de polifenol não promoveu efeitos adversos em humanos saudáveis (SANO, 2017). O amido de milho, extraído do endosperma do grão, foi escolhido como substância controle por apresentar, diferentemente da farinha de semente de uva, um teor extremamente baixo de fibras alimentares e de compostos fitoquímicos, como os polifenóis (BACH KNUDSEN et al., 2017).

As cápsulas de ambos os braços possuem a mesma apresentação física (cor, forma e peso) e foram entregues aos participantes em recipientes igualmente indistinguíveis, opacos, lacrados e com códigos alfanuméricos. Os voluntários receberam orientações sobre os horários e forma de consumo do suplemento. Apenas a fim de aumentar a adesão, os participantes foram orientados a tomar as cápsulas com as principais refeições (café da manhã, almoço e jantar). Também foi orientado aos pacientes para que não alterassem os hábitos alimentares e a rotina de suas atividades diárias durante o experimento. Além disso, lembretes semanais de consumo foram enviados por telefone ou aplicativo de mensagens.

A contagem de comprimidos foi feita semanalmente pelos participantes e relatada para cálculo da taxa de adesão (número de cápsulas consumidas dividido pela quantidade esperada para o período). A adesão foi verificada pela contagem das cápsulas não consumidas devolvidas ao final dos 28 dias, nos quais os participantes devolveram os recipientes onde os suplementos foram dispensados.

A interrupção da suplementação está prevista para as seguintes situações: adesão significativamente baixa — definida como duas semanas consecutivas com consumo inferior a 25% da dose esperada; solicitação de retirada por parte do participante; ou ocorrência de eventos adversos graves com possível relação com a intervenção.

4.5 Composição do suplemento

A farinha de semente de uva utilizada neste estudo foi fornecida pela empresa Econatura, situada no estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Sua produção tem origem no bagaço gerado durante a fabricação de suco e vinagre de uvas orgânicas da variedade bordô. Esse bagaço residual não passa por fermentação nem por extração alcoólica. Inicialmente, ele é peneirado para separar as sementes das demais partes, seguido por um processo de desidratação com circulação de ar quente. Posteriormente, a farinha passa por desengorduramento a frio antes de ser moída e embalada. A composição nutricional do produto está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Composição nutricional da farinha de semente de uva

Componente	Quantidade (g/100g)
Carboidratos	28
Proteínas	8.5
Lipídeos	1.5
Fibra Alimentar	46
Umidade	6
Conteúdo Polifenólico Total	1.7

As informações de composição nutricional foram detalhadas pela empresa Econatura, doadora da farinha de semente de uva.

Tabela 2: Principais compostos fenólicos encontrados na farinha de semente de uva

Classe	Composto	Concentração (µg/g)
Taninos hidrolisáveis	Ácido gálico	3199
Taninos hidrolisáveis	Metil galato	2999
Ácidos hidroxibenzoicos	Ácido hidroxibenzoico	1227
Ácidos hidroxibenzoicos	Ácido protocatecuico	1925
Ácidos hidroxibenzoicos	Ácido siríngico	2701

Fonte: (MARTINS et al., 2023)

A fração de hemicelulose da farinha de semente de uva contém compostos fenólicos, sendo as proantocianidinas e os flavan-3-óis (unidades monoméricas) os principais representantes. Entre esses, destacam-se a catequina, a epicatequina e seus derivados 3-O-galatos. Em concentrações menores, também foram identificados ácidos fenólicos, como os ácidos gálico, cafeico e ferúlico, além da quercetina, até o momento o único flavonol descrito (LUTTERODT et al., 2011). Estudos mais recentes detectaram a presença de ácido elágico nas sementes de uva (PASINI et al., 2019), um polifenol que pode ser metabolizado por bactérias intestinais na produção de urolitina — composto atualmente investigado por seu potencial efeito protetor contra a perda de massa muscular (RODRIGUEZ et al., 2017).

4.6 Diagnóstico da caquexia

O critério de inclusão relacionado ao diagnóstico de pré-caquexia e caquexia baseou-se nas definições estabelecidas pelo Consenso Internacional de 2011 (FEARON et al., 2011). De acordo com esse documento, a caquexia foi caracterizada por perda de peso relativa superior a 5% nos últimos seis meses; ou perda de peso superior a 2% no mesmo período, associada a uma das seguintes condições: índice de massa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m²; ou baixa muscularidade (massa musculoesquelética apendicular < 20 kg para homens e < 15 kg para mulheres). Já a pré-caquexia foi definida como perda de peso relativa igual ou inferior a 5% nos últimos seis meses, acompanhada de anorexia. Como o Consenso de 2011 não especifica um instrumento ou ponto de corte para avaliação da anorexia, foi adotado como critério uma pontuação inferior a 70 pontos na Escala Visual Analógica de apetite, conforme descrito no item 4.13.2.5.2 do protocolo.

4.7 Avaliação física

4.7.1 Medidas Antropométricas

Antes da realização das medições, os participantes foram orientados a retirar todos os acessórios, calçados e vestimentas externas da parte superior do corpo. A massa corporal foi avaliada utilizando uma balança portátil calibrada, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 g. A altura foi medida com um estadiômetro acoplado ao equipamento, apresentando precisão de 0,01 metros (modelo MIC-200 PPA, Micheletti, São Paulo, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. As circunferências corporais (meio do braço, quadril, abdominal e panturrilha máxima) foram medidas usando uma fita métrica inelástica com precisão de 0,1 centímetros, seguindo protocolos pré estabelecidos. A prega cutânea do tríceps (83) foi avaliada em triplicata usando um paquímetro Lange® (Beta Technology, Santa Cruz, Califórnia, EUA).

4.7.2 Composição corporal

A composição corporal foi avaliada por meio de exame de bioimpedância utilizando o equipamento Biodynamics BIA 450 Bioimpedance Analyzer (Biodynamics Corporation, Shoreline, WA), modelo tetrapolar de corpo inteiro e frequência única (50 kHz). As estimativas de massa gorda e massa livre de gordura foram calculadas com base na equação de Schols (STEINER et al., 2002), que demonstrou maior sensibilidade para avaliar a composição corporal em pacientes com câncer colorretal (RÆDER et al., 2018)

O protocolo para o exame de bioimpedância incluía a remoção de acessórios metálicos, como relógios, pulseiras e correntes, além de um período de repouso de cinco minutos antes do início do procedimento. O exame foi realizado com o participante em decúbito dorsal sobre uma maca hospitalar não condutora, mantendo os braços e pernas estendidos e abduzidos entre 30° e 45°. Dois pares de eletrodos adesivos foram posicionados na face dorsal do punho e tornozelo direitos. Cada teste foi realizado em triplicata, com duração aproximada de 60 segundos por medição (BRANTLOV et al., 2017); (KYLE et al., 2004). As médias aritméticas dos

valores de resistência e reatância obtidos foram utilizadas nas equações correspondentes.

4.7.3 Força muscular

A avaliação da força muscular foi realizada utilizando o teste de preensão palmar, por meio do dinamômetro hidráulico Jamar® (EVANS et al., 2008; TRUTSCHNIGG et al., 2008), seguindo o protocolo de execução da American Society of Hand Therapists atualizado em 2015 (VALDES, MACDERMID, SOLOMON, 2015). Os testes foram realizados com os sujeitos sentados, ombros aduzidos, cotovelo a 90°, antebraço em posição neutra e utilizando a mão não dominante. O valor final expresso em kilogramas foi a média das três medidas, com intervalo de 15 segundos entre cada uma delas.

4.8 Ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar dos participantes foi conduzida por pesquisadores treinados usando o método recordatório alimentar de 24 horas (Apêndice 2) FivePass Automated Multiple-Pass (AMPM) do USDA (Departamento de Agricultura dos Estados Unidos) (STEINFELDT; ANAND; MURAYI, 2013). Este recordatório avalia a ingestão alimentar do dia anterior e pode ser feito pessoalmente ou por telefone. Cinco passos foram aplicados durante a aplicação do recordatório: (a) levantamento rápido dos alimentos e bebidas ingeridos ao longo do dia anterior; (b) questionamentos específicos sobre os alimentos frequentemente esquecidos; (c) registro detalhado do horário, local e contexto em que cada alimento foi consumido; (d) descrição minuciosa dos alimentos citados e suas quantidades, com revisão dos horários e contextos de consumo; (e) verificação final das informações fornecidas, com sondagem para identificar alimentos que possam ter sido consumidos, mas não mencionados. Os registros dietéticos foram vinculados ao aplicativo Nutrabem®, desenvolvido pelo Laboratório de Dietética Experimental da Unifesp, que incorpora as tabelas de composição alimentar do USDA e TACO. Além do cálculo do teor de polifenóis, fizeram parte do cálculo para posterior avaliação da ingestão alimentar a quantidade diária da ingestão de: energia (kcal/d), proteína (g/d), gordura (g/d), carboidratos (g/d), visto que esses nutrientes também induzem mudanças no microbioma com efeitos secundários sobre os marcadores imunológicos e metabólicos do hospedeiro.

A avaliação da ingestão alimentar foi em dois momentos a cada visita. Na primeira visita, foi realizado um recordatório 24 horas (R24h) no dia da triagem e um R24h no dia da coleta de fezes. Na visita dois, após a suplementação de 28 dias, foi coletado um recordatório de meio de semana ou final de semana, juntamente com um recordatório realizado no dia da coleta de fezes.

4.9 Escala de bristol

Para a avaliação do tipo e da consistência das fezes, foi disponibilizada uma questão nominal baseada na Escala de Bristol (ANEXO 1), ferramenta amplamente utilizada em pesquisas clínicas e na prática médica para caracterizar o hábito intestinal. A escala apresenta sete categorias distintas, classificando as fezes desde consistências mais endurecidas (indicativas de constipação) até fezes líquidas (associadas à diarreia).

No questionário aplicado, o paciente deveria selecionar a opção que melhor representasse o tipo de fezes que ocorreu com maior frequência nos últimos sete dias, considerando principalmente o formato das evacuações. O período de uma semana foi escolhido para minimizar o impacto de variações ocasionais, garantindo uma avaliação mais representativa do padrão intestinal habitual do indivíduo.

A Escala de Bristol é uma ferramenta validada e de fácil aplicação, sendo amplamente recomendada para estudos que investigam o trânsito intestinal e a resposta a intervenções dietéticas. Sua utilização permite uma categorização subjetiva, mas padronizada, favorecendo a comparabilidade dos resultados entre diferentes estudos e populações. Além disso, sua simplicidade e abordagem visual facilitam a compreensão por parte dos participantes, reduzindo o risco de viés na autopercepção e no relato das características das fezes.

4.10 Coleta e processamento de sangue

A coleta de sangue foi realizada pela equipe local do hospital, devidamente capacitada, composta por enfermeiros ou técnicos de enfermagem. A amostragem sanguínea dos pacientes foi feita utilizando dois tubos distintos: um com anticoagulante (tubo BD Vacutainer® EDTA) destinado à separação do plasma, e um tubo seco (Gel BD SST® II Advance®) para obtenção do soro. Cada tubo recebeu

uma etiqueta contendo o identificador do participante, o número da visita clínica, além da data e horário da coleta.

As amostras coletadas em tubos de EDTA foram armazenadas a 4°C até o momento da centrifugação em uma caixa térmica contendo gelo e a centrifugação foi iniciada dentro do período de até 4 horas após a coleta. Os tubos coletados contendo SST foram deixados à temperatura ambiente por 30 a 60 minutos para a coagulação. Depois, foram mantidos a 4°C, em uma caixa térmica com gelo, até a centrifugação, que ocorreu em até 4 horas após a coleta.

O sangue coletado passou por centrifugação a 3000 rotações por minuto durante 15 minutos, em temperatura de 4 °C. Em seguida, as alíquotas de soro e plasma foram armazenadas a -80 °C para análises futuras. Todos os criotubos foram identificados com etiqueta escrita em caneta permanente, contendo as seguintes informações: nome do Projeto: FU, ID do participante (ex. 01, 02, 03 ... 80), Identificação do Espécime: Plasma (P), Soro (S), ou Sangue Total (ST), Visita Clínica (V1 - V2)

4.11 Processamento das citocinas inflamatórias

O ensaio de imunquímica multiplex foi utilizado para medir as citocinas IFN α 2, IL1 α , IL1 β , IL2, IL6, IL8, IL10, TNF α , TNF β , VEGF, MCP1, Fractalkine, IL1RA e IFN γ em amostras biológicas. As análises foram conduzidas utilizando os kits comerciais HCYTA-60K-14 e HMYOMAG-56K-15, ambos produzidos pela Merck-Millipore (St. Charles, Missouri, EUA). Os procedimentos experimentais foram realizados conforme as orientações do fabricante, garantindo precisão na mensuração.

4.12 Coleta de amostra fecal

A coleta da amostra fecal foi autorizada pelos voluntários por meio da assinatura do TCLE no momento da admissão no estudo, e foram entregues duas unidades do kit coletor universal de fezes e urina (ColOff®, São Paulo, Brasil), que permite que a coleta seja realizada com a pessoa sentada no vaso sanitário em posição fisiológica. Os indivíduos foram instruídos a realizarem a coleta de fezes da primeira evacuação do dia em casa. O kit estéril ColOff® inclui um revestimento para assento sanitário, um coletor universal com capacidade de 70 ml, uma espátula e

uma pipeta Pasteur, além de uma caixa de isopor equipada com gelo flexível para o armazenamento e transporte das amostras, contendo uma etiqueta para identificação do paciente. Foi fornecido ainda sachê de álcool em gel 70% para higienização da mão antes e após a coleta. Os recipientes contendo as amostras eram armazenados em caixas de isopor com gelos flexíveis e conservados em refrigerador doméstico a $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ por um período de até quatro semanas (Wu et al., 2019). Os gelos flexíveis funcionam como agentes de refrigeração, garantindo a manutenção da temperatura durante o transporte das amostras até o Laboratório de Nutrição e Fisiologia Endócrina (LaNFE), onde as fezes eram divididas em alíquotas. Essas alíquotas foram então armazenadas em tubos criogênicos de 2 ml e conservadas em ultracongeladores a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por até seis meses (SU et al., 2022).

4.13 Sequenciamento da amostra fecal

O relatório da qualidade do sequenciamento foi gerado pelo programa FastQC v0.11.9. O processamento das reads brutas foi realizado utilizando o software Trimmomatic v0.39. As configurações foram ajustadas para importação de dados pair-end, remoção das 20 primeiras bases, remoção de reads com qualidade média inferior a Q30 (Phred Score, 1% de chance de erro) e comprimento mínimo de 100 pares de base. O processo de merge foi aplicado utilizando o programa FLASH v1.2.11. Os dados processados foram importados pelo programa programa QIIME 2 v2024.2.0. Foi aplicado o algoritmo DADA2 para a etapa de denoise-single. A classificação taxonômica dos dados foi realizado utilizando a base de dados SILVA (Silva-138- 99-515-806-nb-classifier) aplicando o procedimento classify-sklearn. A árvore filogenética foi construída com o método align-to-tree-mafft-fasttree. A diversidade alfa foi avaliada utilizando estimativas dos índices: Chao1, Simpson, Faith's PD, Evenness, Shannon e o número de features observadas. Para a diversidade beta, foi utilizado as métricas: Bray-Curtis, Jaccard e as distâncias ponderadas e não ponderadas do Unifrac. As análises de rarefação e estimativas de parâmetros alfa foram realizadas com profundidade máxima de 40000. Os resultados foram processados utilizando a IDE Rstudio (versão Ocean Storm) para linguagem R (versão 4.4.1).

4.14 Testes estatísticos

Para os testes estatísticos foi usado o programa Jamovi versão 2.3. Para analisar as associações entre as variáveis categóricas entre os grupos intervenção e controle, foi utilizado o Teste Exato de Fisher, uma metodologia estatística amplamente empregada para avaliar a independência de variáveis em tabelas de contingência. O Teste Exato de Fisher é particularmente indicado quando há amostras pequenas ou quando as frequências esperadas nas células das tabelas de contingência são inferiores a 5. No contexto deste estudo, foram analisadas as variáveis sexo, cor, renda, índice de massa corporal (IMC) usual, consumo de cigarro, frequência de consumo de bebida alcoólica, quantidade de bebida ao dia, localização do tumor, classificação do IMC e presença de sarcopenia, comparando-as entre os grupos intervenção e controle.

A aplicação do Teste Exato de Fisher foi realizada por meio da construção de tabelas de contingência para cada variável categórica, com as frequências observadas em cada categoria dos grupos. O teste então avaliou a hipótese nula de que as variáveis são independentes entre os grupos intervenção e controle. Para isso, o valor p foi calculado, e a comparação com o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) permitiu determinar se existia uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis nos dois grupos. Caso o valor p fosse menor que 0,05, rejeitava-se a hipótese nula, indicando que as variáveis apresentavam uma associação significativa entre os grupos. Caso contrário, a hipótese nula não era rejeitada, sugerindo a ausência de uma relação significativa. Esse procedimento garantiu uma análise precisa e confiável das associações, levando em consideração as limitações das amostras e das distribuições de frequências.

Também foram avaliadas variáveis relacionadas ao estado nutricional e à composição corporal dos participantes, incluindo peso usual, índice de massa corporal (IMC) usual, peso, altura, IMC, prensão manual, circunferências do braço, do abdômen e do quadril, razão cintura-quadril (RCQ), índice de capacidade física (ICQ), circunferência da panturrilha, densidade corporal total (DCT), resistência e reatância. Para avaliar a normalidade das distribuições das variáveis, foi aplicado o Teste de Shapiro-Wilk, uma metodologia amplamente utilizada para verificar se os dados seguem uma distribuição normal, especialmente em amostras pequenas. A

análise dessa normalidade foi fundamental para a escolha adequada dos testes estatísticos subsequentes.

Com base nos resultados do Teste de Shapiro-Wilk, as variáveis que apresentaram distribuição normal, como peso, altura, IMC, prensão manual, circunferências e DCT, foram analisadas por meio do Teste t de Student para amostras independentes. Esse teste é apropriado para comparar as médias entre os dois grupos, desde que a distribuição dos dados seja normal. Por outro lado, para as variáveis RCQ, resistência e reatância, que não seguiram uma distribuição normal, foi utilizado o Teste U de Mann-Whitney, uma alternativa não paramétrica que compara as medianas entre dois grupos independentes. A combinação desses métodos estatísticos, alinhada às características dos dados, garantiu uma análise robusta e confiável, permitindo tirar conclusões precisas sobre as diferenças entre os grupos.

Para avaliar as mudanças nos dados entre o início e o final da pesquisa, utilizamos o conceito de delta, que reflete a diferença entre os valores iniciais e finais das variáveis analisadas. O delta foi calculado subtraindo os valores finais dos valores iniciais, permitindo observar as variações ao longo do período de estudo e identificar os efeitos da intervenção em comparação com o controle. As variáveis analisadas incluíram pressão arterial, circunferência de diferentes partes do corpo, peso, índice de massa corporal (IMC) e outras medidas relacionadas à composição corporal, além da ingestão alimentar.

O teste U de Mann-Whitney foi o método estatístico escolhido para comparar os deltas entre os grupos de intervenção e controle. Esse teste não paramétrico foi aplicado devido à natureza das variáveis, que não seguem necessariamente uma distribuição normal. O teste de Mann-Whitney permitiu avaliar se as diferenças observadas entre os grupos, ao longo do tempo, eram estatisticamente significativas. Com isso, foi possível determinar se a intervenção teve um impacto relevante em comparação com o controle, levando em consideração as variações em cada variável medida no início e no final da pesquisa.

O teste de regressão binomial foi utilizado para avaliar o questionário de sintomas gastrointestinais devido à natureza categórica das respostas, que indicam

a frequência e intensidade dos sintomas relatados pelos participantes. As categorias variam de "Nenhum desconforto / Nenhuma vez" até "Desconforto muito forte / Muitíssimas vezes", com uma escala progressiva de intensidade e frequência. A regressão binomial foi escolhida porque permite analisar a relação entre a variável dependente (a presença e intensidade do desconforto gastrointestinal) e as variáveis independentes (como fatores demográficos ou hábitos de saúde), modelando a probabilidade de ocorrência de determinados níveis de desconforto. Este tipo de análise é eficaz para identificar fatores associados a diferentes níveis de desconforto, permitindo avaliar os fatores de risco ou a influência de determinadas condições sobre a experiência dos sintomas.

5- RESULTADOS

5.1 Dados demográficos

Para a dada pesquisa, os 20 participantes foram randomizados para o grupo farinha de semente de uva (n=9) ou controle (n=11) e foram caracterizados sendo eles 10 mulheres e 10 homens, majoritariamente acima de 65 anos, predominantemente classificados como sobrepeso e eutrófico, respectivamente, em relação ao estado nutricional.

A tabela 2, estratificada por intervenção, indica que as variáveis sexo, cor, renda familiar, classificação do IMC usual e atual, consumo de cigarro, localização do tumor e classificação da sarcopenia apresentaram valores de ($p > 0,05$), indicando que não há diferenças ou relações estatisticamente significativas entre essas variáveis nos grupos analisados.

Por outro lado, o consumo de bebida alcoólica apresentou um valor de ($p = 0,048$), o que se revelou estatisticamente significativo, sendo o grupo controle o maior consumidor de bebida alcoólica em relação à frequência. No entanto, a quantidade de álcool consumida diariamente não demonstrou uma relação estatisticamente significativa, uma vez que o valor de p foi superior ao limite de 0,05 ($p > 0,05$).

Tabela 3: Dados demográficos dos pacientes do grupo intervenção e controle pré intervenção.

Dados (frequência absoluta, frequência relativa)	Intervenção	Controle	p
--	-------------	----------	---

Sexo				
Homem	5 (25%)	5 (25%)	10 (50%)	1.000
Mulher	4 (20%)	6 (30%)	10 (50%)	
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	
Cor				
Branco	7 (35%)	7 (35%)	14 (70%)	1.000
Pardo	2 (10%)	3 (15%)	5 (25%)	
Preto	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	
Renda Total Familiar				
Não declarou	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0,449
R\$1.300,00 a R\$2.600,00	3 (15.0%)	4 (20.0%)	7 (35.0%)	
R\$2.600,00 a R\$6.510,00	4 (20.0%)	6 (30.0%)	10 (50.0%)	
R\$6.510 a R\$13.020,00	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	
Total	9 (45.0%)	11 (55.0%)	20 (100.0%)	
Classificação IMC Usual				
Obesidade grau 1	1 (5%)	3 (15%)	4 (20%)	0,316
Obesidade grau 2	3 (15.0%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	
Peso normal	1 (5.0%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)	
Sobrepeso	4 (20.0%)	6 (30.0%)	10 (50.0%)	
Total	9 (45.0%)	11 (55.0%)	20 (100.0%)	
Classificação IMC				
Abaixo do peso	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0,527
Obesidade grau 1	2 (10.0%)	1 (5.0%)	3 (15.0%)	
Peso normal	2 (10.0%)	5 (25.0%)	7 (35.0%)	
Sobrepeso	4 (20.0%)	5 (25.0%)	9 (45.0%)	
Total	9 (45.0%)	11 (55.0%)	20 (100.0%)	
Consumo de Cigarro				
Ex-fumante	5 (25%)	4 (20%)	9 (45%)	0,811
Fumante (>10 un/d)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	
Não fumante	4 (20%)	6 (30%)	10 (50%)	
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	
Consumo Bebida Alcoólica				
Diariamente ou quase	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0,048
Menos que mensalmente	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	
Mensalmente	1 (5.0%)	4 (20.0%)	5 (25.0%)	
Não consome	6 (30.0%)	3 (15.0%)	9 (45.0%)	
Semanalmente	0 (0.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)	
Total	9 (45.0%)	11 (55.0%)	20 (100.0%)	
Quantidade Bebida Alcoólica/Dia				
1 - 2 un	3 (25%)	5 (41.7%)	8 (66.7%)	1.000
3 - 4 un	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	

5 - 6 un	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	
7 - 9 un	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	
Total	4 (33.3%)	8 (66.7%)	12 (100.0%)	
Localização do Tumor				
cólon	6 (30.0%)	11 (55.0%)	17 (85.0%)	0,074
reto	3 (15.0%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	
Total	9 (45.0%)	11 (55.0%)	20 (100.0%)	

5.2 Dados antropométricos e de composição corporal

Os dados da Tabela 3 correspondem às medições realizadas no início do estudo, oferecendo uma análise detalhada das características antropométricas e da composição corporal dos participantes antes da implementação de qualquer intervenção. Essas informações incluem as médias e os desvios padrão de variáveis como peso habitual e peso no momento da avaliação, índice de massa corporal (IMC) habitual, altura, circunferências corporais (braço, abdômen, quadril e panturrilha), índice cintura-quadril, resistência, entre outros parâmetros pertinentes.

Dentre os valores de p obtidos, apenas o valor de ($p=0,038$) foi estatisticamente significativo, sendo este valor mais alto no grupo controle. Os demais valores de p foram superiores a 0,05 ($p > 0,05$), o que sugere que não houve diferenças estatisticamente significativas nas outras variáveis testadas.

Tabela 4: Variáveis antropométricas e de composição corporal dos pacientes do grupo intervenção e controle pré intervenção.

Dados (média, \pm DP)	Intervenção	Controle	p
Peso usual (kg)*	77.22 (139.712)	75.18 (12.9524)	0.739
IMC usual*	29.93 (6.0239)	27.97 (2.6379)	0.342
Peso (kg)*	69.64 (11.7961)	69.14 (138.277)	0.931
Altura (m)*	1.61 (0.0500)	1.64 (0.0996)	0.495
Índice de Massa Corporal*	26.93 (4.7013)	25.65 (2.8063)	0.461
Preensão Manual*	24.15 (6.3990)	28.36 (11.2036)	0.330
Circunferência Braço*	28.41 (4.1512)	30.12 (3.2963)	0.317
Circunferência Abdominal*	96.48 (11.6019)	80.23 (305.012)	0.149
Circunferência Quadril*	98.21 (9.1523)	95.60 (4.0458)	0.405
Índice Cintura Quadril*	61.10 (6.4706)	58.68 (4.7947)	0.349
Circunferência Panturrilha*	36.38 (2.5204)	34.39 (2.7632)	0.112
Dobra Cutânea Tricipital**	15.61 (6.8364)	15.95 (8.1347)	0.921
Relação Cintura Quadril**	0.983 (0.0797)	0.843 (0.323)	0.295

Resistência**	390.770 (160.2145)	489.255 (179.013)	0.038
Reactância**	85.215 (118.0664)	51.267 (18.294)	0.370

Os resultados são expressos em abundância relativa em média (Desvio Padrão); *Teste estatístico T-Student, **Teste estatístico U de Mann-Whitney

5.3 Caracterização dos marcadores inflamatórios

A Figura 1 avalia biomarcadores inflamatórios ou imunológicos, incluindo citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, Fractalkine, IFN γ , IL1 α , IL1 β , IL1RA, IL2, IL6, IL8, IL10, MCP1, TNF α , TNF β e VEGF. A diferença entre os tempos e a intervenção foi avaliada usando o delta e o teste U de Mann-Whitney. Uma diferença foi observada para o IFN γ entre os grupos. O grupo intervenção exibiu uma maior variação negativa no valor de Delta em comparação ao grupo controle. Para o IL8, o grupo controle registrou um aumento maior nos valores de Delta, enquanto o grupo intervenção permaneceu perto de zero. O grupo controle também exibiu um aumento do TNF β e IL1 β , enquanto o grupo intervenção manteve-se estável ou apresentou uma leve redução. Nenhuma alteração significativa foi observada para os demais biomarcadores.

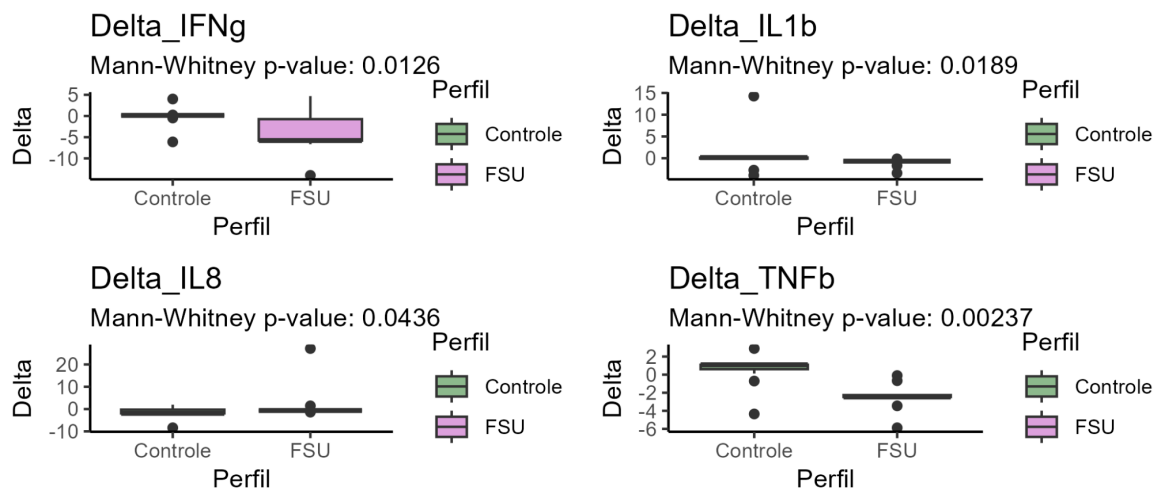


Figura 1. Comparação dos efeitos da farinha de semente de uva e do controle sobre os níveis de diferentes citocinas inflamatórias (Delta_IFN γ , Delta_IL1 β , Delta_IL8 e Delta_TNF β).

5.4 Comparação da microbiota intestinal entre indivíduos saudáveis e pacientes com caquexia associada ao câncer colorretal

Uma avaliação da microbiota intestinal foi conduzida, comparando os índices de diversidade alfa entre indivíduos saudáveis e em estado de eutrofia (n = 41) e indivíduos apresentando câncer e caquexia (n = 20). Os índices de Chao 1, Simpson

e Shannon foram levados em consideração para examinar as diferenças na riqueza e equitatividade da microbiota entre os grupos.

De maneira similar, o Índice Shannon mostrou-se significativamente mais elevado no grupo eutrofia em comparação com o grupo com caquexia ($p = 0,000887$), destacando uma maior diversidade microbiana e uma distribuição mais equilibrada das espécies nos indivíduos saudáveis. Esses resultados sugerem que o estado de caquexia em pacientes com câncer está correlacionado com uma diminuição na diversidade microbiana, tanto em termos de riqueza quanto de equitatividade, em relação aos indivíduos saudáveis.

Os resultados demonstraram que o grupo com caquexia apresentou um Índice Chao 1 significativamente menor em relação ao grupo saudável ($p = 0,0473$), indicando uma redução na riqueza estimada de espécies no grupo com caquexia.

No caso do Índice Simpson, observou-se uma diferença altamente significativa entre os grupos ($p = 7,08e-06$), com o grupo saudável exibindo valores mais altos, refletindo maior equitatividade das espécies neste grupo.

Esses achados sugerem que o estado de caquexia em pacientes com câncer está associado a uma redução na diversidade microbiana, tanto em termos de riqueza quanto de equitatividade, em comparação com indivíduos saudáveis.

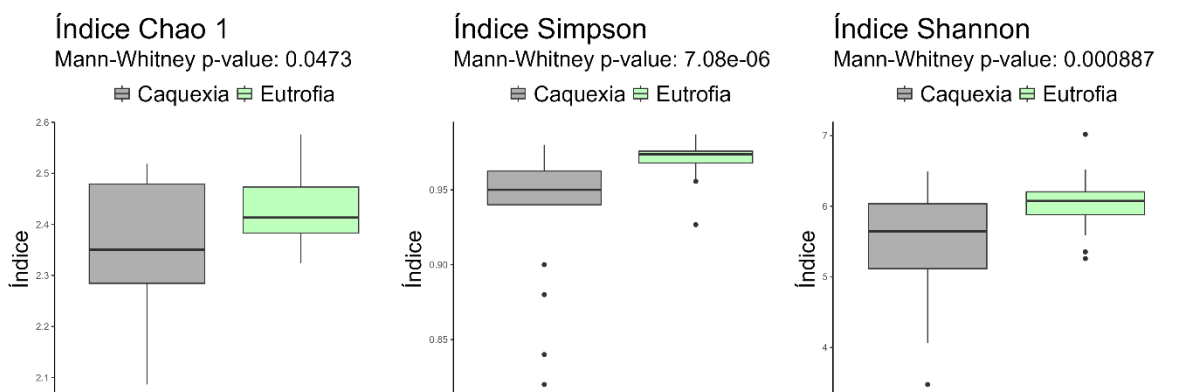


Figura 2. Comparação dos índices de alfa diversidade microbiana (Chao 1, Simpson e Shannon) entre os grupos de caquexia e eutrofia pré intervenção. Fonte: (COUTINHO et al., 2024)

A comparação da abundância relativa dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, bem como a relação *Firmicutes/Bacteroidota* entre indivíduos com caquexia e eutrofia, indicou diferenças importantes. O grupo eutrófico manifestou uma abundância relativa de *Firmicutes* superior à do grupo com caquexia (Mann-Whitney, $p = 0,00832$). Além disso, havia uma abundância relativa de *Bacteroidetes* maior no grupo eutrófico em relação ao grupo com caquexia (Mann-Whitney, $p = 0,00121$). A relação *Firmicutes/Bacteroidota* era consideravelmente maior no grupo com caquexia (Mann-Whitney, $p = 0,00567$), indicando um desequilíbrio na proporção desses filos associado à caquexia.

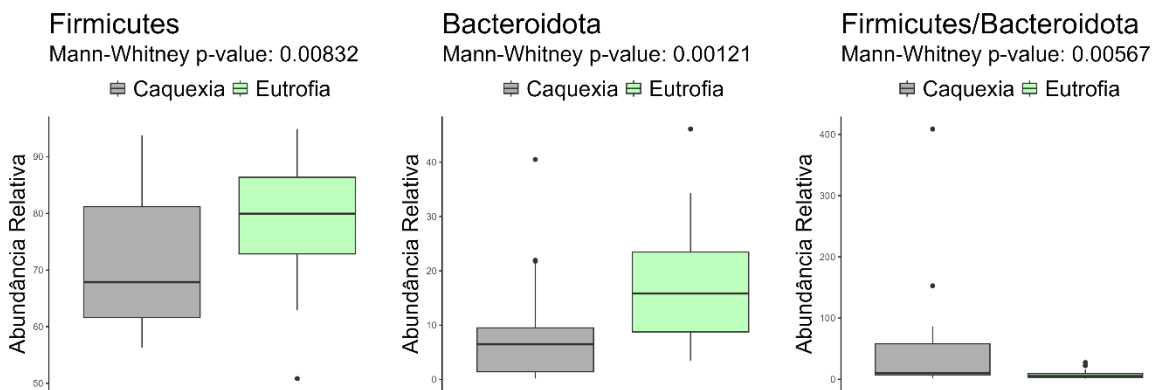


Figura 3. Análise da abundância relativa dos filos bacterianos Firmicutes e Bacteroidota, e da relação Firmicutes/Bacteroidota, comparando indivíduos com caquexia e eutrofia pré intervenção.

A avaliação das quantidades relativas das unidades taxonômicas operacionais mostrou diferenças notáveis entre os grupos saudáveis ($n = 41$) e os grupos de caquexia ($n = 20$) em várias variáveis, como indicado na tabela 6. Indivíduos saudáveis demonstraram uma abundância relativa maior de *Bacteroides* ($12,11 \pm 10,49$, $p = 0,00514$) em comparação com o grupo de caquexia ($6,98 \pm 10,81$). Observaram-se também diferenças no grupo *Eubacterium hallii*, que apresentou uma abundância maior no grupo saudável ($3,04 \pm 1,59$, $p = 0,02344$) em comparação com o grupo de caquexia ($2,19 \pm 2,60$).

No conjunto *Clostridium sensu stricto*, mesmo com valores semelhantes, os dois perfis demonstraram uma abundância relativa baixa, com diferenças que são estatisticamente significativas (Caquexia: $1,23 \pm 2,15$, Saúde: $1,13 \pm 1,06$, $p =$

0,04496). Foi identificada uma diferença em *Agathobacter*, onde o grupo saudável exibiu valores consideravelmente mais elevados ($6,98 \pm 5,41$) em contraste com o grupo caquexia ($1,71 \pm 1,94$, $p = 1,32e-5$). Também foram notadas diferenças significativas em *Ruminococcus torques*, que apresentou maior abundância no grupo saudável ($2,49 \pm 2,22$) comparado com o grupo caquexia, $p = 0,00759$).

No entanto, variáveis como *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Blautia* e *Faecalibacterium* não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No agrupamento "Outros", foi observada uma maior abundância no grupo caquexia ($27,01 \pm 6,64$) em comparação ao grupo saudável ($22,19 \pm 7,04$, $p = 0,04955$).

Tabela 5: Distribuição da abundância relativa das unidades taxonômicas operacionais entre indivíduos eutróficos e com caquexia pré intervenção.

Dados (média, \pm DP)	Caquexia	Eutrofia	p
<i>Bacteroides</i>	6,98 (10,81)	12,11 (10,49)	0,00514
<i>R_7_group</i>	2,01 (3,43)	1,06 (1,11)	0,75864
<i>f_Lachnospiraceae;__</i>	1,33 (0,86)	1,89 (1,52)	0,17542
<i>Eubacterium_hallii_group</i>	2,19 (2,60)	3,04 (1,59) a	0,02344
<i>Clostridium_sensu_stricto</i>	1,23 (2,15)b	1,13 (1,06) b	0,04496
<i>Bifidobacterium</i>	2,14 (3,45) a	1,68 (2,17)	0,95705
<i>Prevotella</i>	3,65 (8,57)	2,28 (4,78)	0,22411
<i>Agathobacter</i>	1,71 (1,94) b	6,98 (5,41) a	1,32E-05
<i>Blautia</i>	13,27 (10,01)	14,82 (6,66)	0,4974
<i>Subdoligranulum</i>	3,58 (2,45)	2,39 (2,25)	0,15528
<i>Faecalibacterium</i>	6,65 (8,10)	6,71 (3,18)	0,23599
<i>UCG_002</i>	3,54 (5,59) a	1,24 (1,56) b	0,15521
<i>Ruminococcus_torques</i>	1,27 (1,02) b	2,49 (2,22) a	0,00759
<i>Dorea</i>	1,76 (1,29)	1,92 (1,29)	0,53694
<i>CAG_352</i>	2,25 (2,21)	2,82 (2,25)	0,41969

<i>Roseburia</i>	0,90 (1,24	1,33 (1,44)	0,1423
Outros	27,01 (6,64)	22,19 (7,04) b	0,04955

Os resultados são expressos em abundância relativa em média (Desvio Padrão). Letras minúsculas diferentes indicam significância estatística ($p < 0,05$) entre os perfis, calculadas utilizando o teste de Mann Whitney. Número total de voluntários = 41 eutróficos e 20 caquexias.

5.5. Microbiota intestinal de pacientes com caquexia associada ao câncer suplementados com farinha de semente de uva ou controle

Com base na métrica ponderada de UniFrac, foi realizada a análise de permutação para avaliar os efeitos da intervenção, do tempo de intervenção, do sexo e do perfil de Bristol (Figura 4). Os resultados indicam que, nas análises ponderadas, não foram observadas mudanças estatisticamente significativas para a microbiota nos grupos de intervenção (farinha de semente de uva) x controle (amido de milho) ($p = 0,491$), no tempo de intervenção ($p = 0,483$) ou sexo ($p = 0,441$). Contudo, o perfil de Bristol apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,041$), com uma variação explicada de 23% pelo modelo, sugerindo uma influência do tipo de Bristol sobre a composição da microbiota.

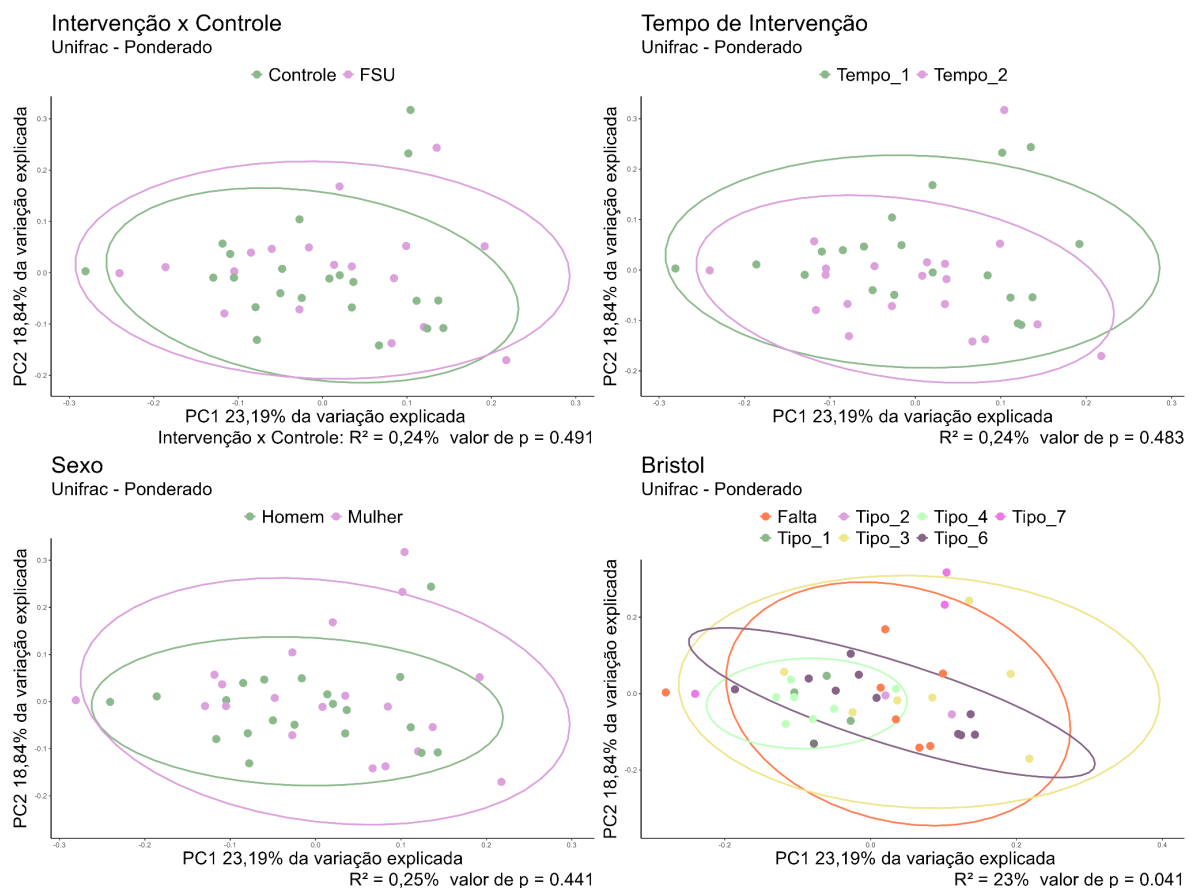


Figura 4. Efeitos da intervenção, tempo, sexo e perfil de bristol na microbiota avaliados pela métrica ponderada de UniFrac.

Com base na métrica não ponderada de UniFrac, foi realizada a análise de permutação para avaliar os efeitos da intervenção, do tempo de intervenção, do sexo e do perfil de Bristol (Figura 5). Os resultados indicam que, nas análises não ponderadas, foram observadas mudanças estatisticamente significativas para a microbiota nos grupos de intervenção x controle ($p = 0,005$), enquanto o tempo de intervenção ($p = 0,999$) e o sexo ($p = 0,427$) não apresentaram diferenças significativas. Por outro lado, o perfil de Bristol também apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,044$), com uma variação explicada de 23% pelo modelo, sugerindo uma influência do tipo de Bristol sobre a composição da microbiota (Figura 5).

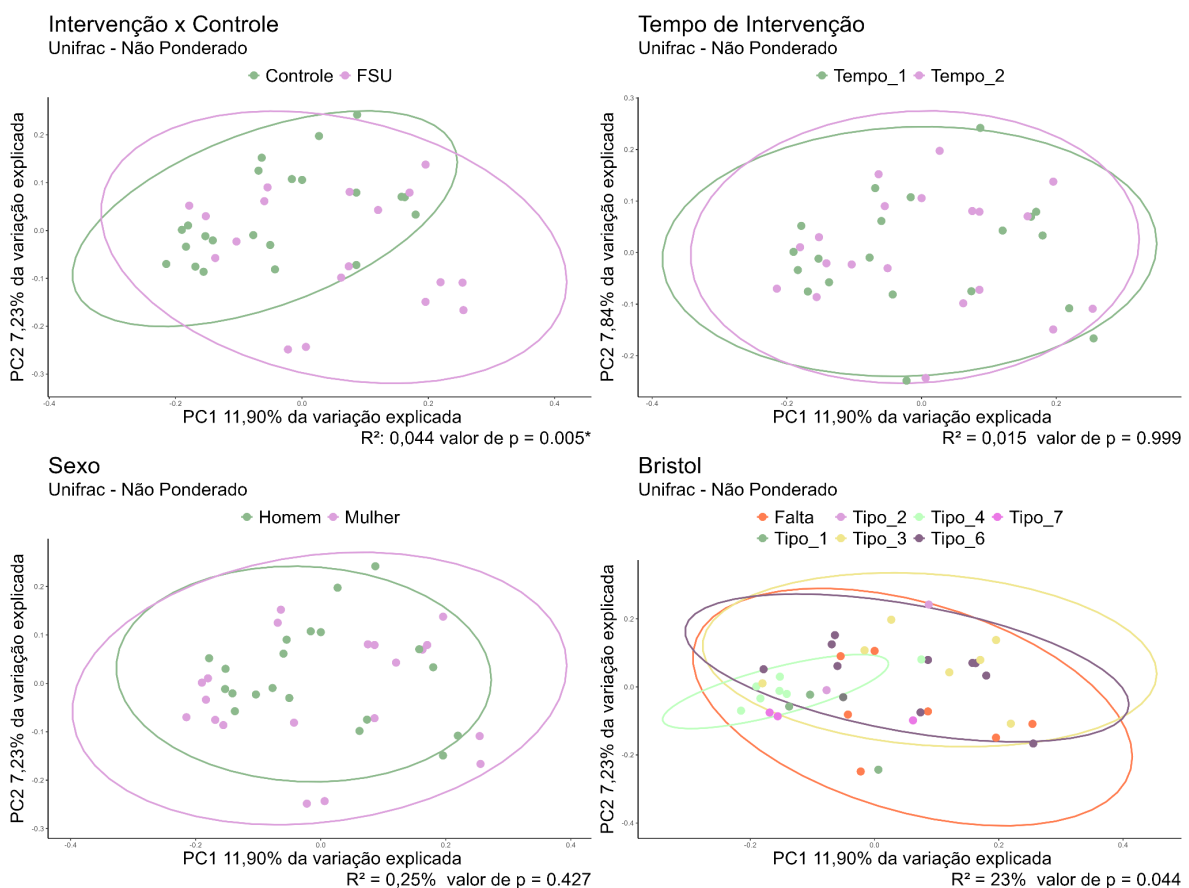


Figura 5. Efeitos da intervenção, tempo, sexo e perfil de bristol na microbiota avaliados pela métrica não ponderada de Unifrac

A avaliação dos dados iniciais revelou que não existem diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos intervenção e controle. Foi constatado que as médias e os desvios padrão variaram entre os diferentes gêneros

bacterianos estudados. Os gêneros exibiram oscilações nos valores entre os grupos, mas sem relevância estatística (Tabela 5).

Tabela 6: Estatística descritiva e comparação dos dados basais entre os grupos intervenção e controle para os gêneros bacterianos majoritários pré intervenção.

Dados (média, \pm DP)	Intervenção	Controle	p
<i>Bacteroides</i>	10,61 (13,11)	4,01 (7,93)	0,1754
<i>R_7_group</i>	0,87 (0,97)	2,94 (4,42)	0,1754
<i>Akkermansia</i>	0,65 (0,64)	3,51 (5,62)	0,8783
<i>f_Lachnospiraceae;__</i>	1,46 (0,56)	1,22 (1,11)	0,261
<i>Eubacterium_hallii_group</i>	1,24 (1,27)	2,97 (3,16)	0,2873
<i>Clostridium_sensu_stricto</i>	0,91 (0,97)	1,50 (2,79)	0,9092
<i>Eubacterium_coprostanoligenes</i>	1,95 (1,45)	4,54 (7,82)	0,882
<i>Bifidobacterium</i>	1,25 (1,33)	2,87 (4,46)	0,8184
<i>Clostridia_UCG-014</i>	0,43 (1,01)	0,42 (0,37)	0,0832
<i>Methanobrevibacter</i>	2,92 (7,23)	2,62 (4,65)	0,3998
<i>Prevotella</i>	3,23 (6,58)	3,99 (10,23)	0,9696
<i>Lactobacillus</i>	1,29 (3,24)	2,23 (6,51)	0,7562
<i>Agathobacter</i>	1,07 (2,45)	2,22 (2,19)	0,1458
<i>Blautia</i>	17,86 (10,59)	9,51 (8,12)	0,0952
<i>Subdoligranulum</i>	3,58 (3,11)	3,58 (2,96)	0,8792
<i>Faecalibacterium</i>	5,34 (3,95)	7,73 (10,35)	1
<i>UCG_002</i>	4,38 (8,03)	2,85 (2,55)	0,5947
<i>Collinsella</i>	7,34 (9,01)	6,89 (6,39)	0,882
<i>Ruminococcus_torques_group</i>	1,34 (1,35)	1,23 (0,73)	0,7664
<i>Dorea</i>	1,82 (1,36)	1,71 (1,29)	0,8238
<i>CAG_352</i>	1,96 (2,35)	2,49 (2,16)	0,5183
<i>Streptococcus</i>	0,69 (0,63)	0,99 (1,29)	0,8238

<i>Roseburia</i>	1,18 (1,71)	0,67 (0,68)	0,9697
<i>Outros</i>	26,63 (8,11)	27,32 (5,58)	0,8238

Os resultados são expressos em abundância relativa em média (Desvio Padrão). Significância estatística ($p < 0,05$) entre os perfis, calculadas utilizando o teste de Mann Whitney. Número total de voluntários = intervenção farinha de semente de uva= 9 e controle = 11.

Foi avaliado o efeito da intervenção sobre a microbiota intestinal utilizando índices de diversidade alfa (Chao 1, Shannon e Simpson). De acordo com as análises, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos intervenção e controle para nenhum dos índices avaliados. O índice Chao 1, que mede a riqueza microbiana, apresentou um valor de $p = 0,941$ no teste de Mann-Whitney, indicando ausência de efeito significativo da intervenção. De forma semelhante, os índices Shannon ($p = 0,941$) e Simpson ($p = 0,818$), que avaliam a diversidade e a equitabilidade microbiana, também não indicaram diferenças significativas entre os grupos analisados (Figura 6).

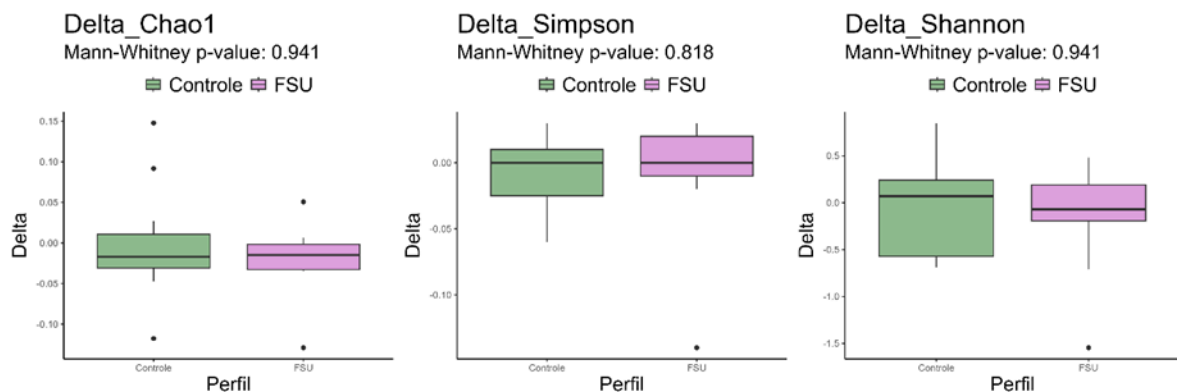


Figura 6. Comparação dos índices de alfa diversidade microbiana (Chao 1, Simpson e Shannon) entre os grupos intervenção e controle.

Os gráficos da Figura 7 mostram as comparações do delta da abundância relativa entre os grupos intervenção e controle para os filos bacterianos Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria e a relação *Firmicutes/Bacteroidota*.

Para o filo *Bacteroidota*, houve uma diferença significativa no delta da abundância relativa entre os perfis farinha de semente de uva e controle ($p=0.00744$). O grupo intervenção apresentou uma média de -13.4 , enquanto o perfil controle teve uma média de -1.95 , indicando uma maior variação no perfil intervenção. Esses resultados sugerem que o grupo intervenção teve uma diminuição

mais significativa na quantidade de bactérias do filo *Bacteroidota* quando comparado ao controle.

De forma semelhante, na análise de *Proteobacteria*, foi identificada uma diferença significativa ($p=0.00229$), com o grupo intervenção apresentando uma média negativa (-1.64), enquanto o perfil controle exibiu uma leve variação positiva (0.288). Os resultados sugerem que grupo intervenção apresentou uma diminuição significativa na quantidade de bactérias do filo *Proteobacteria*, enquanto o grupo controle teve uma leve variação positiva, ou seja, um pequeno aumento na quantidade dessas bactérias.

Por outro lado, para os filos *Firmicutes* ($p=0.112$) e a relação *Firmicutes/Bacteroidota* ($p=0.131$), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os perfis. No entanto, observa-se que o grupo intervenção apresentou médias ligeiramente maiores (9.53 e 17.1, respectivamente), enquanto o grupo controle exibiu médias menores (-2.04 e -0.177). Os dados sugerem que para o filo *Firmicutes*, o grupo intervenção apresentou um leve aumento destas bactérias, enquanto no grupo controle houve uma diminuição ou uma variação negativa. Para a relação *Firmicutes/Bacteroidota*, no grupo intervenção foi apresentado um aumento na proporção de *Firmicutes* em relação a *Bacteroidota* e o grupo controle sugeriu uma diminuição na proporção de *Firmicutes* em relação a *Bacteroidota*.

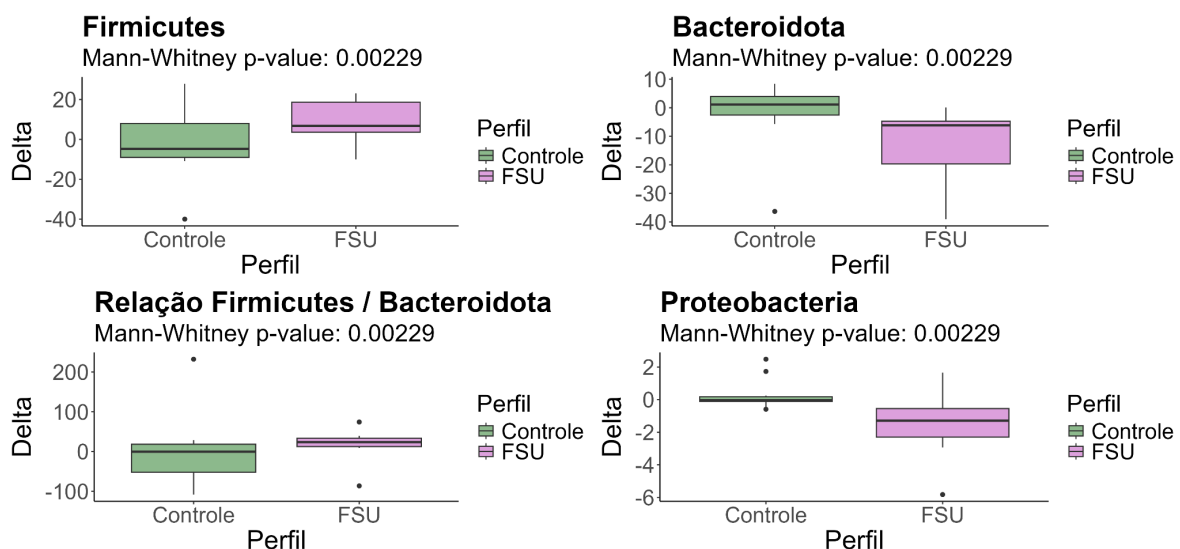


Figura 7. Comparação do delta da abundância relativa entre os grupos controle e intervenção para filos bacterianos Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria e Firmicutes/Bacteroidota

No Perfil Tempo_1 - intervenção, os cinco gêneros bacterianos majoritários foram "Outros", com uma abundância relativa de 26.63%, seguido por *Blautia* com 17.86%, *Bacteroides* com 10.61%, *Collinsella* com 7.34%, e *Faecalibacterium* com 5.34%. No Perfil Tempo_2 - intervenção, os gêneros predominantes foram "Outros", com uma abundância relativa de 23.41%, seguido por *Blautia* com 14.03% e *Collinsella* com 10.50%. Não houve outros gêneros específicos com abundância superior a 5%.

Para o Perfil Tempo_1 - controle, os gêneros mais abundantes foram "Outros", com 27.32%, seguido por *Blautia* com 9.51%, *Faecalibacterium* com 7.73% e *Collinsella* com 6.90%. Nenhum outro gênero apresentou abundância acima de 5% nesse perfil. Para o Perfil Tempo_2 - controle, os gêneros mais abundantes foram "Outros" com 28.57%, seguido por *Faecalibacterium* com 9.75%, *Blautia* com 6.90% e *Collinsella* com 6.67%. Também não houve outros gêneros com abundância superior a 5% nesse perfil.

No grupo intervenção observa-se uma redução na abundância do grupo "Outros" de 26.63% no Tempo 1 para 23.41% no Tempo 2, indicando uma leve diminuição desse grupo ao longo do tempo. *Blautia* também apresentou uma redução relativa, passando de 17.86% no Tempo 1 para 14.03% no Tempo 2. Por outro lado, *Collinsella* aumentou sua abundância de 7.34% no Tempo 1 para 10.50% no Tempo 2, sugerindo um crescimento desse gênero com o passar do tempo. Já *Bacteroides* e *Faecalibacterium* presentes no Tempo 1 entre os cinco gêneros mais abundantes (10.61% e 5.34%, respectivamente), não aparecem entre os gêneros mais representativos no Tempo 2, indicando que outros grupos podem ter ganhado relevância.

No grupo controle a abundância do grupo "Outros" permaneceu relativamente constante entre os tempos, passando de 27.32% no Tempo 1 para 28.57% no Tempo 2. Houve, entretanto, um aumento na abundância de *Faecalibacterium*, de 7.73% no Tempo 1 para 9.75% no Tempo 2. *Blautia* apresentou uma leve diminuição, de 9.51% no Tempo 1 para 6.90% no Tempo 2, e *Collinsella* se manteve próxima, com 6.90% no Tempo 1 e 6.67% no Tempo 2. Outros gêneros que

figuraram entre os cinco mais abundantes no Tempo 1, como *Prevotella*, não se destacaram entre os principais no Tempo 2, sugerindo uma possível mudança na dinâmica da microbiota ao longo do tempo.

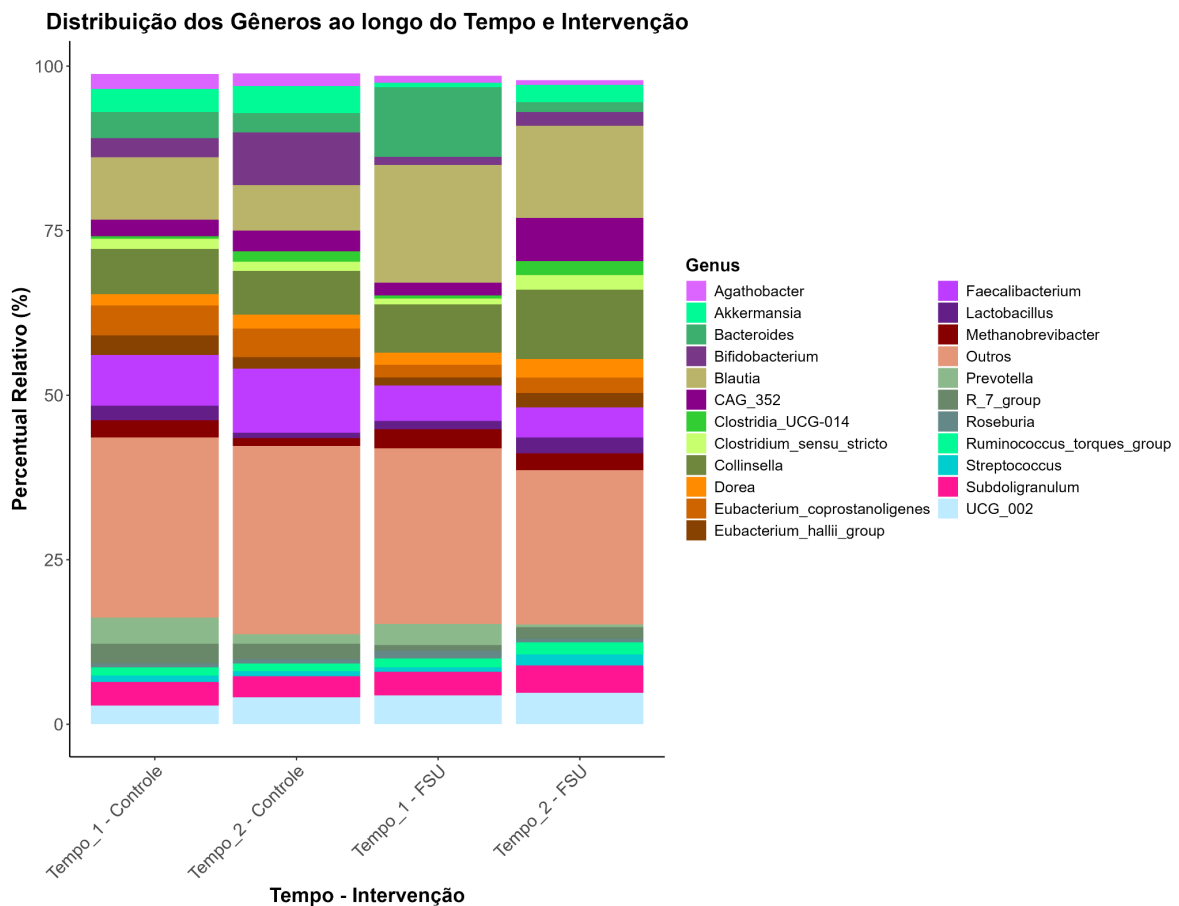


Figura 8. Distribuição do delta abundância relativa dos principais gêneros bacterianos identificados nas amostras ao longo dos diferentes tempos analisados no grupo intervenção e controle.

A Figura 8 apresenta as comparações do delta da abundância relativa entre os perfis intervenção e controle para os gêneros bacterianos *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Agathobacter* e *Clostridia UCG-014*. As análises foram realizadas utilizando o teste de Mann-Whitney, e os valores de p destacados em cada gráfico indicam diferenças estatisticamente significativas entre os perfis.

Para *Bacteroides*, observou-se uma diferença significativa no delta da abundância relativa entre os perfis intervenção e controle ($p=0.031$), com o grupo intervenção exibindo uma maior amplitude de variação. O grupo intervenção teve uma maior amplitude de variação na quantidade de *Bacteroides*. Isso quer dizer que,

no grupo intervenção, a quantidade de *Bacteroides* variou mais entre os indivíduos, enquanto no grupo controle essa variação foi mais constante.

Na análise de *Bifidobacterium*, também foi identificada uma diferença estatisticamente significativa entre os perfis ($p=0.031$). Neste caso, o grupo controle apresentou um delta mais estável e elevado em comparação ao grupo intervenção. Isso significa que o grupo controle apresentou uma quantidade de *Bifidobacterium* mais constante e mais alta, enquanto o grupo intervenção teve uma maior variação na abundância de *Bifidobacterium*, com valores possivelmente mais baixos em comparação ao controle.

Para o gênero *Agathobacter*, o teste de Mann-Whitney revelou uma diferença significativa no delta da abundância relativa entre os perfis ($p=0.038$), com o grupo intervenção novamente exibindo maior amplitude de variação. O grupo intervenção mostrou uma maior variação na quantidade de *Agathobacter* (maior amplitude de variação) em comparação ao grupo controle.

Por fim, a análise de *Clostridia UCG-014* também demonstrou uma diferença significativa no delta da abundância relativa entre os perfis ($p=0.046$), com o grupo intervenção apresentando uma maior variação. O grupo intervenção mostrou uma maior variação na quantidade de *Clostridia UCG-014* entre indivíduos quando comparado com indivíduos do grupo controle.

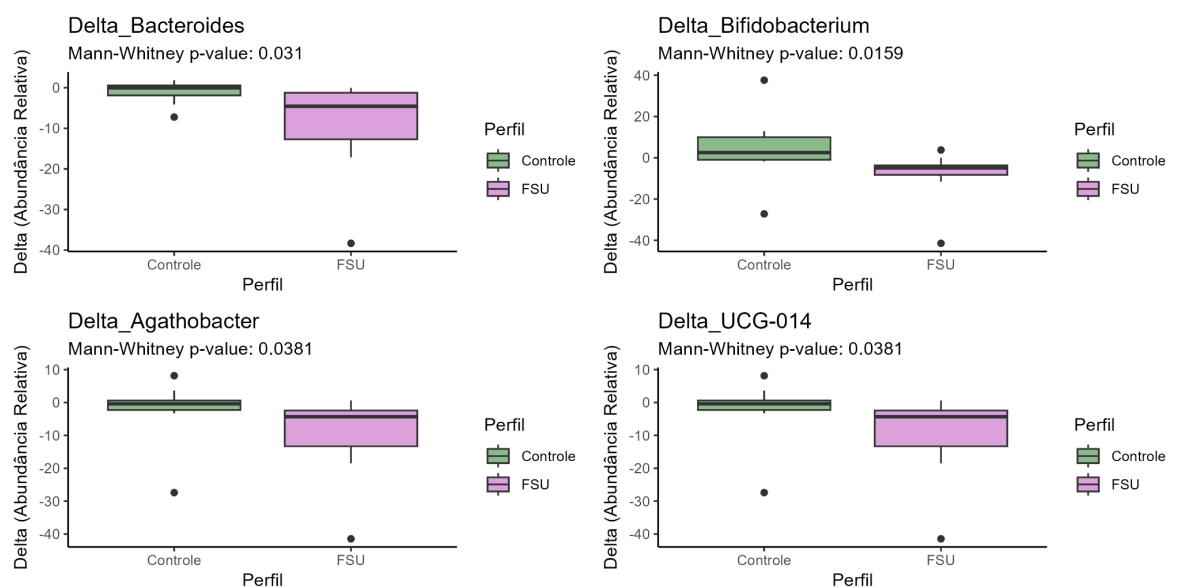


Figura 9. Variação no delta abundância relativa dos gêneros bacterianos *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Agathobacter* e *Clostridia* UCG-014 entre os grupos intervenção e controle.

A avaliação da composição microbiana mostrou uma grande variação entre os indivíduos, como demonstrado pela distribuição diversa das respostas entre os vários participantes. Os tipos bacterianos analisados demonstraram padrões diferentes entre os sujeitos, sem uma tendência consistente nos perfis examinados. Alguns participantes evidenciaram aumentos significativos em certos tipos, enquanto outros mantiveram níveis baixos ou até mesmo exibiram uma diminuição, ressaltando o impacto dos fatores individuais na microbiota intestinal. Esta diversidade foi notada em todos os grupos estudados, incluindo *Bacteroides*, *Prevotella*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Agathobacter*, *Blautia*, *Subdoligranulum*, *Faecalibacterium*, *Collinsella*, *Dorea*, *Roseburia*, entre outros.

A falta de um padrão consistente indica que as respostas individuais têm um papel importante na dinâmica microbiana, destacando a importância de levar em conta esta variação ao interpretar os efeitos de intervenções ou condições experimentais.

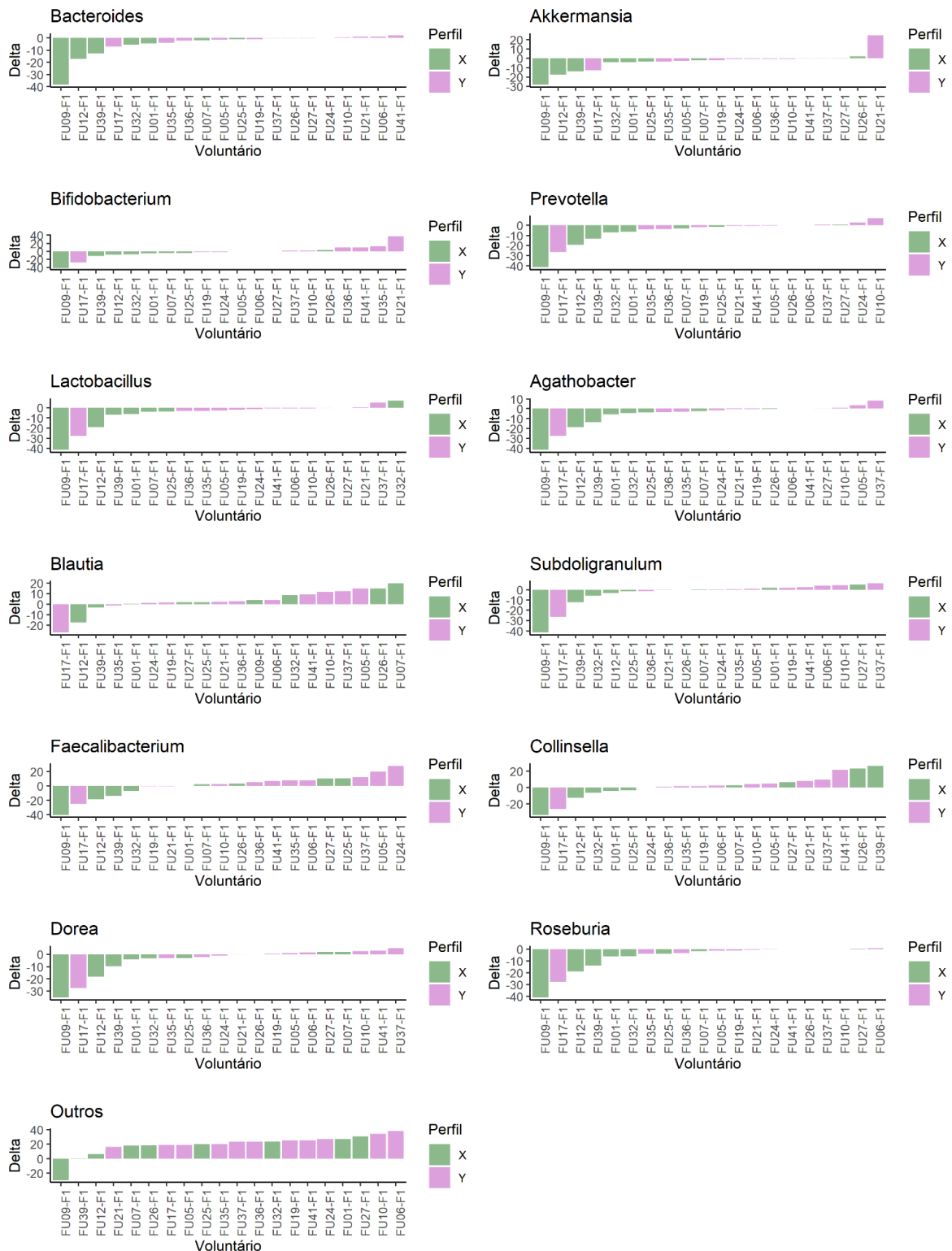


Figura 10. Variabilidade interindividual no delta composição da microbiota intestinal entre os grupos intervenção e controle.

Diversos gêneros bacterianos apresentam correlação moderada e negativa com interleucinas e citocinas inflamatórias, sugerindo uma possível relação inversa

entre a presença dessas bactérias e os níveis dessas moléculas inflamatórias. IL1a apresenta correlação moderada e negativa com *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Eubacterium hallii group*, *Clostridium sensu stricto*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus torques group* e *Roseburia*.

IL1RA mostra correlação moderada e negativa com *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Eubacterium hallii group*, *Clostridium sensu stricto*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Agathobacter*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus torques group*, *Dorea* e *Roseburia*.

IL2 exibe correlação negativa com *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Eubacterium hallii group*, *Clostridium sensu stricto*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus torques group* e *Roseburia*.

IL6 a apresenta correlação negativa com *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Eubacterium hallii group*, *Clostridium sensu stricto*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus torques group*, *Dorea* e *Roseburia*.

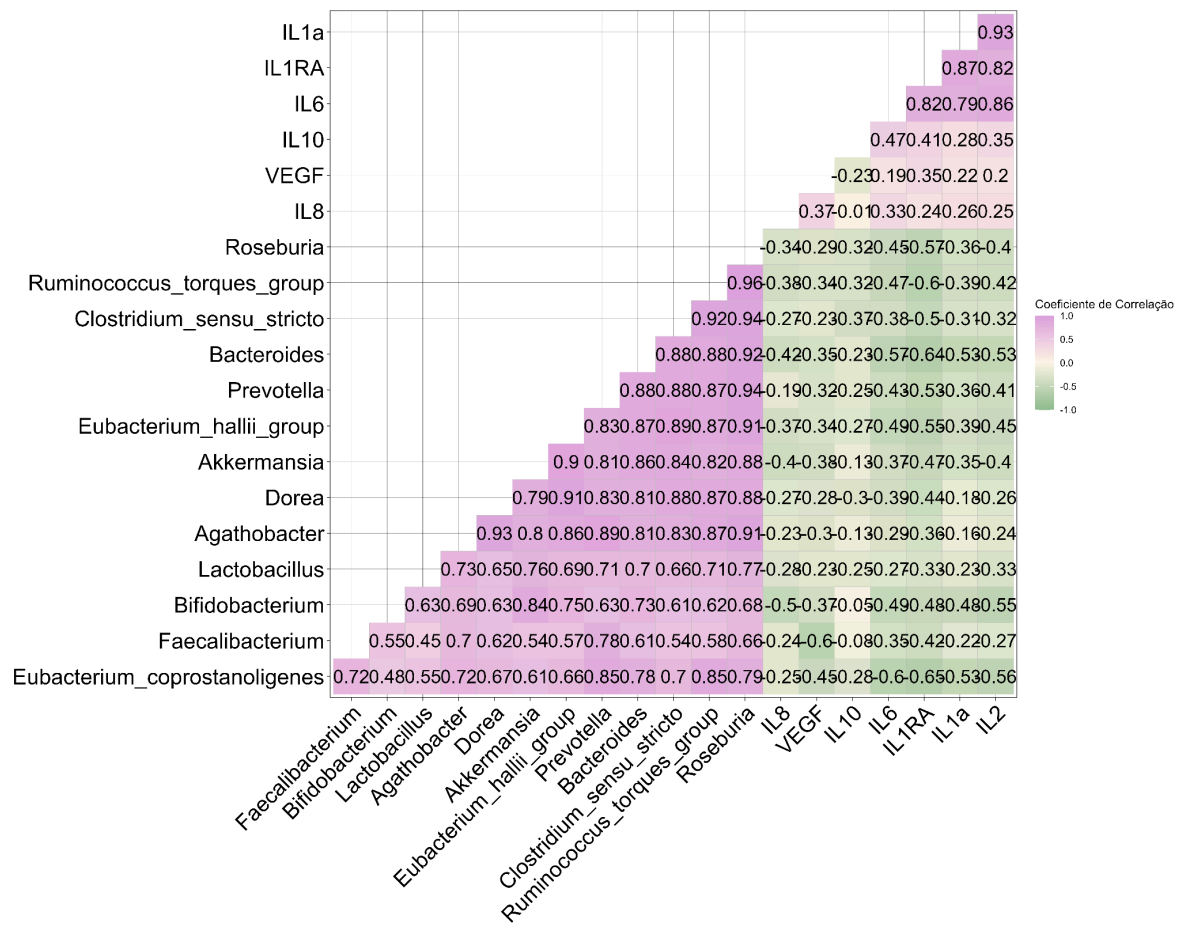


Figura 11: Correlação entre os marcadores inflamatórios e a composição da microbiota intestinal.

A Figura avalia a relação entre parâmetros antropométricos e a abundância relativa dos gêneros bacterianos *Bacteroides* e *Blautia*. Foram analisados o Índice de Massa Corporal (IMC) e a Reatância (Ohms). As diferenças foram avaliadas utilizando regressões lineares simples, e o percentual de variação explicada foi determinado pelo coeficiente de determinação (R^2).

A diferença significativa foi observada entre o IMC e a abundância de *Bacteroides*. O aumento do IMC esteve associado a uma diminuição na abundância de *Bacteroides*, com 25,2% da variação explicada pelo modelo ($R^2 = 0.252$, $p = 0.0285$). Para *Blautia*, houve uma associação positiva significativa com o IMC, indicando que valores mais altos de IMC correspondem a maiores abundâncias desse gênero bacteriano. O modelo explicou 30% da variação na abundância de *Blautia* ($R^2=0.3$, $p = 0.0151$).

Em relação à Reatância, observou-se uma associação positiva significativa com a abundância de *Bacteroides*, em que valores mais altos de reatância foram relacionados a uma maior abundância desse gênero. O modelo explicou 13,5% da variação na abundância de *Bacteroides* ($R^2 = 0.135$, $p = 0.0254$). Não foi identificada uma relação significativa entre a reatância e a abundância de *Blautia*, com apenas 0,5% da variação explicada pelo modelo ($R^2=0.005$, $p = 0.69$).

Não foi observada qualquer alteração significativa nos demais parâmetros analisados, que incluem: força de prensão manual, circunferência do braço, circunferência abdominal, circunferência do quadril, circunferência da panturrilha, densidade corporal total, resistência elétrica e reatância elétrica.

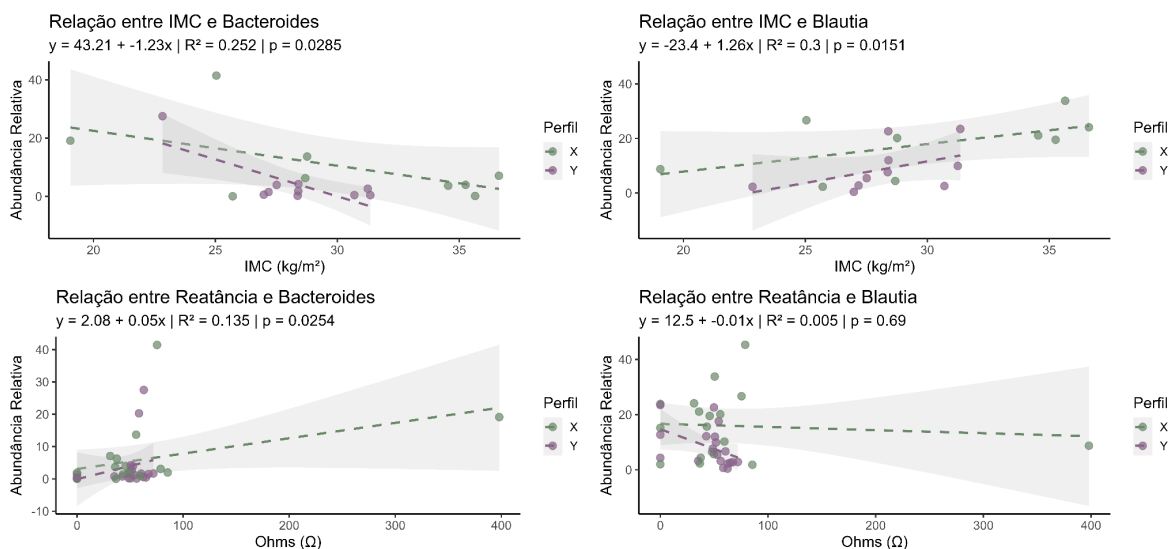


Figura 12: Relação entre IMC e reatância e a abundância relativa de gêneros bacterianos

5.6. Características da ingestão alimentar

De acordo com a Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer (2019) e as Dietary Reference Intakes (2006), a recomendação de energia é de 30 a 35 kcal/kg quando há caquexia associada, 1,2 a 1,5 g/kg de proteína para dieta normoproteica e acima de 2 g/kg é considerada dieta hiperproteica, e para carboidrato, lipídio, gordura saturada e fibras, as recomendações são de 45 a 65% do VET, 25 a 35% do VET, até 10% do VET e 25 g/dia, respectivamente. Em relação aos polifenóis, não há uma recomendação de ingestão diária, porém um estudo

realizado na população brasileira verificou uma média de consumo de 680,1 mg/dia (CARNAUBA; HASSIMOTTO; LAJOLO, 2021)

Tabela 7: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo farinha de semente de uva pré intervenção

Dados	(média, \pmDP)
Energia, kcal/kg	25,39 (4,72)
Carboidrato, %	52,30 (3,64)
Proteína, g/kg	1,24 (0,23)
Lipídio, %	28,60 (4,72)
Gordura saturada, % VET	10,31 (2,32)
Fibra alimentar, g/dia	20,30 (10,02)
Polifenol, mg/dia	74,18 (121,16)

kcal: calorias; kg: quilo; g:gramas; % VET: percentual do valor energético total, mg:miligramas

De acordo com a tabela 6, a média de ingestão energética foi de $25,39 \pm 4,72$ kcal/kg, valor inferior ao recomendado para pacientes com caquexia associada, que varia entre 30 a 35 kcal/kg, indicando uma possível inadequação na oferta calórica. A ingestão de carboidratos apresentou-se dentro dos parâmetros estabelecidos, com média de $52,30 \pm 3,64\%$ do valor energético total (VET), o que é compatível com a recomendação de 45 a 65% do VET. Da mesma forma, o consumo proteico médio foi de $1,24 \pm 0,23$ g/kg, atendendo ao intervalo proposto para dietas normoproteicas (1,2 a 1,5 g/kg), embora situado próximo ao limite inferior da faixa recomendada. No que se refere aos lipídios, observou-se uma média de $28,60 \pm 4,72\%$ do VET, permanecendo dentro da faixa recomendada de 25 a 35%, sendo, portanto, considerada adequada. Contudo, a ingestão de gordura saturada apresentou média de $10,31 \pm 2,32\%$ do VET, ultrapassando levemente o limite máximo recomendado de até 10%, o que pode representar um ponto de atenção em termos de qualidade lipídica da dieta. A ingestão de fibras alimentares foi de $20,30 \pm 10,02$ g/dia, abaixo da recomendação mínima de 25 g/dia, evidenciando uma inadequação na oferta de fibras, importante tanto para a função gastrointestinal quanto para a modulação inflamatória. Por fim, embora não haja uma recomendação oficial para o consumo de polifenóis, o valor médio observado ($74,18 \pm 121,16$ mg/dia) encontra-se consideravelmente abaixo da média estimada na população brasileira, que é de 680,1 mg/dia, sugerindo uma ingestão reduzida de compostos bioativos com potencial antioxidante e anti-inflamatório.

5.6.1 Características da ingestão alimentar pré intervenção

Tabela 8: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo amido de milho pré intervenção

Dados	(média, \pm DP)
Energia, kcal/kg	27,42 (6,66)
Carboidrato, %	50,92 (7,11)
Proteína, g/kg	1,23 (0,31)
Lipídio, %	29,80 (6,94)
Gordura saturada, % VET	9,77 (2,39)
Fibra alimentar, g/dia	20,65 (6,07)
Polifenol, mg/dia	92,65 (95,00)

kcal: calorias; kg: quilo; g:gramas; % VET: percentual do valor energético total, mg:miligramas

Na tabela 7, a média de ingestão energética foi de $27,42 \pm 6,66$ kcal/kg, valor inferior à faixa recomendada de 30 a 35 kcal/kg para pacientes com caquexia associada, o que sugere uma ingestão calórica insuficiente para as necessidades desse perfil clínico. A ingestão média de carboidratos foi de $50,92 \pm 7,11\%$ do valor energético total (VET), estando dentro do intervalo recomendado (45 a 65%), sendo, portanto, considerada adequada. A média de consumo proteico foi de $1,23 \pm 0,31$ g/kg, valor que se enquadra na faixa de 1,2 a 1,5 g/kg, recomendada para dietas normoproteicas, o que caracteriza um aporte proteico adequado, ainda que próximo do limite inferior. O consumo de lipídios representou $29,80 \pm 6,94\%$ do VET, o que também está dentro do intervalo recomendado de 25 a 35%, sendo considerado adequado. Em relação à ingestão de gordura saturada, observou-se uma média de $9,77 \pm 2,39\%$ do VET, valor que se mantém dentro do limite máximo recomendado de até 10%, embora próximo do ponto de corte, exigindo atenção quanto à qualidade da gordura consumida. A ingestão de fibras alimentares foi de $20,65 \pm 6,07$ g/dia, permanecendo abaixo da recomendação mínima de 25 g/dia, o que evidencia uma inadequação quanto ao consumo desse nutriente, essencial para o bom funcionamento gastrointestinal e efeitos benéficos sobre o sistema imune e inflamatório. Em relação ao consumo de polifenóis, observou-se uma média de $92,65 \pm 95,00$ mg/dia, valor que se encontra substancialmente abaixo da média estimada para a população brasileira (680,1 mg/dia), o que sugere baixa ingestão desses compostos bioativos.

5.6.2 Características da ingestão alimentar pós intervenção

Tabela 9: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo farinha de semente de uva pós intervenção

Dados	(média, \pm DP)
Energia, kcal/kg	32,56 (16,36)
Carboidrato, %	32,07 (18,47)
Proteína, g/kg	1,71 (1,20)
Lipídio, %	18,57 (12,76)
Gordura saturada, % VET	7,43 (4,88)
Fibra alimentar, g/dia	13,69 (10,83)
Polifenol, mg/dia	124,11 (173,15)

kcal: calorias; kg: quilo; g:gramas; % VET: percentual do valor energético total, mg: miligramas

Na tabela 8, a ingestão energética média foi de $32,56 \pm 16,36$ kcal/kg, situando-se dentro da faixa recomendada de 30 a 35 kcal/kg para pacientes com caquexia associada, indicando uma adequação no fornecimento calórico após a intervenção. O consumo médio de carboidratos foi de $32,07 \pm 18,47\%$ do valor energético total (VET), valor inferior à recomendação de 45 a 65% do VET. Essa baixa proporção de carboidratos pode comprometer o aporte energético total, além de afetar o equilíbrio dos macronutrientes. Em contrapartida, o consumo proteico foi de $1,71 \pm 1,20$ g/kg, valor acima da faixa recomendada para dietas normoproteicas (1,2 a 1,5 g/kg) e se enquadrando como uma dieta hiperproteica, de acordo com os critérios estabelecidos, o que pode ser benéfico em casos de preservação ou recuperação da massa magra. A ingestão de lipídios foi de $18,57 \pm 12,76\%$ do VET, abaixo da faixa recomendada de 25 a 35%, caracterizando uma ingestão lipídica reduzida. A gordura saturada representou $7,43 \pm 4,88\%$ do VET, permanecendo dentro do limite máximo de 10%, o que é considerado adequado. A ingestão de fibras foi de $13,69 \pm 10,83$ g/dia, valor bastante inferior à recomendação mínima de 25 g/dia, sugerindo uma inadequação significativa no consumo deste nutriente, cuja importância se destaca na saúde intestinal e no controle inflamatório. Quanto aos compostos bioativos, o consumo médio de polifenóis foi de $124,11 \pm 173,15$ mg/dia. Embora ainda abaixo da média observada na população brasileira (680,1 mg/dia), este valor é superior ao registrado nos demais grupos analisados, indicando um possível efeito da intervenção com farinha de semente de uva sobre o aumento da ingestão desses compostos antioxidantes.

Dessa forma, observa-se que, apesar da adequação energética e proteica, a dieta do grupo pós-intervenção com farinha de semente de uva apresentou consumo inadequado de carboidratos, lipídios e fibras, com destaque positivo para o maior aporte de polifenóis em comparação aos grupos anteriores.

Tabela 10: Dados do consumo de macro e micronutrientes do grupo amido de milho pós intervenção

Dados	(média, \pmDP)
Energia, kcal/kg	22,19 (5,46)
Carboidrato, %	53,86 (7,49)
Proteína, g/kg	1,02 (0,44)
Lipídio, %	28,08 (6,24)
Gordura saturada, % VET	12,21 (9,06)
Fibra alimentar, g/dia	11,74 (7,54)
Polifenol, mg/dia	178,20 (201,42)

kcal: calorias; kg: quilo; g:gramas; % VET: percentual do valor energético total, mg:miligramas

De acordo com os dados apresentados na Tabela 9, observa-se que o consumo médio de energia do grupo (22,19 kcal/kg) foi inferior ao recomendado pelas Diretrizes da BRASPEN (2019) para pacientes oncológicos com caquexia, que é de 30 a 35 kcal/kg/dia. A ingestão proteica média (1,02 g/kg) também esteve abaixo do mínimo estabelecido para uma dieta normoproteica (1,2 a 1,5 g/kg), sendo ainda mais distante dos valores preconizados para dietas hiperproteicas (>2 g/kg), frequentemente indicadas em contextos de câncer e perda muscular. Em relação aos macronutrientes, o consumo de carboidratos (53,86% do VET) e lipídios totais (28,08% do VET) manteve-se dentro das faixas recomendadas, que são de 45 a 65% e 25 a 35% do VET, respectivamente. No entanto, a ingestão de gordura saturada (12,21% do VET) ultrapassou o limite máximo recomendado, que é de até 10% do VET. A ingestão de fibras alimentares (11,74 g/dia) foi consideravelmente inferior à recomendação de 25 g/dia, o que pode impactar negativamente na saúde intestinal e no controle glicêmico. Por fim, apesar de não haver uma recomendação oficial para a ingestão diária de polifenóis, o consumo médio observado (178,20 mg/dia) foi bastante inferior à média estimada da população brasileira, de 680,1 mg/dia (CARNAUBA; HASSIMOTTO; LAJOLO, 2021), sugerindo baixa exposição a compostos bioativos com potencial antioxidante e anti-inflamatório.

6- DISCUSSÃO

Os resultados da análise da microbiota de pacientes com caquexia associada ao câncer vs. pacientes saudáveis indicam uma relação direta entre a saúde do hospedeiro e a composição microbiológica. Os índices de Shannon, Chao 1 e Simpson, que avaliam a diversidade das espécies e sua distribuição uniforme, mostraram que o grupo de pacientes com câncer colorretal (CCR) e caquexia apresenta uma microbiota menos diversa e desequilibrada, características típicas de uma disbiose. Isso sugere que a função de manutenção da homeostase imunológica e metabólica, além da proteção contra patógenos associada a uma microbiota intestinal saudável, não é observada nesse grupo (SHANNON, 1948; CHAO; BUNGE, 2002; PYLRO et al., 2014; THURSBY; JUGE, 2017).

A abundância relativa dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* foi maior no grupo saudável, em comparação ao grupo com câncer e caquexia, corroborando achados da literatura, que sugerem o papel desses filos na manutenção do equilíbrio intestinal (LAM; YE, 2022a). As unidades taxonômicas operacionais aumentadas no grupo eutrófico, como *Bacteroides*, *Eubacterium hallii*, *Agathobacter* e *Ruminococcus torques*, estão em consonância com estudos anteriores que associaram essas espécies a mucosas não cancerosas. No entanto, os *Bacteroides* apresentaram aumento no câncer colorretal avançado, mas diminuição no estágio inicial (COSTA et al., 2022; (SINGH et al., 2017; CHEN et al., 2023).

Quanto ao *Clostridium sensu stricto*, encontrado em maior abundância no grupo com câncer e caquexia, não há muitos estudos específicos com essa espécie. Contudo, um estudo em camundongos identificou a formação de pólipos após a administração de butirato, um ácido graxo de cadeia curta produzido por bactérias da microbiota, particularmente do gênero *Clostridium*. Apesar de o butirato ser conhecido por suas propriedades anticâncer, níveis reduzidos desses ácidos graxos de cadeia curta podem promover o crescimento celular no cólon, o que se alinha com os achados deste estudo (BELCHEVA et al., 2014).

Outros gêneros observados, como *Bifidobacterium*, que foi aumentado no grupo com câncer e caquexia, divergem da literatura, que descreve esse gênero como predominante em indivíduos saudáveis. Gêneros como *Prevotella* e *Blautia*

foram mais abundantes no grupo de caquexia, enquanto *Faecalibacterium* também foi mais representado no grupo eutrófico, de acordo com outros estudos. Embora algumas dessas comparações tenham mostrado equivalência com estudos anteriores, elas não apresentaram significância estatística (LAM; YE, 2022)

Já em relação aos pacientes com caquexia associada ao câncer suplementados com farinha de semente de uva ou amido de milho, os dados basais não mostraram diferenças significativas na diversidade microbiana geral (diversidade α), independente do índice analisado (Chao1, Simpson e Shannon). Isso indica que, no início do estudo, a comunidade microbiana (ou seja, o conjunto de bactérias presentes no intestino) era relativamente parecida entre os dois grupos, ou seja, apesar da oscilação dos gêneros bacterianos entre os grupos, essa variação não foi estatisticamente significativa.

Após a intervenção, para o filo *Bacteroidota*, houve uma diminuição significativa dessas bactérias no grupo intervenção quando comparado ao controle. Estes resultados contradizem o que era esperado, um aumento no grupo intervenção, já que por meio de sua cadeia metabólica de carboidratos, as espécies de *Bacteroidota* gastrointestinais produzem ácidos graxos de cadeia curta, como succinato, propionato, acetato e butirato como os principais produtos finais (HORVATH et al., 2022, RIOS-COVIAN et al., 2013, RIOS-COVIAN et al., 2015). O aumento da produção de butirato está associado à proteção contra o desenvolvimento de câncer de cólon (SCOTT; DUNCAN; FLINT, 2008). Além disso, *Bacteroidota* desempenha um papel na resistência à colonização de outros organismos e na manutenção da integridade intestinal.

Uma diferença estatisticamente significativa também foi encontrada no grupo *Proteobacteria*, com uma diminuição significativa no grupo intervenção e um leve aumento no grupo controle. Os dados corroboram com o que era esperado. As *Proteobactérias* são frequentemente encontradas aumentadas em doenças e foram identificadas por alguns autores como um possível marcador de instabilidade da microbiota, predispondo assim ao início da doença. Ainda, essas bactérias parecem benignas quando estão em proporção menor, ao passo que, em certos ambientes intestinais, tornam-se micróbios colitogênicos que podem desencadear respostas inflamatórias (SHIN; WHON; BAE, 2015).

Quando analisada a variação da microbiota do tempo 1 para o tempo 2 do grupo intervenção, nota-se aumento do grupo *Blautia* e diminuição do grupo *Collinsela*. As bactérias *Bacteroides* e *Faecalibacterium* não aparecem nos gêneros mais representativos. E, quando analisada a variação da microbiota do tempo 1 para o tempo 2 do grupo controle, nota-se aumento de *Faecalibacterium* e diminuição de *Blautia*. As bactérias do grupo *Collinsela* manteve-se constante e as do grupo *Prevotella* não apareceu nos gêneros mais representativos. Medina-Vera et al., (2019), suplementou pacientes com diabetes tipo 2 com alimentos funcionais ricos em fibras, polifenóis e proteína vegetal e verificou diminuição da bactéria *Faecalibacterium prausnitzii*, conhecida por ter efeitos anti-inflamatórios. Xu et al., (2021) ofertou 80 g de aveia ou arroz diariamente por 45 dias para pacientes levemente hipercolesterolêmicos e verificou redução significativa de *Faecalibacterium prausnitzii*. Teets et al., (2024) suplementou suco de sabugueiro denso em antocianina em pacientes com sobrepeso ou obesidade e verificou redução de diminuiu *Bacteroides*. Não foram encontrados estudos que abordassem a relação de polifenóis e/ou fibras com as demais bactérias em condições de disbiose intestinal.

Os resultados indicaram diferenças significativas na abundância relativa de várias bactérias entre os perfis intervenção e controle. A abundância relativa se refere à proporção de um determinado grupo de microrganismos em relação ao total de microrganismos presentes em uma amostra, considerando cada indivíduo como uma unidade separada. Isso permite avaliar como as bactérias variam entre os indivíduos dentro de cada grupo. Para *Bacteroides*, o grupo intervenção apresentou uma maior variação na abundância, enquanto no grupo controle essa variação foi mais constante ($p = 0.031$). No caso de *Bifidobacterium*, o grupo controle teve uma abundância mais estável e elevada, enquanto o grupo intervenção mostrou maior variação, com valores possivelmente mais baixos ($p = 0.031$). Da mesma forma, para o gênero *Agathobacter*, o grupo intervenção exibiu maior amplitude de variação na quantidade de bactérias, em comparação ao controle ($p = 0.038$). Por fim, para *Clostridia UCG-014*, o grupo intervenção também apresentou maior variação na abundância de bactérias entre os indivíduos, quando comparado ao grupo controle ($p = 0.046$).

A interação entre a microbiota intestinal e o hospedeiro é fundamental para a metabolização dos polifenóis presentes na dieta, e essa relação coevolutiva tem implicações importantes para a saúde humana. Polifenóis, compostos bioativos encontrados em alimentos como frutas, vegetais e chá, são conhecidos por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. No entanto, os efeitos desses compostos podem variar amplamente entre os indivíduos, devido às diferenças na composição da microbiota intestinal (ESPÍN et al., 2024), já que fatores genéticos do hospedeiro e fatores ambientais extrínsecos, como dieta e antibióticos, influenciam continuamente a composição taxonômica e funcional da microbiota intestinal (SHIN; WHON; BAE, 2015). A microbiota desempenha um papel crucial na transformação dos polifenóis em metabólitos bioativos, que podem ter efeitos benéficos ou prejudiciais, dependendo da flora intestinal presente. Esse fenômeno é descrito como "metabótipos", indicando que diferentes perfis microbiológicos levam a respostas distintas aos polifenóis (ESPÍN et al., 2024)

A personalização das respostas aos polifenóis é uma área crescente da pesquisa, e a ideia de metabótipos permite uma compreensão mais profunda de como a dieta pode influenciar a saúde de maneira personalizada. Isso sugere que, enquanto alguns indivíduos podem experimentar benefícios substanciais ao consumir alimentos ricos em polifenóis, outros podem não apresentar as mesmas respostas. Esse conceito reforça a necessidade de uma abordagem mais personalizada em intervenções dietéticas, considerando as características microbiológicas individuais para otimizar os efeitos dos polifenóis e melhorar a saúde intestinal (ESPÍN et al., 2024)

O entendimento de como a microbiota modula a metabolização dos polifenóis pode fornecer uma base para intervenções dietéticas mais eficazes, que atendam às necessidades específicas de cada indivíduo. A pesquisa futura deve continuar a explorar como as variações na microbiota influenciam a resposta aos polifenóis e como essa interação pode ser utilizada para promover uma saúde intestinal ideal, especialmente no contexto de doenças como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (ESPÍN et al., 2024).

Portanto, à medida que a pesquisa sobre a microbiota intestinal e os polifenóis avança, espera-se que os estudos possam ajudar a personalizar

intervenções dietéticas e estratégias terapêuticas, permitindo uma abordagem mais eficaz e individualizada para a promoção da saúde. A compreensão de como a microbiota influencia a metabolização dos polifenóis abre novos caminhos para a saúde de precisão e para a otimização das intervenções nutricionais, oferecendo benefícios potenciais tanto para a prevenção quanto para o tratamento de diversas condições de saúde (ESPÍN et al., 2024).

O estudo atual ainda correlacionou o aumento de IMC com o aumento de *Blautia* na microbiota intestinal. Os dados são corroborados por (ZENG et al., 2019) que constatam que *Blautia*, *Romboutsia*, *Ruminococcus2*, *Clostridium sensu stricto* e *Dorea* foram positivamente correlacionados com indicadores de peso corporal (incluindo cintura e índice de massa corporal) e lipídios séricos (incluindo lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos e colesterol total). Kim et al., (2022) concluiu que na análise microbiana intestinal de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, mostramos que a proporção *Blautia/Bacteroides* mudou após a cirurgia bariátrica e apresentou correlação positiva com o IMC. Já (CHANDA; JIANG; LIU, 2024) em sua revisão sistemática, concluiu que as evidências atuais não demonstram o envolvimento direto de *Blautia* como um micróbio patogênico no desenvolvimento ou progressão da obesidade, o que informa pesquisas futuras e estratégias terapêuticas direcionadas ao intestino *Blautia* no controle da obesidade.

Em contrapartida, dados desta pesquisa mostraram que *Bacteroidetes* e IMC são inversamente proporcionais. (KOLIADA et al., 2017) em seu estudo mostrou que pessoas obesas na população adulta da Ucrânia têm um nível significativamente menor de *Bacteroidetes* em comparação com adultos com peso normal.

Dados do presente estudo ainda definiu a reactância como diretamente proporcional à quantidade de *Bacteroidetes*. Contudo, não foram encontrados artigos na literatura que abordassem esta relação.

Em relação à citocina anti-inflamatórias IL1RA que atua inibindo os efeitos da interleucina-1 (IL-1), mostrou correlação moderada e negativa com *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Eubacterium hallii group*, *Clostridium sensu stricto*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Agathobacter*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus torques group*, *Dorea* e *Roseburia*. Niccolai et al., (2020) relata que *Prevotella spp* apresenta correlação negativa com IL-17A e positiva com IL-9. Essas interações podem influenciar a produção de IL1RA, embora

mais pesquisas sejam necessárias para confirmar essa relação. Para as demais espécies bacterianas listadas não foram encontrados dados específicos sobre a correlação direta com IL1RA.

IL2 exibe correlação negativa com *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Eubacterium hallii* group, *Clostridium sensu stricto*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus torques* group e *Roseburia*. McDonald et al., (2020) discutiu o impacto de *Akkermansia muciniphila* em inflamação intestinal e respostas imunológicas, sugerindo uma redução nos níveis de citocinas inflamatórias, incluindo IL-2, devido à modulação da microbiota. Para as demais espécies bacterianas listadas não foram encontrados dados específicos sobre a correlação direta com IL-2.

IL6 apresenta correlação negativa com *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Eubacterium hallii* group, *Clostridium sensu stricto*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus torques* group, *Dorea* e *Roseburia*. A IL-6 (Interleucina 6) é uma citocina pró-inflamatória envolvida na resposta imune e em processos inflamatórios (ROSE-JOHN et al., 2023). Nenhum artigo que abordasse a relação entre as bactérias aqui destacadas e IL-6 foi encontrado.

Pode-se observar que na literatura existem poucos estudos abordando de forma direta correlações específicas entre citocinas inflamatórias ou antiinflamatórias e as espécies bacterianas mencionadas. Por isso, encoraja-se futuros estudos nesta área.

6.1 Limitações do Estudo

Embora este estudo tenha gerado importantes resultados, algumas limitações devem ser reconhecidas. A principal dificuldade foi a coleta das amostras de fezes, que representou um desafio logístico significativo. Embora essas amostras sejam essenciais para a análise da microbiota intestinal, o processo de coleta se mostrou inconveniente para os participantes, resultando em uma taxa de adesão abaixo do esperado.

Outro desafio foi a distância entre o hospital e as residências dos participantes, que moravam em diversas cidades da Baixada Santista. O hospital em Santos estava relativamente distante para muitos participantes, dificultando o deslocamento e aumentando os custos e o tempo de viagem, o que pode ter prejudicado a adesão e a continuidade do estudo. Além disso, a maioria dos participantes eram pacientes de baixa renda, o que comprometeu ainda mais o deslocamento e, em alguns casos, levou a condições sanitárias inadequadas que afetaram a coleta de amostras e a qualidade dos dados.

Também ocorreram perdas na realização de avaliações previstas, como visitas de acompanhamento, em grande parte devido à ausência ou à notificação tardia desses eventos por parte dos participantes. A equipe de pesquisa dependia diretamente da comunicação dos voluntários, que, em muitos casos, informavam com pouca ou nenhuma antecedência. Isso demandava uma reorganização imediata da equipe, a qual nem sempre era viável, resultando em falhas na coleta de dados e na execução de etapas planejadas do estudo.

Essas limitações destacam a necessidade de ajustes nas estratégias de coleta e logística para melhorar a adesão e a qualidade dos dados em estudos futuros, como a implementação de alternativas mais práticas para a coleta de amostras e uma comunicação mais eficiente com os participantes.

7- CONCLUSÃO

Os resultados deste ensaio clínico não fornecem evidências que apoiem a suplementação de farinha de semente de uva por curto período de tempo (28 dias), como uma estratégia terapêutica superior ao controle para melhorar o perfil da microbiota intestinal de pacientes com caquexia associada ao câncer. Entretanto neste estudo, a suplementação de farinha de semente de uva produziu efeitos positivos estatisticamente significativos em variáveis secundárias, melhorando o perfil sobre os marcadores inflamatórios.

Apesar das limitações, este estudo proporciona contribuições valiosas para o entendimento da caquexia no câncer, sendo um dos poucos estudos a investigar um produto rico em polifenóis e fibras alimentares nesse contexto. Além disso, ao focar em desfechos de relevância clínica e empregar métodos rigorosos e transparentes,

a pesquisa oferece uma base sólida para o desenvolvimento de futuros ensaios clínicos que explorem estratégias terapêuticas e nutricionais no tratamento da caquexia associada ao câncer.

8- DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os dados estão disponíveis neste arquivo e demais informações podem ser solicitadas, se necessário.

9- CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

9- CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

- **Conceitualização (Conceptualization):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Metodologia (Methodology):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Curadoria de dados (Data curation):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Análise formal (Formal analysis):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Investigação (Investigation):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Escrita – rascunho original (Writing – original draft):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Escrita – revisão e edição (Writing – review & editing):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Supervisão (Supervision):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Administração do projeto (Project administration):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano
- **Aquisição de financiamento (Funding acquisition):** Giovanna S. Pessoa e Daniela Caetano

10- IDENTIFICADORES ORCID DOS AUTORES

Primeiro Autor:

Giovanna Sales Pessoa

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO UNIFESP

sales.giovanna@unifesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5198-7189>

AUTOR 2

Daniela Caetano Gonçalves

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO UNIFESP

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0427-0174>

11- REFERÊNCIAS

ÁBRIGO, J. et al. Role of Oxidative Stress as Key Regulator of Muscle Wasting during Cachexia. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 2063179, 28 mar. 2018.

ADAK, A.; KHAN, M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 76, n. 3, p. 473–493, fev. 2019.

ADHIHETTY, P. J. et al. Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity. **Experimental Physiology**, v. 88, n. 1, p. 99–107, jan. 2003.

AGHAMIRZAEI, M. et al. Effects of Grape Seed Powder as a Functional Ingredient on Flour Physicochemical Characteristics and Dough Rheological Properties. **Journal of Agricultural Science and Technology**, v. 17, n. 2, p. 365–373, 10 mar. 2015.

ARGILÉS, J. M. et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews. Cancer**, v. 14, n. 11, p. 754–762, nov. 2014.

ARGILÉS, J. M. et al. Inter-tissue communication in cancer cachexia. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 15, n. 1, p. 9–20, dez. 2018.

ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes -- role of the adipokines. **Current Molecular Medicine**, v. 5, n. 3, p. 333–339, maio 2005.

ARNESON, P. C.; DOLES, J. D. Impaired Muscle Regeneration in Cancer-Associated Cachexia. **Trends in Cancer**, v. 5, n. 10, p. 579–582, out. 2019.

ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683–691, abr. 2017.

ARNOLDINI, M.; CREMER, J.; HWA, T. Bacterial growth, flow, and mixing shape

human gut microbiota density and composition. **Gut Microbes**, v. 9, n. 6, p. 559–566, 2 nov. 2018.

AUNE, D. et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 353, p. i2716, 14 jun. 2016.

BACH KNUDSEN, K. E. et al. Dietary fibers and associated phytochemicals in cereals. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, n. 7, jul. 2017.

BALLARÒ, R. et al. Moderate Exercise Improves Experimental Cancer Cachexia by Modulating the Redox Homeostasis. **Cancers**, v. 11, n. 3, p. 285, 28 fev. 2019.

BARREIRO, E. et al. Both oxidative and nitrosative stress are associated with muscle wasting in tumour-bearing rats. **FEBS letters**, v. 579, n. 7, p. 1646–1652, 14 mar. 2005.

BASHAN, N. et al. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 1, p. 27–71, jan. 2009.

BELCHEVA, A. et al. Gut microbial metabolism drives transformation of MSH2-deficient colon epithelial cells. **Cell**, v. 158, n. 2, p. 288–299, 17 jul. 2014.

BINDELS, L. B. et al. Increased gut permeability in cancer cachexia: mechanisms and clinical relevance. **Oncotarget**, v. 9, n. 26, p. 18224–18238, 6 abr. 2018.

BING, C. et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 8, p. 2500–2505, 24 fev. 2004.

BRANTLOV, S. et al. Standardisation of bioelectrical impedance analysis for the estimation of body composition in healthy paediatric populations: a systematic review. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 41, n. 6, p. 460–479, ago. 2017.

BROUSSARD, S. R. et al. IL-1beta impairs insulin-like growth factor i-induced differentiation and downstream activation signals of the insulin-like growth factor i receptor in myoblasts. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 172, n. 12, p. 7713–7720, 15 jun. 2004.

BRUERA, E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 315, n. 7117, p. 1219–1222, 8 nov. 1997.

BRUGGEMAN, A. R. et al. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. **Journal of Oncology Practice**, v. 12, n. 11, p. 1163–1171, nov. 2016.

BUSQUETS, S. et al. Activation of UCPs gene expression in skeletal muscle can be independent on both circulating fatty acids and food intake. Involvement of ROS in a model of mouse cancer cachexia. **FEBS letters**, v. 579, n. 3, p. 717–722, 31 jan. 2005.

Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 12 mar. 2025.

CARNAUBA, R. A.; HASSIMOTTO, N. M. A.; LAJOLO, F. M. Estimated dietary polyphenol intake and major food sources of the Brazilian population. **The British Journal of Nutrition**, v. 126, n. 3, p. 441–448, 14 ago. 2021.

CARO, V. D. et al. Effect of dietary cellulose supplementation on gut barrier function and apoptosis in a murine model of endotoxemia. **PLOS ONE**, v. 14, n. 12, p. e0224838, 2 dez. 2019.

CHANDA, W.; JIANG, H.; LIU, S.-J. The Ambiguous Correlation of Blautia with Obesity: A Systematic Review. **Microorganisms**, v. 12, n. 9, p. 1768, 26 ago. 2024.

CHAO, A.; BUNGE, J. Estimating the Number of Species in a Stochastic Abundance Model. **Biometrics**, v. 58, n. 3, p. 531–539, 2002.

CHASEN, M. R.; BHARGAVA, R. A descriptive review of the factors contributing to nutritional compromise in patients with head and neck cancer. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 17, n. 11, p. 1345–1351, nov. 2009.

CHAU, C.-F.; HUANG, Y.-L. Effects of the insoluble fiber derived from *Passiflora edulis* seed on plasma and hepatic lipids and fecal output. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 49, n. 8, p. 786–790, ago. 2005.

CHEN, F. et al. Meta-analysis of fecal viromes demonstrates high diagnostic potential of the gut viral signatures for colorectal cancer and adenoma risk assessment. **Journal of Advanced Research**, v. 49, p. 103–114, jul. 2023.

CHEN, L. et al. Chemoprevention of colorectal cancer by black raspberry anthocyanins involved the modulation of gut microbiota and SFRP2 demethylation. **Carcinogenesis**, v. 39, n. 3, p. 471–481, 8 mar. 2018.

CORFIELD, A. P. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1850, n. 1, p. 236–252, jan. 2015.

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.

COSTA, C. P. DA et al. The Tissue-Associated Microbiota in Colorectal Cancer: A Systematic Review. **Cancers**, v. 14, n. 14, p. 3385, 12 jul. 2022.

COUTINHO, C. P. et al. Chronic consumption of orange juice modifies urinary excretion of flavanone gut-derived metabolites through gut microbiota modulation. **Food Research International (Ottawa, Ont.)**, v. 186, p. 114328, jun. 2024.

COX, L. M. et al. The nonfermentable dietary fiber hydroxypropyl methylcellulose modulates intestinal microbiota. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 27, n. 2, p. 692–702, fev. 2013.

CREMER, J.; ARNOLDINI, M.; HWA, T. Effect of water flow and chemical environment on microbiota growth and composition in the human colon. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 25, p. 6438–6443, 20 jun. 2017.

CUMMINGS, J. H.; MACFARLANE, G. T. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. **The Journal of Applied Bacteriology**, v. 70, n. 6,

p. 443–459, jun. 1991.

DAS, T. et al. The synergistic ramification of insoluble dietary fiber and associated non-extractable polyphenols on gut microbial population escorting alleviation of lifestyle diseases. **Food Chemistry: X**, v. 18, p. 100697, 30 jun. 2023.

DE BLASIO, A. et al. The Beneficial Effects of Essential Oils in Anti-Obesity Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11832, 31 out. 2021.

DE CARVALHO, A. C. et al. Microbiota Profile and Impact of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Cancer Patients of Barretos Cancer Hospital. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 813, 2019.

DE CASTRO, G. S. et al. Human Cachexia Induces Changes in Mitochondria, Autophagy and Apoptosis in the Skeletal Muscle. **Cancers**, v. 11, n. 9, p. 1264, 28 ago. 2019.

DÉCORDÉ, K. et al. Chardonnay grape seed procyanidin extract supplementation prevents high-fat diet-induced obesity in hamsters by improving adipokine imbalance and oxidative stress markers. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 53, n. 5, p. 659–666, maio 2009.

DEMINE, S.; RENARD, P.; ARNOULD, T. Mitochondrial Uncoupling: A Key Controller of Biological Processes in Physiology and Diseases. **Cells**, v. 8, n. 8, p. 795, 30 jul. 2019.

DESAI, M. S. et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. **Cell**, v. 167, n. 5, p. 1339-1353.e21, 17 nov. 2016.

DI TOMMASO, N.; GASBARRINI, A.; PONZIANI, F. R. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 23, p. 12836, 6 dez. 2021.

DI VINCENZO, F. et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. **Internal and Emergency Medicine**, v. 19, n. 2, p.

275–293, 2024.

DONALDSON, G. P.; LEE, S. M.; MAZMANIAN, S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 20–32, jan. 2016.

DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47–95, jan. 2002.

DROTT, C.; PERSSON, H.; LUNDHOLM, K. Cardiovascular and metabolic response to adrenaline infusion in weight-losing patients with and without cancer. **Clinical Physiology (Oxford, England)**, v. 9, n. 5, p. 427–439, out. 1989.

ELLIOTT, B. et al. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. **Acta Physiologica (Oxford, England)**, v. 205, n. 3, p. 324–340, jul. 2012.

ESPÍN, J. C. et al. Perspective on the Coevolutionary Role of Host and Gut Microbiota in Polyphenol Health Effects: Metatypes and Precision Health. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 68, n. 22, p. e2400526, nov. 2024.

EVANS, W. J. et al. Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 27, n. 6, p. 793–799, dez. 2008a.

FAITH, J. J. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. **Science (New York, N.Y.)**, v. 341, n. 6141, p. 1237439, 5 jul. 2013.

FAO, O.-. **FAO-OIV Focus 2016 Table and Dried Grapes**. [s.l.] FAO ;, 2016.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet. Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489–495, maio 2011.

FEARON, K. C. H. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 44, n. 8, p. 1124–1132, maio 2008.

FERNÁNDEZ, J. et al. Functional Anthocyanin-Rich Sausages Diminish Colorectal Cancer in an Animal Model and Reduce Pro-Inflammatory Bacteria in the Intestinal Microbiota. **Genes**, v. 9, n. 3, p. 133, 1 mar. 2018.

FLINT, T. R.; FEARON, D. T.; JANOWITZ, T. Connecting the Metabolic and Immune Responses to Cancer. **Trends in Molecular Medicine**, v. 23, n. 5, p. 451–464, maio 2017.

FRANCAUX, M.; DELDICQUE, L. Using polyphenol derivatives to prevent muscle wasting. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 21, n. 3, p. 159–163, maio 2018.

GENTON, L. et al. Targeting the Gut Microbiota to Treat Cachexia. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 305, 2019.

GHOSH, S. et al. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 5, p. 1463–1482, 2021.

GOMES-MARCONDES, M. C. C.; TISDALE, M. J. Induction of protein catabolism and the ubiquitin-proteasome pathway by mild oxidative stress. **Cancer Letters**, v. 180, n. 1, p. 69–74, 6 jun. 2002.

GOUTZOURELAS, N. et al. Effects of polyphenolic grape extract on the oxidative status of muscle and endothelial cells. **Human & Experimental Toxicology**, v. 33, n. 11, p. 1099–1112, nov. 2014.

GREENHALGH, K. et al. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. **Environmental Microbiology**, v. 18, n. 7, p. 2103–2116, jul. 2016.

GROSSO, G. et al. A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: Level of evidence and limitations. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, n. 4, abr. 2017.

GUPPY, M. et al. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. **The Biochemical Journal**, v. 364, n. Pt 1, p. 309–315, 15 maio 2002.

HAKOZAKI, T. et al. Cancer Cachexia among Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer on Immunotherapy: An Observational Study with Exploratory Gut

Microbiota Analysis. **Cancers**, v. 14, n. 21, p. 5405, 2 nov. 2022.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 1–85, 1990.

HASSELGREN, P.-O.; WRAY, C.; MAMMEN, J. Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 290, n. 1, p. 1–10, 11 jan. 2002.

HERATH, M. et al. The Role of the Gastrointestinal Mucus System in Intestinal Homeostasis: Implications for Neurological Disorders. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 248, 2020.

HERREMANS, K. M. et al. The Microbiota and Cancer Cachexia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 24, p. 6267, 12 dez. 2019.

HINSLEY, R.; HUGHES, R. “The reflections you get”: an exploration of body image and cachexia. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 13, n. 2, p. 84–89, fev. 2007.

HORVATH, T. D. et al. *Bacteroides ovatus* colonization influences the abundance of intestinal short chain fatty acids and neurotransmitters. **iScience**, v. 25, n. 5, p. 104158, 20 maio 2022.

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. **Science (New York, N.Y.)**, v. 271, n. 5249, p. 665–668, 2 fev. 1996.

HYLTANDER, A. et al. Beta-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 36, n. 3, p. 330–334, fev. 2000.

KALRA, P. R.; TIGAS, S. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia. **International Journal of Cardiology**, v. 85, n. 1, p. 125–132, set. 2002.

KASHYAP, P. C. et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. **Gastroenterology**, v. 144, n. 5, p. 967–977, maio

2013.

KIM, H. et al. Modulation of the intestinal microbiota is associated with lower plasma cholesterol and weight gain in hamsters fed chardonnay grape seed flour. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 5, p. 1460–1467, 11 fev. 2015.

KIM, Y. et al. Association between the Blautia/Bacteroides Ratio and Altered Body Mass Index after Bariatric Surgery. **Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)**, v. 37, n. 3, p. 475–486, jun. 2022.

KIM, Y. S. et al. Bioactive food components, inflammatory targets, and cancer prevention. **Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)**, v. 2, n. 3, p. 200–208, mar. 2009.

KITAMURA, H. et al. Ubiquitin-specific protease 2-69 in macrophages potentially modulates metainflammation. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 27, n. 12, p. 4940–4953, dez. 2013.

KLEIN, G. L. et al. 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, dez. 2013.

KLEIN, S.; WOLFE, R. R. Whole-body lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling in cachectic patients with esophageal cancer. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 5, p. 1403–1408, nov. 1990.

KOLIADA, A. et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. **BMC microbiology**, v. 17, n. 1, p. 120, 22 maio 2017.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 23, n. 6, p. 1430–1453, dez. 2004.

LAM, T. J.; YE, Y. Meta-analysis of microbiome association networks reveal patterns of dysbiosis in diseased microbiomes. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 17482, 19

out. 2022a.

LAM, T. J.; YE, Y. Meta-analysis of microbiome association networks reveal patterns of dysbiosis in diseased microbiomes. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 17482, 19 out. 2022b.

LAVERDURE, R. et al. A role for methanogens and methane in the regulation of GLP-1. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, v. 1, n. 1, p. e00006, jan. 2018.

LAVIANO, A.; DI LAZZARO, L.; KOVERECH, A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 4, p. 388–393, nov. 2018.

LEBLANC, J. G. et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 24, n. 2, p. 160–168, abr. 2013.

LEGASPI, A. et al. Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 36, n. 10, p. 958–963, out. 1987.

LI, Y. P. et al. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 12, n. 10, p. 871–880, jul. 1998.

LI, Y.-P. et al. Hydrogen peroxide stimulates ubiquitin-conjugating activity and expression of genes for specific E2 and E3 proteins in skeletal muscle myotubes. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, v. 285, n. 4, p. C806-812, out. 2003.

LI, Y.-P. et al. TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 19, n. 3, p. 362–370, mar. 2005.

LUPP, C. et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. **Cell Host & Microbe**, v. 2, n. 2, p. 119–129, 16 ago. 2007.

LUTTERODT, H. et al. Fatty acid composition, oxidative stability, antioxidant and antiproliferative properties of selected cold-pressed grape seed oils and flours. **Food Chemistry**, v. 128, n. 2, p. 391–399, 15 set. 2011.

MACCIÒ, A. et al. Interleukin-6 and leptin as markers of energy metabolic changes in advanced ovarian cancer patients. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 13, n. 9B, p. 3951–3959, set. 2009.

MAKAREWICZ, M. et al. The Interactions between Polyphenols and Microorganisms, Especially Gut Microbiota. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 2, p. 188, 28 jan. 2021.

MAKKI, K. et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. **Cell Host & Microbe**, v. 23, n. 6, p. 705–715, 13 jun. 2018.

MALTA, F. A. P. S.; GONÇALVES, D. C. A triple-masked, two-center, randomized parallel clinical trial to assess the superiority of eight weeks of grape seed flour supplementation against placebo for weight loss attenuation during perioperative period in patients with cachexia associated with colorectal cancer: a study protocol. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1146479, 2023.

MANNELLI, M. et al. The Adipokines in Cancer Cachexia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 4860, 9 jul. 2020.

MANTOVANI, G. et al. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. **Seminars in Oncology**, v. 25, n. 2 Suppl 6, p. 45–52, abr. 1998.

MANTOVANI, G. et al. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 6, n. 4, p. 570–582, 2002.

MANTOVANI, G. et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 13, n. 10, p. 1651–1659, out. 2004.

MARQUES, F. Z.; MARKUS, M. A.; MORRIS, B. J. Resveratrol: cellular actions of a potent natural chemical that confers a diversity of health benefits. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 11, p. 2125–2128, nov. 2009.

MARTINELLI JR, C. E.; CUSTÓDIO, R. J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 717–725, jul. 2008.

MARTINS, C. C. et al. Acid hydrolysis conditions do affect the non-extractable phenolic compounds composition from grape peel and seed. **Food Research International (Ottawa, Ont.)**, v. 174, n. Pt 1, p. 113636, dez. 2023.

MASSIER, L. et al. Impaired Intestinal Barrier and Tissue Bacteria: Pathomechanisms for Metabolic Diseases. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 616506, 2021.

MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 3, p. 926–938, 2 mar. 2015.

MCCLEMENT, S. Cancer anorexia-cachexia syndrome: psychological effect on the patient and family. **Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing: Official Publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society**, v. 32, n. 4, p. 264–268, 2005.

MCDONALD, B. et al. Programming of an Intravascular Immune Firewall by the Gut Microbiota Protects against Pathogen Dissemination during Infection. **Cell Host & Microbe**, v. 28, n. 5, p. 660- 668.e4, nov. 2020.

MECOCCI, P. et al. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 26, n. 3–4, p. 303–308, fev. 1999.

MEDINA-VERA, I. et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. **Diabetes & Metabolism**, v. 45, n. 2, p. 122–131, abr. 2019.

MIELCAREK, M.; SMOLENSKI, R. T.; ISALAN, M. Transcriptional Signature of an Altered Purine Metabolism in the Skeletal Muscle of a Huntington's Disease Mouse Model. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 127, 2017.

MILLER, S. G.; HAFEN, P. S.; BRAULT, J. J. Increased Adenine Nucleotide Degradation in Skeletal Muscle Atrophy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 88, 21 dez. 2019.

MIRZA, K. A.; WYKE, S. M.; TISDALE, M. J. Attenuation of muscle atrophy by an N-terminal peptide of the receptor for proteolysis-inducing factor (PIF). **British Journal of Cancer**, v. 105, n. 1, p. 83–88, 28 jun. 2011.

MONTALBAN-ARQUES, A. et al. Selective Manipulation of the Gut Microbiota Improves Immune Status in Vertebrates. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 512, 9 out. 2015.

MOROWITZ, M. J. et al. Dietary Supplementation With Nonfermentable Fiber Alters the Gut Microbiota and Confers Protection in Murine Models of Sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 5, p. e516–e523, maio 2017.

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”. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 29, n. 2, p. 154–159, abr. 2010.

NI, Y. et al. Distinct composition and metabolic functions of human gut microbiota are associated with cachexia in lung cancer patients. **The ISME journal**, v. 15, n. 11, p. 3207–3220, nov. 2021.

NICCOLAI, E. et al. Significant and Conflicting Correlation of IL-9 With *Prevotella* and *Bacteroides* in Human Colorectal Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 573158, 2020.

NOGUCHI, Y. et al. Insulin resistance in cancer patients is associated with enhanced tumor necrosis factor- α expression in skeletal muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 253, n. 3, p. 887–892, 30 dez. 1998.

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, set. 2008.

NOWARSKI, R. et al. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. **Cell**, v. 163, n. 6, p. 1444–1456, 3 dez. 2015.

OMLIN, A. et al. Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: frequency and specific interventions, a case-control study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 4, n. 1, p. 55–61, mar. 2013.

O’SULLIVAN, B. et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. **The Lancet. Oncology**, v. 18, n. 7, p. 849–851, jul. 2017.

PAONE, P.; CANI, P. D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? **Gut**, v. 69, n. 12, p. 2232–2243, dez. 2020.

PAPACONSTANTINO, J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway cross-talk in aging and longevity determination. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 299, n. 1, p. 89–100, 5 fev. 2009.

PARK, E. et al. Effects of grape seed extract beverage on blood pressure and metabolic indices in individuals with pre-hypertension: a randomised, double-blinded, two-arm, parallel, placebo-controlled trial. **The British Journal of Nutrition**, v. 115, n. 2, p. 226–238, 28 jan. 2016.

PASINI, F. et al. Recovery of Oligomeric Proanthocyanidins and Other Phenolic Compounds with Established Bioactivity from Grape Seed By-Products. **Molecules**, v. 24, n. 4, p. 677, 14 fev. 2019.

PEDERSEN, H. K. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. **Nature**, v. 535, n. 7612, p. 376–381, 21 jul. 2016.

PELASEYED, T. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. **Immunological Reviews**, v. 260, n. 1, p. 8–20, jul. 2014.

PETERSSON, J. et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 300, n. 2, p. G327-333, fev. 2011.

PETROVIC, N. et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 10, p. 7153–7164, 5 mar. 2010.

PORPORATO, P. E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. **Oncogenesis**, v. 5, n. 2, p. e200–e200, fev. 2016.

PÖTGENS, S. A. et al. *Klebsiella oxytoca* expands in cancer cachexia and acts as a gut pathobiont contributing to intestinal dysfunction. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 12321, 17 ago. 2018.

PÖTGENS, S. A. et al. Multi-compartment metabolomics and metagenomics reveal major hepatic and intestinal disturbances in cancer cachectic mice. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 2, p. 456–475, abr. 2021.

POWERS, S. K.; KAVAZIS, A. N.; DERUISSEAU, K. C. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 2, p. R337-344, fev. 2005.

PRABHAKAR, O. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 386, n. 8, p. 705–710, ago. 2013.

PROCTOR, M. J. et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 4, p. 726–734, 15 fev. 2011.

PRZEWŁÓCKA, K. et al. Gut-Muscle Axis Exists and May Affect Skeletal Muscle Adaptation to Training. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1451, 18 maio 2020.

PYLRO, V. S. et al. Data analysis for 16S microbial profiling from different benchtop sequencing platforms. **Journal of Microbiological Methods**, v. 107, p. 30–37, dez. 2014.

RÆDER, H. et al. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 37, n. 1, p. 292–300, fev. 2018.

RAZAVI, S.-M. et al. Red grape seed extract improves lipid profiles and decreases oxidized low-density lipoprotein in patients with mild hyperlipidemia. **Journal of Medicinal Food**, v. 16, n. 3, p. 255–258, mar. 2013.

REDONDO-CASTILLEJO, R. et al. Proanthocyanidins: Impact on Gut Microbiota and Intestinal Action Mechanisms in the Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5369, 10 mar. 2023.

REUTER, S. et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? **Free Radical Biology & Medicine**, v. 49, n. 11, p. 1603–1616, 1 dez. 2010.

RIENKS, J. et al. Polyphenol exposure and risk of type 2 diabetes: dose-response meta-analyses and systematic review of prospective cohort studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 108, n. 1, p. 49–61, 1 jul. 2018.

RINNINELLA, E. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019.

RIOS-COVIAN, D. et al. Interactions between Bifidobacterium and Bacteroides Species in Cofermentations Are Affected by Carbon Sources, Including Exopolysaccharides Produced by Bifidobacteria. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 79, n. 23, p. 7518–7524, dez. 2013.

RIOS-COVIAN, D. et al. Different metabolic features of Bacteroides fragilis growing in the presence of glucose and exopolysaccharides of bifidobacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, 18 ago. 2015.

RODRIGUEZ, J. et al. Urolithin B, a newly identified regulator of skeletal muscle mass. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 4, p. 583–597, ago. 2017.

ROELAND, E. J. et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 21, p. 2438–2453, 20 jul. 2020.

ROSE-JOHN, S. et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. **Nature Reviews. Immunology**, v. 23, n. 10, p. 666–681, out. 2023.

ROXBURGH, C. S. D.; MCMILLAN, D. C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. **Future Oncology (London, England)**, v. 6, n. 1, p. 149–163, jan. 2010.

RUI, L. et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 44, p. 42394–42398, 1 nov. 2002.

RUSSELL, S. T.; HIRAI, K.; TISDALE, M. J. Role of β 3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor. **British Journal of Cancer**, v. 86, n. 3, p. 424–428, 1 fev. 2002.

RYDÉN, M.; ARNER, P. Fat loss in cachexia--is there a role for adipocyte lipolysis? **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 26, n. 1, p. 1–6, fev. 2007.

SANCHÍS, D. et al. Skeletal muscle UCP2 and UCP3 gene expression in a rat cancer cachexia model. **FEBS letters**, v. 436, n. 3, p. 415–418, 9 out. 1998.

SANO, A. Safety assessment of 4-week oral intake of proanthocyanidin-rich grape seed extract in healthy subjects. **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 108, n. Pt B, p. 519–523, out. 2017.

SCHREUDERS, E. H. et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. **Gut**, v. 64, n. 10, p. 1637–1649, out. 2015.

SCHROEDER, B. O. et al. Bifidobacteria or Fiber Protects against Diet-Induced

Microbiota-Mediated Colonic Mucus Deterioration. **Cell Host & Microbe**, v. 23, n. 1, p. 27- 40.e7, 10 jan. 2018.

SCHWARTZ, M. W.; SEELEY, R. J. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. **The New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 25, p. 1802–1811, 19 jun. 1997.

SCOTT, K. P.; DUNCAN, S. H.; FLINT, H. J. Dietary fibre and the gut microbiota. **Nutrition Bulletin**, v. 33, n. 3, p. 201–211, set. 2008.

SEO, K.-H. et al. Chardonnay Grape Seed Flour Ameliorates Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via Altered Hepatic Gene Expression for Oxidative Stress, Inflammation, and Lipid and Ceramide Synthesis in Diet-Induced Obese Mice. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. e0167680, 2016.

SHANNON, C. E. A Mathematical Theory of Communication. **Bell System Technical Journal**, v. 27, n. 3, p. 379–423, jul. 1948.

SHARBA, S. et al. Interleukin 4 induces rapid mucin transport, increases mucus thickness and quality and decreases colitis and *Citrobacter rodentium* in contact with epithelial cells. **Virulence**, v. 10, n. 1, p. 97–117, dez. 2019.

SHARMA, R. et al. Rat intestinal mucosal responses to a microbial flora and different diets. **Gut**, v. 36, n. 2, p. 209–214, fev. 1995.

SHAW, J. H.; WOLFE, R. R. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. **Annals of Surgery**, v. 205, n. 4, p. 368–376, abr. 1987.

SHI, J. et al. Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. **Journal of Medicinal Food**, v. 6, n. 4, p. 291–299, 2003.

SHIN, N.-R.; WHON, T. W.; BAE, J.-W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. **Trends in Biotechnology**, v. 33, n. 9, p. 496–503, 1 set. 2015.

SHUKUYA, T. et al. Epidemiology, risk factors and impact of cachexia on patient outcome: Results from the Japanese Lung Cancer Registry Study. **Journal of**

Cachexia, Sarcopenia and Muscle, v. 14, n. 3, p. 1274–1285, jun. 2023.

SIDDIQUI, J. A. et al. Advances in cancer cachexia: Intersection between affected organs, mediators, and pharmacological interventions. **Biochimica Et Biophysica Acta. Reviews on Cancer**, v. 1873, n. 2, p. 188359, abr. 2020.

SILVA, C. T. DA; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 38–42, 2014.

SILVA, M. P. N. DA. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 59–77, 31 mar. 2006.

SINGH, R. K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, p. 73, 8 abr. 2017.

SONNENBURG, J. L. et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. **Science (New York, N.Y.)**, v. 307, n. 5717, p. 1955–1959, 25 mar. 2005.

SONNENBURG, J. L.; BÄCKHED, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**, v. 535, n. 7610, p. 56–64, 7 jul. 2016.

SOSA, V. et al. Oxidative stress and cancer: an overview. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 1, p. 376–390, jan. 2013.

SPINEI, M.; OROIAN, M. The Potential of Grape Pomace Varieties as a Dietary Source of Pectic Substances. **Foods (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 4, p. 867, 15 abr. 2021.

STEINER, M. C. et al. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. **The European Respiratory Journal**, v. 19, n. 4, p. 626–631, abr. 2002.

STEINFELDT, L.; ANAND, J.; MURAYI, T. Food Reporting Patterns in the USDA Automated Multiple-Pass Method. **Procedia Food Science**, 36th National Nutrient Databank Conference. v. 2, p. 145–156, 1 jan. 2013.

SU, W. et al. Standards for Collection, Preservation, and Transportation of Fecal Samples in TCM Clinical Trials. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**,

v. 12, p. 783682, 2022.

TEETS, C. et al. A One-Week Elderberry Juice Intervention Augments the Fecal Microbiota and Suggests Improvement in Glucose Tolerance and Fat Oxidation in a Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 16, n. 20, p. 3555, 20 out. 2024.

TENAILLON, O. et al. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 8, n. 3, p. 207–217, mar. 2010.

THISSEN, J. P.; VERNIERS, J. Inhibition by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha of the insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid response to growth hormone in rat hepatocyte primary culture. **Endocrinology**, v. 138, n. 3, p. 1078–1084, mar. 1997.

THOMPSON, M. P. et al. Increased expression of the mRNA for hormone-sensitive lipase in adipose tissue of cancer patients. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1180, n. 3, p. 236–242, 22 jan. 1993.

THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. **The Biochemical Journal**, v. 474, n. 11, p. 1823–1836, 16 maio 2017.

TISDALE, M. J. Cachexia in cancer patients. **Nature Reviews. Cancer**, v. 2, n. 11, p. 862–871, nov. 2002.

TISDALE, M. J. Molecular pathways leading to cancer cachexia. **Physiology (Bethesda, Md.)**, v. 20, p. 340–348, out. 2005.

TROBEC, K. et al. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, and insulin signaling-a pharmacological target in body wasting and cachexia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 2, n. 4, p. 191–200, dez. 2011.

TRUTSCHNIGG, B. et al. Precision and reliability of strength (Jamar vs. Biodex handgrip) and body composition (dual-energy X-ray absorptiometry vs. bioimpedance analysis) measurements in advanced cancer patients. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, v. 33, n. 6, p. 1232–1239, dez. 2008.

UBACHS, J. et al. Gut microbiota and short-chain fatty acid alterations in cachectic

cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 6, p. 2007–2021, dez. 2021.

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. 117–129, jul. 2006.

VAN ROYEN, M. et al. DNA fragmentation occurs in skeletal muscle during tumor growth: A link with cancer cachexia? **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 270, n. 2, p. 533–537, 13 abr. 2000.

VANCAMELBEKE, M.; VERMEIRE, S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 9, p. 821–834, set. 2017.

WAMSLEY, J. J. et al. Activin upregulation by NF- κ B is required to maintain mesenchymal features of cancer stem-like cells in non-small cell lung cancer. **Cancer Research**, v. 75, n. 2, p. 426–435, 15 jan. 2015.

WEIJL, N. I.; CLETON, F. J.; OSANTO, S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. **Cancer Treatment Reviews**, v. 23, n. 4, p. 209–240, jul. 1997.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS**, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, 28 mar. 2017a.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, ago. 2017b.

WILLIAMSON, G.; CLIFFORD, M. N. Role of the small intestine, colon and microbiota in determining the metabolic fate of polyphenols. **Biochemical Pharmacology**, v. 139, p. 24–39, 1 set. 2017.

WOLTERS, M. et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health - A systematic review conducted within the MyNewGut project. **Clinical Nutrition**

(**Edinburgh, Scotland**), v. 38, n. 6, p. 2504–2520, dez. 2019.

XU, D. et al. The Prebiotic Effects of Oats on Blood Lipids, Gut Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Mildly Hypercholesterolemic Subjects Compared With Rice: A Randomized, Controlled Trial. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 787797, 2021.

YOSHIDA, T. et al. The role of thioredoxin in the aging process: involvement of oxidative stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 5, n. 5, p. 563–570, out. 2003.

ZELKO, I. N.; MARIANI, T. J.; FOLZ, R. J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 33, n. 3, p. 337–349, 1 ago. 2002.

ZENG, Q. et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 13424, 17 set. 2019.

ZHANG, H. et al. Oxidative stress: Roles in skeletal muscle atrophy. **Biochemical Pharmacology**, v. 214, p. 115664, ago. 2023.

ZHOU, L. et al. Amiloride ameliorates muscle wasting in cancer cachexia through inhibiting tumor-derived exosome release. **Skeletal Muscle**, v. 11, n. 1, p. 17, 6 jul. 2021.

ZIEMONS, J. et al. Gut microbiota and metabolic aspects of cancer cachexia. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 35, n. 3, p. 101508, maio 2021.

ZITVOGEL, L. et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. **Science Translational Medicine**, v. 7, n. 271, p. 271ps1, 21 jan. 2015.

Apêndice 1- Termo de consentimento livre e esclarecido

Universidade Federal de São Paulo – Campus Baixada Santista farinha de semente de uva

Rua Silva Jardim: nº 136 – Vila Mathias; CEP: 11015-020

Pesquisador: Felipe Aguiar Pupo Seabra Malta

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Daniela Caetano Gonçalves

ESTUDO: “Suplementação de farinha de semente de uva como estratégia para reversão da perda de massa muscular em pacientes com caquexia associada ao câncer colorretal em período perioperatório”.

O (a) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa do projeto citado pois possui diagnóstico positivo de tumor maligno colorretal e passará por cirurgia para a retirada desse tumor. Neste estudo pretendemos avaliar os possíveis efeitos positivos da suplementação de farinha de semente de uva no aumento da massa muscular em pacientes com caquexia do câncer colorretal durante o período: pré e pós cirúrgico: de 2 meses. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua participação neste estudo será de muita importância para nós e para a ciência: que busca compreender melhor sua doença e possíveis tratamentos. Caso o (a) Sr. (a) não queira participar ou desistir a qualquer momento: isso não causará nenhum prejuízo ao seu tratamento: ou seja: sua participação é espontânea.

I. O estudo é de importância para que possamos investigar as possíveis causas da caquexia: uma condição caracterizada pela grande perda de peso: fraqueza muscular: cansaço e diminuição do apetite. Nosso objetivo é verificar a eficácia do suplemento de farinha de semente de uva rico em antioxidantes na composição corporal: parâmetros bioquímicos: qualidade de vida: anorexia e em testes de força.

II. Aceitando participar da pesquisa: na sua cirurgia: o cirurgião irá: ao

remover o tumor colorretal: retirar especificamente um pequeno fragmento de cerca de 1 g desse tumor para que possamos fazer a análise do material em nosso estudo. Para tal coleta: não haverá nenhuma modificação do procedimento cirúrgico: já que a sua cirurgia é justamente para a retirada do tumor. Em um outro momento da cirurgia será retirado um fragmento ainda menor: do tamanho de um grão de feijão: do músculo de sua barriga (reto abdominal). O procedimento de coleta do músculo abdominal não faz parte da rotina operacional de sua cirurgia e será realizado especificamente para esta pesquisa. Essa pequena amostra será retirada de uma região do músculo abdominal na qual o cirurgião obrigatoriamente já iria fazer incisão para acessar o tumor e: portanto: não provocará riscos adicionais. As coletas nos permitirão avaliar o comportamento molecular do tumor e do seu músculo e são fundamentais para entendermos melhor a doença chamada caquexia. As coletas não aumentarão o tempo de sua cirurgia em mais de 5 minutos e nem requisitarão prolongamento da anestesia: pois os procedimentos realizados para a coleta são: em suma: os mesmos da cirurgia.

III. Os participantes deste estudo serão suplementados com farinha de semente de uva em uma dosagem de 8 g por dia OU suplemento placebo composto de amido na mesma quantidade. Nenhum dos suplementos apresenta toxicidade e os voluntários e pesquisadores não saberão o conteúdo da suplementação oferecida até o final do estudo. Esta suplementação será oferecida por 56 dias (8 semanas). Os riscos da suplementação de farinha de semente de uva à saúde são mínimos: como possíveis desconfortos gastrointestinais leves (arrotos: flatulências: azia: constipação).

IV. Mesmo que o (a) senhor (a) concorde com a doação de todas as amostras: o cirurgião e a equipe médica poderão coletar apenas algumas delas ou mesmo: nenhuma: conforme a condução da cirurgia: para que não haja aumento de riscos ou qualquer prejuízo para o (a) senhor (a);

V. O (a) senhor (a) será em função da participação na pesquisa submetido a coletas de sangue além das previstas em sua rotina de tratamento ambulatorial/hospitalar para que possamos avaliar diversos marcadores biológicos da sua saúde. As coletas (20mL de sangue) serão feitas em 4 momentos: 30 dias antes da cirurgia; no dia anterior à cirurgia; no 7º dia após a cirurgia; e: por fim: no

30º dia após a cirurgia: que representa o término do estudo. A coleta será realizada por um profissional da saúde devidamente habilitado e ocorrerá no próprio hospital: em condições de assepsia: ou seja: de higiene total. A coleta de sangue pode causar algum desconforto no momento e posterior: e algumas vezes: aparecimento de hematoma (mancha roxa);

VI. O (a) senhor (a) pode ser convidado a realizar outros exames pelo seu médico: dentro da conduta clínica regular: cujo resultado também poderá ser usado na pesquisa;

VII. O (a) senhor (a) passará por uma avaliação de composição corporal: que permite saber o quanto possui de músculo: gordura e massa óssea. O exame: que dura menos de 5 minutos e não necessita a remoção total da roupa: investigará se a suplementação modificou a sua composição corporal. O (a) senhor (a) permanecerá de pé na balança de bioimpedância enquanto segura os eletrodos de aderência: não oferecendo riscos à sua saúde. Os exames de avaliação da composição corporal serão realizados nos mesmos 4 momentos citados nos itens IV e V. Nesses encontros ainda lhe será solicitado em cada um deles que você responda alguns questionários - que irão avaliar a sua qualidade de vida: seu nível de fadiga: sua ingestão alimentar e seu estado nutricional. Por fim: também iremos medir como está a sua força nesses dias: a partir de um teste no qual você terá que apertar uma espécie de garra com a mão durante 3 segundos;

VIII. As coletas de sangue e tecidos: os exames de composição corporal e os questionários servirão para avaliar a sua saúde ao longo do período do estudo: ajudando-nos a avaliar melhor o estudo e compreender a sua doença: que poderão ajudar na busca de tratamentos. As análises dos materiais coletados serão realizadas no Laboratório de Nutrição e Fisiologia Endócrina: localizado no campus Baixada Santista da UNIFESP A participação neste projeto não tem como objetivo: contudo: tratar sua doença: mas sim dar uma contribuição para que possamos entender e definir as alterações que ocorrem no organismo devido à doença;

IX. O (a) senhor (a) não terá nenhuma despesa financeira com relação aos procedimentos médicos: clínicos e terapêuticos efetuados no estudo;

X. O (a) senhor (a) não receberá nenhuma compensação financeira por

participação do estudo: pois os procedimentos do estudo serão realizados nas visitas ao hospital: previamente indicadas pelo corpo médico: que o (a) senhor (a) rotineiramente já faria: participando do estudo ou não. Caso haja gastos extra não previstos: como de transporte e alimentação: eles serão ressarcidos conforme Resolução CNS 466/2012: item IV.3.g;

XI. O (a) senhor (a) tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar: sem necessidade de qualquer explicação;

XII.A desistência não causará nenhum prejuízo à sua saúde ou bem-estar físico e nem interferirá no seu atendimento: tratamento médico ou nos agendamentos futuros necessários;

XIII. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo: mas o (a) senhor (a) deve concordar que sejam divulgados em publicações científicas (resumos de congressos: livros e artigos de periódicos científicos): desde que seus dados pessoais não sejam mencionados. Isso é importante para garantir que a pesquisa possa ser conhecida e possivelmente melhorar o diagnóstico: o atendimento e o tratamento de pacientes com a mesma doença que a sua;

XIV. Se constatada ao final do estudo eficácia significativamente superior da intervenção com suplementação de farinha de semente de uva sobre a intervenção comparativa (placebo): o mesmo tratamento (suplementação de farinha de semente de uva) será também disponibilizado aos grupos controles (Resolução 466/2012 do CNS);

XV. O material coletado poderá ser armazenado em soluções específicas para cada técnica em freezer sob temperatura inferior a -80°C com o objetivo de manter a integridade das amostras para posterior utilização: sempre dentro da mesma linha de pesquisa;

XVI. O material humano coletado: ao término da presente pesquisa: será armazenado no Laboratório Biologia e Epidemiologia Molecular (BIOMOL FINEP) do campus Baixada Santista da UNIFESP localizado na Rua Silva Jardim: 136: para possivelmente ser utilizado em futuros estudos: previamente aprovados pelo CEP/CONEP: não diretamente relacionados a este projeto. Em caso de novas

pesquisas com o material armazenado: será solicitado ao (à) Sr. (a) consentimento: autorizando a utilização de seu material biológico: 170

- Concordo em participar do presente estudo: porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico: devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa;

- Concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico: sendo necessário o meu consentimento a cada nova pesquisa: que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e: se for o caso: pela CONEP.

XVII. Caso o (a) senhor (a) desejar: poderá: pessoalmente: tomar conhecimento dos resultados ao final desta pesquisa:

- Desejo conhecer os resultados desta pesquisa
- Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa

XVIII. Em qualquer etapa do estudo: o Sr. (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o aluno Felipe Aguiar Pupo Seabra Malta sob supervisão da Dr.^a Daniela Caetano Gonçalves: que pode ser encontrada no endereço: Rua Silva Jardim: 136: sala 102: Santos: São Paulo. Caso seja necessário entrar em contato com a equipe do estudo: você pode enviar e mail para dacaetano@hotmail.com ou entrar em contato via telefone com a pesquisadora Dr.^a Daniela Caetano Gonçalves pelo número (11) 99674 5133: que estará disponível 24 horas para atendimento. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa: entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unifesp. Rua Botucatu: n: 740: Vila Clementino: São Paulo/SP - 04023-900. Telefone: (011) 5571-1062; (011) 5539-7162. E-mail: cep@unifesp.edu.br

XIX. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias: sendo que uma das vias será arquivada pelo pesquisador responsável: na Universidade Federal de São Paulo – Campus Baixada Santista e a outra via será fornecida a você. 171 172

XX. Caso ocorra qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os

procedimentos aos quais o (a) Sr. (a) será submetido: lhe será garantido (a) o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição: mesmo que ainda não se tenha comprovado que o dano seja decorrente da pesquisa. E se o dano for decorrente da pesquisa: o (a) Sr. (a) terá direito a indenização determinada por lei.

Consentimento do Participante

Eu: _____: portador do documento de Identidade _____ fui informado de maneira clara e objetiva sobre os objetivos do estudo “Suplementação de farinha de semente de uva como estratégia para reversão da perda de massa muscular em pacientes com caquexia associada ao câncer colorretal em período perioperatório”: bem como pude esclarecer minhas dúvidas sobre os procedimentos. Tenho ciência de que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

“Declaro: recebendo uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: que concordo: após ler o documento e esclarecer minhas dúvidas: em participar desse estudo”.

Santos: _____ de _____ de 20__.

Nome e assinatura do participante

“Declaro que presenciei a solicitação de consentimento: esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante”.

Santos: _____ de _____ de 20__.

Nome e assinatura da Testemunha

“Declaro que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos e que obtive de forma apropriada e voluntária: o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente (ou representante legal) para a participação neste estudo”.

Santos: _____ de _____ de 20__.

Prof.^a Dr.^a Daniela Caetano Gonçalves

Apêndice 2- Recordatório 24 horas.

RECORDATÓRIO 24H	
ID:	Data do registro: 10 de out. de 2024
Avaliação: F1 ▾	Respondente: Participante ▾
Avaliador (a): Giovanna ▾	Modo: Presencial ▾

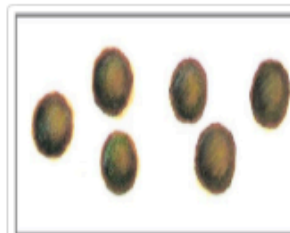
Lista de Alimentos	Quantidade	Medida Caseira	Peso / Vol. (g ou mL)
Refeição: Café da Manhã ▾		Horário: 09:00	Local: Casa ▾

Refeição: Lanche da Manhã ▾	Horário: 11:00	Local: Comércio ▾	
Refeição: Almoço ▾	Horário: 12:30	Local: Casa ▾	
Refeição: Selecionar ▾	Horário:	Local: Casa ▾	
Refeição: Jantar ▾	Horário: 20:00	Local: Casa ▾	
Refeição: Selecionar ▾	Horário:	Local: Casa ▾	

OBSERVAÇÕES:

Anexo 1- Escala de bristol

Escala de Bristol (Selecione o tipo de fezes que mais se parece com o seu nos últimos 7 dias) *



Pequenas bolinhas duras, separadas como coquinhos (difícil para sair)

TIPO 1



Formato de linguiça encaroçada, com pequenas bolinhas grudadas

TIPO 2



Formato de linguiça com rachaduras na superfície

TIPO 3



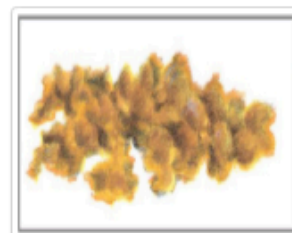
Alongada com formato de salsicha ou cobra, lisa e macia

TIPO 4



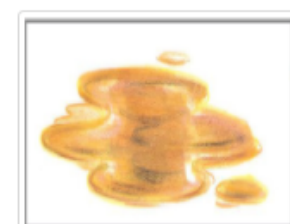
Pedacos macios e separados com bordas bem definidas (fáceis de sair)

TIPO 5



Massa pastosa e fofa, com bordas irregulares

TIPO 6



Totalmente líquida, sem pedaços sólidos

TIPO 7

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.