

Jejum ou *fasting mimicking diet* como estratégia para manejo de efeitos adversos em pacientes submetidos a quimioterapia: uma revisão sistemática

Fasting or fasting mimicking diet as a strategy for managing adverse effects in patients undergoing chemotherapy: a systematic review

DOI: 10.37111/braspenj.2024.39.1.17

Renata Pasetchny Ribeiro¹
Ludiane Alves do Nascimento²
Erika Yuri Hirose Murahara³
Ana Lúcia Chalhoub Chediak Rodrigues⁴
Ariane Nadolskis Severine⁵
Tainá Teixeira Ortega⁶

Unitermos:

Jejum. Restrição calórica. Câncer.

Keywords:

Fasting. Caloric restriction. Cancer.

Endereço para correspondência:

Renata Pasetchny Ribeiro
Rua Ricardo Marcos de Madureira Moreira, 125, Apartamento 32 – Jd. Refúgio – Sorocaba, SP – CEP: 18045-470
Email: reeh.ribeiro@gmail.com

Submissão:

13 de agosto de 2024

Aceito para publicação:

13 de novembro de 2024

Data da publicação:

22 de novembro de 2024

RESUMO

Introdução: O jejum e a *fasting mimicking diet* são estratégias para reduzir os efeitos adversos (EA), aumentando a sensibilização diferencial ao estresse em células tumorais e aumentando a captação do quimioterápico, ocasionando estresse oxidativo e dano ao DNA. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática, utilizando as bases de dados Pubmed e Scopus, por meio do método PRISMA e a ferramenta de Colaboração Cochrane RoB 2.0 para avaliar o risco de viés. **Resultados:** Foram incluídos 7 ensaios clínicos randomizados (ECRs). Os ECRs avaliaram o jejum por diferentes períodos: 18, 60, 48 ou 96 horas. A maioria dos ensaios utilizou os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) para avaliar os EA. Não foram observados EA grau V. A maioria dos EA foi grau I ou II, e em todos os ECRs, ambos os grupos apresentaram algum tipo de toxicidade relacionada ao tratamento. Estomatite, cefaleias, sensação de fraqueza, mucosite, diarreia, vômito, náusea, toxicidades auto-relatadas e menor adiamento da quimioterapia foram significativamente menores durante o jejum ($p=0,013$; $p=0,002$; $p=0,024$; $p=0,004$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,009$; $p=0,023$ e $p=0,034$, respectivamente). Nos dois grupos, houve piora clinicamente significativa de fadiga, dor, dispneia, perda de apetite e constipação ($p<0,01$). **Conclusão:** Devido à escassez de estudos, não é possível afirmar que o jejum, ou estratégias similares, amenizam os EA da quimioterapia em comparação a uma dieta regular.

ABSTRACT

Introduction: Fasting and the fasting-mimicking diet are strategies to reduce adverse effects (AEs) by increasing differential stress sensitization in tumor cells and enhancing chemotherapy uptake, causing oxidative stress and DNA damage. **Methods:** A systematic review was conducted using PubMed and Scopus databases, following the PRISMA method and utilizing the Cochrane Collaboration RoB 2.0 tool to assess risk of bias. **Results:** A total of 7 randomized clinical trials (RCTs) were included. The RCTs evaluated fasting over different periods: 18, 48, 60 and 96 hours. Most trials used the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) to assess AEs. No grade V AEs were observed. Most AEs were grade I or II, and in all RCTs, both groups experienced some type of treatment-related toxicity. Stomatitis, headaches, weakness, mucositis, diarrhea, vomiting, nausea, self-reported toxicities, and chemotherapy delay were significantly lower during fasting ($p=0.013$; $p=0.002$; $p=0.024$; $p=0.004$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.009$; $p=0.023$, and $p=0.034$, respectively). Both groups reported clinically significant worsening of fatigue, pain, dyspnea, loss of appetite, and constipation during treatment ($p<0.01$). **Conclusion:** Due to the scarcity of studies, it is not possible to confirm that fasting or similar strategies can mitigate chemotherapy-induced AEs compared to a regular diet.

1. Nutricionista especialista em oncologia pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.
2. Nutricionista sênior do Serviço de Alimentação Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.
3. Nutricionista especialista do Serviço de Alimentação Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.
4. Coordenadora do Serviço de Alimentação Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.
5. Gerente do Serviço de Alimentação Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.
6. Nutricionista sênior do Serviço de Alimentação Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A palavra câncer é utilizada para designar um conjunto de mais de 100 doenças, que sofrem mutações genéticas e possuem habilidade de resistência a tratamentos e potencial de causar a morte do hospedeiro. Ela representa um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil, com um aumento do número de casos a cada ano¹.

O tratamento do câncer pode ser realizado através de algumas modalidades terapêuticas de forma isolada ou em conjunto, sendo a quimioterapia uma das estratégias¹. No entanto, ainda que este tratamento tenha benefícios, as toxicidades causadas por essa terapia podem acometer o trato gastrointestinal, ocasionando diversos efeitos adversos (EA), que podem perdurar por dias após a aplicação e implicar nos resultados desta técnica²⁻⁵. O jejum consiste no consumo somente de água durante algumas horas ou dias. Ele surge como uma opção para reduzir os efeitos adversos ocasionados pelos antineoplásicos. Em virtude da dificuldade de aplicação, a *fasting mimicking diet* (dieta que mimetiza o jejum) aparece como uma opção, devido sua capacidade de exercer função semelhante ao jejum, reduzindo a ativação de vias de sinalização de glicose/insulina^{6,7}.

O jejum de curto prazo aumenta a sensibilização diferencial ao estresse em células cancerígenas, quando comparadas às células saudáveis. No período de privação de nutrientes, em células saudáveis, há o desligamento de vias que promovem o crescimento e reprodução celular, fator que favorece maior tolerância a diversos estressores, tais como a quimioterapia⁸. Porém, as células cancerígenas não são capazes de inativar estas vias, ocasionando a perda da habilidade de se adaptar a situações de privação de nutrientes. A persistência em crescimento faz com que o jejum amplie a sensibilização diferencial ao estresse em células tumorais e aumente a captação do quimioterápico, ocasionando aumento do estresse oxidativo e dano do DNA⁸.

O jejum leva a alterações metabólicas profundas e favorece um efeito anti-Warburg, reduz a oferta de glicose, diminui a síntese de ATP e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, importante para induzir a apoptose⁹. O jejum também é associado à redução em número e gravidade das toxicidades causadas pela quimioterapia¹⁰.

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo avaliar as evidências da literatura científica relacionadas ao jejum ou *fasting mimicking diet* como estratégia de redução dos efeitos adversos nos pacientes oncológicos que realizam o tratamento quimioterápico.

MÉTODO

Utilizamos o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para auxiliar na organização deste estudo através do seu checklist¹¹. Esse foi um estudo de revisão sistemática, conduzido conforme o Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções^{12,13}, com a finalidade de reunir e resumir resultados encontrado em pesquisas do tipo ensaio clínico randomizado (ECR), com registro no PROSPERO (CRD42024529246).

A pergunta norteadora foi fundamentada na estratégia PICO, resultando na pergunta: “O jejum ou *fasting mimicking diet* pode auxiliar no manejo do efeito adverso ocasionado pela quimioterapia em pacientes oncológicos?”.

A busca de artigos originais foi feita entre março e agosto de 2023, nas bases de dados Pubmed e Scopus, utilizando as palavras-chave: “*fasting*”, “*caloric restriction*” e “*cancer*”, limitado a título e resumo, com a utilização dos termos da lógica booleana “AND” e “OR” e filtro aplicado com um limite de 10 anos, incluindo apenas artigos em inglês, português e espanhol, com texto completo, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados. Os critérios de inclusão foram: (1) estudos em humanos; (2) estudos que avaliaram o jejum ou *fasting mimicking diet* em pacientes oncológicos durante a quimioterapia visando melhora dos eventos adversos e (3) pacientes adultos. Os critérios de exclusão foram: (1) estudos duplicados; (2) estudos não disponíveis na forma de artigo original completo; (3) estudos com amostra não caracterizada e que utilizaram outras estratégias para manejo da toxicidade e (4) estudos *in vitro*.

Os resultados da pesquisa foram importados para a ferramenta Rayyan¹⁴ e os resumos considerados relevantes para o tema de interesse foram selecionados por dois pesquisadores e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Possíveis divergências entre os autores foram resolvidas através de um terceiro revisor. O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta da Colaboração Cochrane RoB 2.0^{15,16}.

RESULTADOS

Um total de 247 artigos foram encontrados nas bases de dados. Depois de remover duplicatas, foi realizado a triagem de títulos/resumos, sendo excluídos 232 artigos. Dentre os motivos, estão estudos em animais, *in vitro*, tipo de estudo, texto não completo e artigos sobre outros temas. Desses, foram revisados 11 textos na íntegra, dos quais 7 artigos atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1). As informações dos artigos selecionados estão descritas na Tabela 1. Em relação aos tipos de tumores estudados,

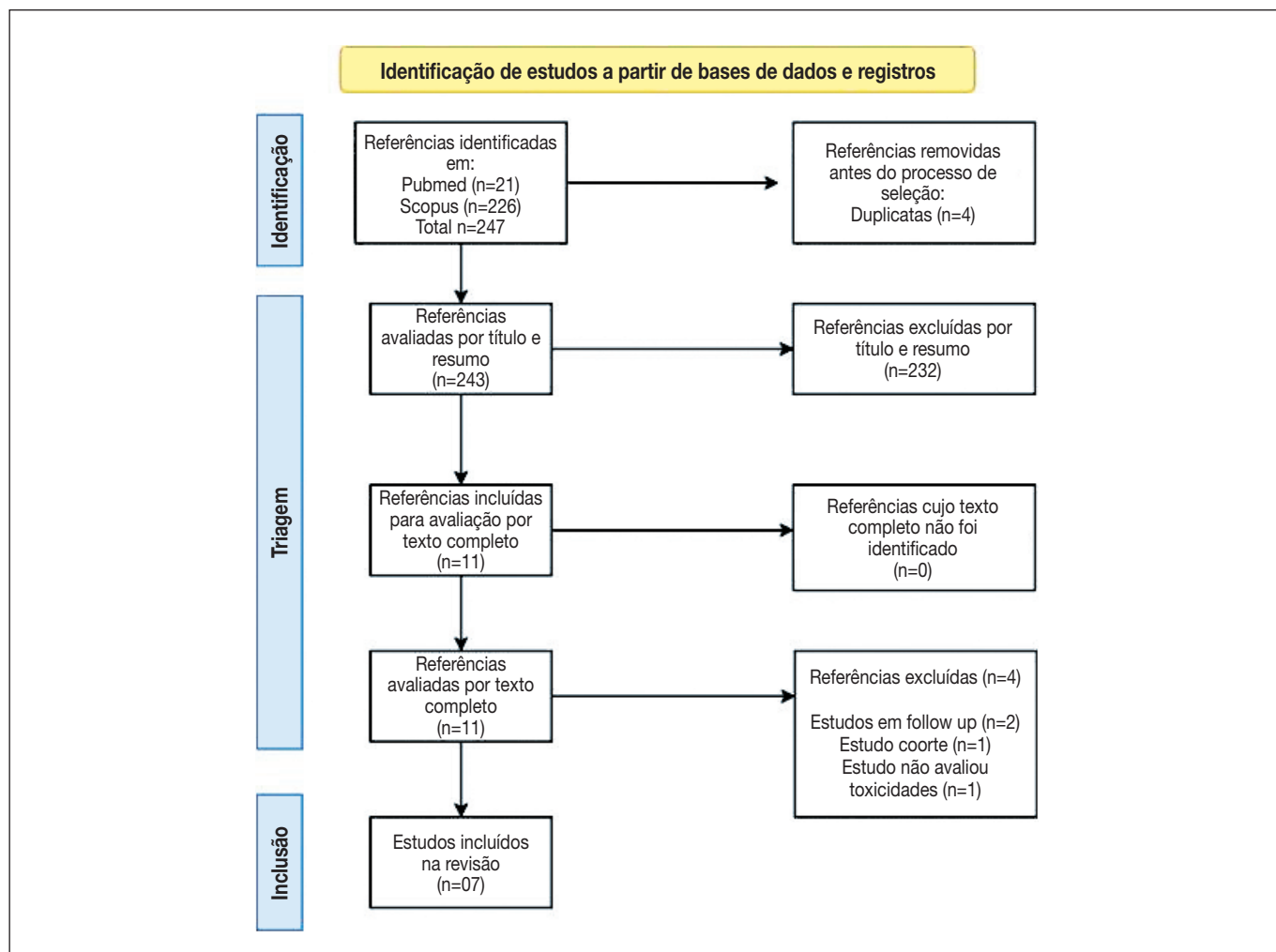


Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020¹² (adaptado e traduzido) com o processo de seleção dos estudos.

todos os ECRs foram realizados com tumores femininos, sendo que seis incluíram pacientes com câncer de mama, três contiam câncer de ovário e dois envolviam câncer no colo de útero. Os participantes dos ECRs não apresentavam desnutrição, doenças cardíacas, diabetes, histórico de transtorno alimentar, gravidez e também não perderam peso nos últimos meses.

Os ECRs utilizaram diversas estratégias de jejum que divergem entre si, tais como *fasting mimicking diet*, o jejum de curto prazo e o jejum intermitente, para mitigar os efeitos adversos. Para avaliar as toxicidades, cinco ECRs^{17,19,21,22} utilizaram os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE). Bauersfeld et al.²⁰ utilizaram o sistema de avaliação funcional de terapia de doenças crônicas (FACIT®), Avaliação Funcional da Terapia do Câncer - Geral (FACT-G) e o escore Trial Outcome Index (TOI). Lugtenberg et al.²³ aplicaram o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer Core 30 (EORTC-QLQ-C30) e o

Questionário de Câncer de Mama (EORTC-QLQ-BR23) para aferir os eventos adversos.

Em relação a outros medicamentos incluídos nos ECRs, antieméticos^{17,19-21,23} e dexametasona foram administrados para todos os participantes, ambos os grupos. Somente dois ECRs^{18,22} não documentaram se houve a utilização dessas medicações.

Em relação aos resultados obtidos, não houve eventos adversos de grau V nos ECRs. Nos ECRs de Groot et al.²¹ e Groot et al.¹⁷, os participantes apresentaram toxicidade de grau III/IV. Neutropenia febril, fadiga e infecção ocorreram em 6 pacientes no grupo jejum e 3 no grupo controle²¹, e neutropenia e neutropenia febril ocorreram em 75,4% e 65,6% no grupo jejum e controle, respectivamente¹⁷. Acerca das toxicidades de grau III, foi registrado um caso de náusea durante o ciclo de jejum¹⁸, dois pacientes do grupo controle apresentaram neutropenia^{19,22} e outros dois apresentaram síncope e desidratação ocasionada por vômitos²². No ECR de Bauersfeld et al.²⁰, não ocorreram toxicidades de grau III.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Tipo de câncer	Tamanho do estudo	QT	Intervenção	Comparação	Nº de desistência	Resultados	Conclusão
Groot et al., 2020 ¹⁷	Mama. HER2-negativo, estágio II/III (cT1cN + ou ≥T2 qualquer cN, cM0). A maioria com tumor ductal e RE+/RP+.	131	8 ciclos de QT AC-T neoadjuvante ou 6 ciclos de QT FEC-T neoadjuvante, todos a cada 3 semanas.	- FMD (baixo teor de aminoácidos à base de plantas, composta por sopas, caldos, líquidos e chá) por 4 dias (3 dias antes e no dia da QT); - O conteúdo calórico diminuiu do dia 1 (~1200 kcal) para os dias 2–4 (~200 kcal).	DR	2	65 pacientes receberam FMD e 64 foram parte do GC. Neutropenia e Neutropenia febril (Grau III/IV) sem diferença significativa entre os grupos (27,7% FMD versus 23,8% GC, p= 0,580).	Não houve diferença entre FMD e DR.
Zorn et al., 2020 ¹⁸	Mama, endométrio, ovário e colo de útero. - 73% CA de mama; - 80% entre T1 e T2; - 93,4% entre N0 e N1; - 10% com metástase.	51	QT neoadjuvante ou adjuvante com um mínimo de 4 ciclos do mesmo protocolo de QT em um intervalo de 3 a 4 semanas: - Paclitaxel/ carboplatina - Epirubicina/ ciclofosfamida - Docetaxel/ ciclofosfamida	- Grupo A: STFM (2-3 ciclos de QT) após DR (2-3 ciclos de QT); - Grupo B: DR (2-3 ciclos de QT) após STFM (2-3 ciclos de QT); - Grupo C: Cetogênica + STFM após DR - Grupo D: DR após cetogênica + STFM. - STFM: 25% da NC (400 a 600 kcal/dia) composta de 75% gordura, 15% proteína e 10% carboidratos + 2,5 l de líquidos sem calorias (água, chá de ervas e bebidas dietéticas sem cafeína e álcool); - Jejum de 96 h (3 dias antes da QT e 1 dia após a QT).	-	21	7 pacientes no grupo A e 9 no grupo B considerados. Estomatite, cefaleia e fraqueza significativamente menos frequente durante os ciclos jejum (p=0,013; p=0,002 e p=0,024, respectivamente). A gravidade total das toxicidades foi significativamente reduzida durante os ciclos jejum (p=0,023). Menor adiamentos de QT durante os ciclos de jejum (p=0,034). Nenhuma mudança significativa na fadiga.	Não houve diferença entre STFM e DR.
Omar et al., 2022 ¹⁹	Mama. - HER2-negativo; - A maioria com RE+/RP+, estágio II ou III.	48	AC repetidos a cada 3 semanas por 4 ciclos.	- JI de 18 h, podendo consumir até 750kcal nas 6 h livres para se alimentar. - Poderiam beber água durante o horário de jejum e ingerir pequenas quantidades de alimentos compostos principalmente de vegetais, frutas e uma pequena quantidade de proteínas e carboidratos com limitação de açúcar e gorduras. - O JI ocorreu em 3 dias consecutivos, sendo 1 dia antes da QT, no dia da QT e um dia após, repetido a cada 3 semanas durante quatro ciclos.	DR	0	24 pacientes no grupo JI e 24 pacientes no GC. Mucosite, diarreia, vômito e náusea maior no grupo DR (p=0,004, p<0,001, p<0,001 e p=0,009, respectivamente). Constipação presente no grupo JI (p= 0,004). Nenhuma diferença significativa entre os dois grupos na incidência de trombocitose, neutropenia, cefaleia, perda de cabelo ou fadiga.	Não houve diferença entre JI e DR.

Continuação Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Tipo de câncer	Tamanho do estudo	QT	Intervenção	Comparação	Nº de desistência	Resultados	Conclusão
Bauersfeld et al., 2018 ²⁰	Mama e ovário. - 30 CA de mama e 4 CA de ovário; - 97% entre T1-T3; - 50% pN1; - 30% CA de mama triplo negativo e 36,7% Luminal B/HER-2.	50	- Para pacientes com câncer de mama: EC, FEC-D; FEC-D + trastuzumabe, AC-T, EC-T, ACT e D+ pertuzumabe + trastuzumabe. - Para pacientes com câncer de ovário: P mono, P + T, EC-T + P e P + T + bevacizumabe.	- Grupo A foi randomizado para um STF de 60 h durante as 3 primeiras das 6 QT programadas (36 h antes a 24 h após a QT) seguido de DR durante as 3 QT seguintes; - O Grupo B foi alocado para DR durante as 3 primeiras QT, seguido de STF durante as 3 últimas QT. STF: quantidades ilimitadas de água, chá de ervas, 200 calorias de suco de vegetais e pequenas quantidades padronizadas de caldo de vegetais light, com ingestão energética total diária máxima de 350 calorias.	DR	16	18 participantes no grupo A e 16 no grupo B. - Grupo A, no ciclo jejum houve um efeito benéfico estatisticamente e clinicamente significativo na QV e fadiga; - Grupo B, os ciclos de jejum não foram associados a uma redução significativa da QV e fadiga. Na escala FACT-G, escala FACIT e TOI, houve aumento significativo na QV no Grupo A.	Não houve diferença entre STF e DR.
Groot et al., 2015 ²¹	Mama. - HER2 negativo, estágio II e III; - 8 em tratamento adjuvante; - 9 eram N+; - 9 eram RE+ e 6 RP+.	13	ACT no primeiro dia de cada ciclo de três semanas (seis ao todo).	Grupo STF (24 h antes da QT e 24 h após a QT) podia beber água, café ou chá sem açúcar.	DR	0	7 pacientes no grupo STF e 6 no grupo GC. Efeitos colaterais Grau I/II: - fadiga, mucosite, tontura maior no grupo DR; - infecção, neuropatia, diarreia, náusea e constipação maior no grupo jejum. Não houve diferença significativa na incidência de efeitos colaterais de grau III/IV entre os grupos.	Não houve diferença entre STF e DR.
Riedinger et al., 2020 ²²	Ovário, útero e colo do útero. - 9 CA de ovário, 8 de útero e 1 de colo de útero; - 13 em estágio III e 3 em IV; - 17 em diagnóstico primário. Tratamento neoadjuvante.	24	- QT: bevacizumabe, carboplatina, cisplatina, docetaxel, doxorubicina, gencitabina e paclitaxel; - Sessões de QT a cada 3 semanas, com pelo menos 6 ciclos.	- GJ e grupo DR; - JJ por 24 h antes e 24 h após os tratamentos com QT; - Poderiam manter hidratação adequada com água, café preto ou chá sem adoçante.	DR	4	10 participantes no GJ e 10 no GC. Neutropenia grau III presente somente no GC. Melhora nos parâmetros hematológicos com menos toxicidade grau II ou maior no jejum (p= 0,73). A neuropatia grau I ou II foi semelhante entre os grupos.	Não houve diferença entre JJ e DR.

Continuação Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Tipo de câncer	Tamanho do estudo	QT	Intervenção	Comparação	Nº de desistência	Resultados	Conclusão
Lugtenberg et al., 2021 ²³	Mama. HER2-negativo, estágio II/III (cT1cN + ou ≥T2 qualquer cN, cM0). A maioria com tumor ductal e RE+/RP+	131	8 ciclos de QT AC-T neoadjuvante ou 6 ciclos de QT FEC-T neoadjuvante, todos a cada 3 semanas.	- FMD (baixo teor de aminoácidos à base de plantas, composta por sopas, caldos, líquidos e chá) por 4 dias (3 dias antes e no dia da QT); - O conteúdo calórico diminuiu do dia 1 (~1200 kcal) para os dias 2-4 (~200 kcal).	DR	2	65 receberam FMD e 64 GC. O grupo jejum apresentou melhores pontuações em insônia (p= 0,068). Os escores de funcionamento físico, funcional e cognitivo diminuíram em ambos os grupos (p <0,01). Em ambos os grupos houve piora clinicamente relevante e significativa da fadiga, dor, dispneia, perda de apetite e constipação (p<0,01), além de piora das náuseas.	Não houve diferença entre FMD e DR.

Nº = número; QT = quimioterapia; JJ = jejum; JI = jejum intermitente; GJ = grupo jejum; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona; GC = grupo controle; CA = câncer; AC-T = doxorubicina e ciclofosfamida + docetaxel; FEC-T (5-fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida + docetaxel); FMD = *fasting mimicking diet*; STFm = jejum de curto prazo modificado; STF = jejum de curto prazo; EC = epirrubina e ciclofosfamida; FEC-D = fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida + docetaxel; ACT = doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel; EC-T = epirrubina e ciclofosfamida + paclitaxel; D = docetaxel; P = carboplatina; T = paclitaxel; ECT+P = epirrubina e ciclofosfamida + paclitaxel + carboplatina; P+T = carboplatina + paclitaxel; NC = necessidade calórica; AC = doxorubicina + ciclofosfamida; DR = dieta regular; QV = qualidade de vida.

A maioria dos artigos relatou eventos adversos de grau I e II. Zorn et al.¹⁸ apresentaram fadiga, náusea e estomatite como toxicidades mais frequentes, sendo esta última reduzida nos ciclos de jejum. Riedinger et al.²² observaram uma propensão de melhora em relação aos parâmetros hematológicos, com menor toxicidade presente no grupo jejum (p=0,73). Porém, houve semelhança entre os dois grupos quanto ao parâmetro neuropatia ocasionada pela quimioterapia²².

Groot et al.²¹ demonstraram mais efeitos colaterais em relação a fadiga, mucosite e tontura no grupo controle. O grupo jejum apresentou maior número de infecção, neuropatia, diarreia, náusea, problemas oculares e constipação, porém, sem diferenças significativas entre os grupos. Da mesma forma, o ECR de Zorn et al.¹⁸ demonstrou que a infecção e a neuropatia foram mais presentes no grupo jejum. A fadiga esteve presente no grupo jejum e a náusea

mostrou-se mais existente no grupo controle. Já a diarreia e constipação ocorreram de forma semelhante entre os dois grupos¹⁸. No ECR de Omar et al.¹⁹, a constipação esteve presente de forma significativa (p= 0,004) somente no grupo jejum.

Além desses efeitos adversos, o ECR de Zorn et al.¹⁸ trouxe outras toxicidades. A insônia e artralgia foram mais presentes no grupo jejum. Apetite reduzido, estomatite e dor foram mais comuns no grupo controle. Os sintomas de depressão e esofagite entre os dois grupos tiveram números semelhantes e a manifestação de fome, dor de estômago e cabeça foi evidenciada somente no grupo controle. Por outro lado, a dispneia, edema e vômito esteve presente somente no grupo jejum. Lugtenberg et al.²³ demonstraram que em relação a insônia, o grupo jejum apresentou melhores resultados, mas sem diferença estatística, quando comparado ao grupo controle (p=0,068), na análise por protocolo.

A fadiga não apresentou diferença estatisticamente importante durante os ciclos de jejum no ECR de Zorn et al.¹⁸. Em contraste, Bauersfeld et al.²⁰ demonstrou melhores resultados em relação à fadiga no grupo que realizou o jejum, quando realizado análise por protocolo. Já no ECR de Lugtenberg et al.²³, a fadiga, dor, dispneia, perda de apetite e constipação apresentaram piora significava durante todo o tratamento, em ambos os grupos ($p < 0,01$).

Groot et al.¹⁷ não observaram diferenças significativas entre os grupos em relação aos pacientes que interromperam a quimioterapia ($p = 0,580$). No entanto, Zorn et al.¹⁸ demonstraram que os pacientes do grupo jejum apresentaram significativamente menos adiamentos do tratamento quimioterápico em relação ao grupo controle ($p = 0,034$). No ECR de Riedinger et al.²², houveram duas interrupções, sendo uma por síncope e desidratação ocasionada por êmese e outra por abscesso na axila, sendo esta última não relacionada ao tratamento quimioterápico, presente somente no grupo controle.

No quesito náusea, o ECR de Lugtenberg et al.²³ demonstrou que ambos os grupos relataram piora significativa ao longo do tratamento. Omar et al.¹⁹ observou uma presença significativamente maior de náusea e êmese no grupo controle quando comparado ao grupo jejum ($p = 0,009$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Alguns sintomas ocasionados pelo protocolo de jejum foram fome^{18,20}, tontura¹⁸, fraqueza¹⁸, dores de cabeça^{18,20}, náusea leve²⁰ e reação ortostática²⁰. No ECR de Omar et al.¹⁹, somente o grupo controle apresentou mucosite e diarreia, com importância significativa ($p = 0,004$ e $p < 0,001$, respectivamente). No ECR de Zorn et al.¹⁸, a pontuação de frequência e gravidade da sensação de fraqueza autorreferida diminuiu significativamente durante os ciclos de jejum em comparação com os de dieta regular ($p = 0,024$).

Em relação à queda de cabelo, não houve diferença entre os dois grupos^{19,23}. O ECR de Omar et al.¹⁹ não

observou diferença significativa entre os grupos em relação a trombocitose, neutropenia e dor de cabeça. Já no ECR de Zorn et al.¹⁸, a frequência e gravidade das cefaleias autorreferidas diminuiu significativamente durante os ciclos de jejum quando comparados com os ciclos de dieta regular ($p = 0,002$).

Zorn et al.¹⁸ observou que a gravidade total das toxicidades autorrelatadas pelos participantes foram significativamente menores durante os ciclos de jejum, comparado aos períodos de dieta regular ($p = 0,023$). Bauersfeld et al.²⁰ relatam que, durante o jejum, todos os efeitos adversos foram de baixo grau e não foram capazes de interferir nas atividades diárias dos participantes.

Em todos os ECRs, houve desistência dos participantes ao longo do estudo, exceto no ECR de Groot et al.²¹. O ECR de Omar et al.¹⁹ concluiu o ensaio com o número de participantes proposto no início, porém, incluiu dois novos participantes ao longo do estudo depois de duas desistências no braço do jejum intermitente. Contudo, não foi descrito o momento da desistência e da inclusão dos participantes. Dentre os motivos de desistência, estão o surgimento de metástase^{17,23}, abandono antes do início do estudo^{17,18,23}, interrupção do tratamento quimioterápico, ajustes no protocolo ou adiamentos da quimioterapia^{18,20,22}, óbito²², por não se sentir bem socialmente com o jejum²², deterioração do estado geral independente do jejum¹⁸, desconfortos relacionados ao jejum^{18,20}, sentimento de sobrecarga adicional devido à participação no estudo¹⁸, desejo de não participar mais do estudo^{19,20} e aversão aos nutrientes impostos pelo estudo²⁰.

A avaliação do risco de viés dos ECRs é apresentada na Figura 2. Em geral, todos os ECRs incluídos neste estudo mostraram algum nível de viés, sendo que três^{18,20,21} deles foram classificados como tendo um alto risco de viés. Notavelmente, nenhum dos ECRs demonstrou viés em relação ao domínio 3.

ID Único	ID do estudo	Tipo de experimento	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
1	Groot et al., 2020	Fasting mimicking diet	dieta regular	+	+	+	+	+	!	+
2	Zorn et al., 2020	Jejum de curto prazo modificado	dieta regular	+	!	+	!	+	+	!
3	Omar et al., 2022	Jejum intermitente	dieta regular	+	!	+	+	!	!	!
4	Bauersfeld et al., 2018	Jejum de curto prazo	dieta regular	!	+	+	+	+	+	+
5	Groot et al., 2015	Jejum de curto prazo	dieta regular	!	+	+	+	+	+	+
6	Riedinger et al., 2020	Jejum	dieta regular	+	!	+	+	+	!	!
7	Lugtenberg et al., 2021	Fasting mimicking diet	dieta regular	+	+	+	+	+	!	!

Baixo risco
 Algumas preocupações
 Alto risco

D1 Processo de randomização
D2 Desvios das intervenções pretendidas
D3 Dados de resultados ausentes
D4 Medição do resultado
D5 Seleção do resultado reportado

Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos através da ferramenta Rob 2.0¹⁵.

DISCUSSÃO

Até o momento, os ERCs indicam que o jejum é seguro e bem tolerado apenas em pacientes com tumores ginecológicos, como mama, ovário e útero, sem complicações graves relatadas. Mais especificamente, no caso do câncer de mama, a prática é considerada segura para tumores HER2-negativos e positivos para receptores de estrógeno e progesterona^{17,18,21,23} em estágios I, II e III^{17-21,23}. Nos outros tipos de câncer, os pacientes analisados abrangiam estágios variados, desde o I até o IV^{18,20,22}. Apenas um estudo, conduzido por Zorn et al.¹⁸, incluiu pacientes com metástase.

O trabalho publicado por Safdie et al.¹⁰ descreve dez casos em que os pacientes resolveram jejuar voluntariamente por um período de 48 a 140 horas antes e/ou 5 a 56 horas após a quimioterapia, com diversos tipos de tumores. Nele, houve sintomas como fome, tontura e dores de cabeça, sem que interferissem nas atividades diárias, durante os ciclos de jejum, com resultados semelhantes a dois ECRs incluídos nessa revisão^{18,20}. Em concordância com o ECR de Safdie et al.¹⁰, o ECR de Omar et al.¹⁹ relatou maior prevalência de náusea, mucosite e diarreia no grupo controle.

Dorff et al.²⁴ realizaram um estudo de coorte em que avaliou o jejum durante a quimioterapia. Os pacientes foram divididos em 3 coortes (24 horas, 48 horas e 72 horas de jejum), podendo consumir até 200 kcal/dia. Foram apresentados como sintomas relacionados ao jejum a fadiga, dor de cabeça, tontura, hipoglicemia, hiponatremia e hipotensão, sintomas semelhantes aos apresentados por dois estudos^{18,20}. Em relação às outras toxicidades²⁴, náusea, vômito, diarreia e constipação estiveram presentes no grupo jejum. Esses resultados são semelhantes aos ECRs apresentados nesta revisão^{18,19,21}. A neutropenia de grau III e IV esteve presente em 7 pacientes da coorte²⁴, assim como em dois ECRs desta revisão^{17,21}. Em contrapartida, Omar et al.¹⁹ e Riedinger et al.²² demonstraram que a neutropenia esteve presente somente no grupo controle. Valdemarin et al.²⁵ apresentaram um ensaio clínico de grupo único, realizado com 90 pacientes submetidos ao protocolo de fasting mimicking diet, por 3 a 4 dias. Os sintomas relatados pelos pacientes foram somente de grau I e II, assim como no ECR relatado neste trabalho²⁰. Os sintomas mais presentes foram dor de cabeça, fadiga, diarreia, dor abdominal, náusea, constipação e hipoglicemia²⁵. Alguns desses sintomas corroboram com os resultados de trabalhos incluídos nesta revisão^{18,20}. Porém, a fadiga apresentou resultados controversos em alguns ECRs apresentados na revisão^{18,20,23}.

Visto que pacientes oncológicos apresentam grande

chance de desenvolverem desnutrição²⁶, o ECR de Bauerfeld et al.²⁰ analisou a mudança de peso corporal dos participantes ao longo do estudo e observou que não houve mudança significativa ($p > 0,3$), assim como Riedinger et al.²², que observaram uma redução em média de 1,1 kg no grupo jejum e 0,84 kg no grupo controle ($p = 0,81$). O estudo de Valdemarin et al.²⁵ também avaliou a possível alteração no estado nutricional dos pacientes do grupo jejum. Em média, os participantes perderam de 2 a 2,5 kg após cada ciclo de jejum. Porém, houve recuperação durante o período de realimentação, resultando em aumento da força de preensão palmar e aumento significativo no ângulo de fase e na massa livre de gordura. Em contrapartida, o ECR realizado por Lugtenberg et al.²³ demonstrou que os pacientes que estavam no grupo jejum apresentaram uma redução significativa no índice de massa corporal (IMC) no meio do protocolo quimioterápico ($p = 0,002$) e ao final ($p = 0,026$). Em compensação, no grupo controle, o IMC foi maior ao final do tratamento, em relação ao início ($p = 0,006$). No estudo de Zorn et al.¹⁸, foram encontrados resultados semelhantes, em que o grupo jejum também apresentou perda de peso significativa ($p = 0,002$), que permaneceu significativamente reduzida ao final do estudo ($p < 0,005$).

Os resultados dos estudos realizados por Kikomeko et al.²⁷, Drexler et al.²⁸ e Caccialanza et al.²⁹ reforçam que não é possível afirmar se o jejum ou estratégias similares ao jejum, apesar de segura, seria eficaz para os pacientes oncológicos durante a quimioterapia, corroborando resultados semelhantes aos obtidos neste trabalho. A revisão sistemática com meta-análise realizada por Ferro et al.³⁰, assim como esta revisão, avaliou o jejum como estratégia para reduzir os efeitos colaterais ocasionados pela quimioterapia, e também não demonstrou nenhum efeito relevante do jejum na diminuição das toxicidades relacionadas à terapia antineoplásica.

Há algumas limitações desta revisão sistemática. Primeiramente, a busca foi restrita a apenas dois bancos de dados, o que pode ter limitado o número de artigos incluídos e afetado a representatividade dos resultados. Uma ampliação da busca em estudos futuros pode oferecer uma visão mais abrangente do efeito do jejum nos eventos adversos da quimioterapia. Além disso, a maioria dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos baseou-se em resultados autorrelatados pelos participantes, o que, juntamente com altas taxas de abandono ou desvio da intervenção proposta, pode ter introduzido viés nos resultados. Por fim, há uma escassez de estudos que investiguem o papel do jejum ou estratégias similares na redução dos efeitos colaterais da terapia antineoplásica.

CONCLUSÃO

Devido à escassez nos estudos, não podemos afirmar que o jejum ou métodos similares são eficazes na redução dos efeitos adversos da quimioterapia em comparação com uma dieta regular. No entanto, todos os ECRs incluídos indicam que o jejum durante o tratamento oncológico em pacientes com tumores femininos ginecológicos e não desnutridos é seguro. São necessários mais estudos para esclarecer a eficácia das técnicas de jejum no manejo das toxicidades. É crucial realizar ECRs com um número significativo de participantes, minimizando desvios de intervenção e comparando diferentes estratégias de jejum para determinar sua eficácia relativa. Além disso, são essenciais estudos adicionais considerando variáveis como estado nutricional, massa muscular, histórico alimentar, idade, comorbidades, protocolos quimioterápicos e tipo de tumor.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2020.
2. Kameo SY, Amorim BF, Barbosa-Lima R, Costa JS, Silva GM, Marinho PML, et al. Toxicidades gastrointestinais em mulheres durante tratamento quimioterápico do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2021;67(3):e-151170.
3. Wakiuchi J, Marcon SS, Oliveira DC, Sales CA. Chemotherapy under the perspective of the person with cancer: a structural analysis. *Texto Contexto Enferm*. 2019;18:e20180025.
4. Silveira FM, Wysocki AD, Mendez RDR, Pena SB, Santos EM, Malaguti-Toffano S, et al. Impacto do tratamento quimioterápico na qualidade de vida de pacientes oncológicos. *Acta Paul Enferm*. 2021;34:eAPE00583.
5. Andrade ALP, Maciel EM, Rodrigues GP, Freitas ST, Silva MCM. Influência do tratamento quimioterápico no comportamento alimentar e qualidade de vida de pacientes oncológicos. *Rev Bras Cancerol*. 2019;65(2):e-08093.
6. Buono R, Longo VD. Starvation, stress resistance, and cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(4):271-80.
7. Brandhorst S. Fasting and fasting-mimicking diets for chemotherapy augmentation. *Gerociencia*. 2021;43(3):1201-16.
8. Groot S, Pijl H, Hoeven JJM, Kroep JR. Effects of short-term fasting on cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):209.
9. Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A, et al. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget*. 2015;6(14):11806-19.
10. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: a case series report. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(12):988-1007.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5* [Internet]. Londres: Cochrane; 2024 [citado em 18 nov 2024]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
13. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(1):183-4. Errata em: *Epidemiol Serv Saúde*. 2016;25(2):441.
14. Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5:210.
15. Reis A, Loguer A. Análise do risco de viés em ensaios clínicos randomizados (ECR) com a ferramenta da colaboração Cochrane RoB 2.0. In: Canto GL, Stefani CM, Massignan C. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático [Internet]. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências; 2021 [citado em 18 nov 2024]. Disponível em: <https://guiaris-codeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-5-analise-do-risco-de-vies-de-ensaios-clinicos-randomizados-ecr-com-a-ferramenta-cochrane-rob-2-0/>.
16. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.
17. Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, Welters MJP, Ehsan I, Vreeswijk MPG, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat Commun*. 2020;11(1):3083.
18. Zorn S, Ehret J, Schäuble R, Rautenberg B, Ihorst G, Bertz H, et al. Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients - a controlled cross-over pilot study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):578.
19. Omar EM, Omran GA, Mustafa MF, El-Khodary NM. Intermittent fasting during adjuvant chemotherapy may promote differential stress resistance in breast cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2022;34(1):38.
20. Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnowsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R, et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):476.
21. Groot S, Vreeswijk MPG, Welters MJP, Gravesteijn G, Boei JJWA, Jochems A, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*. 2015;15:652.
22. Riedinger CJ, Kimball KJ, Kilgore LC, Bell CW, Heidel RE, Boone JD. Water only fasting and its effect on chemotherapy administration in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2020;159(3):799-803.
23. Lugtenberg RT, Groot S, Kaptein AA, Fischer MJ, Kranenbarg EMK, Carpentier MD, et al. Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(3):741-58.
24. Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2016;16:360.
25. Valdemarin F, Caffà I, Persia A, Cremonini AL, Ferrando L, Tagliafico L, et al. Safety and feasibility of fasting-mimicking diet and effects on nutritional status and circulating metabolic and inflammatory factors in cancer patients undergoing active treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4013.
26. Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica, Nivaldo Barroso de Pinho. I consenso brasileiro de nutrição oncológica da SBNO. Rio de Janeiro: Edite; 2021.

27. Kikomeko J, Schutte T, Velzen MJM, Seefat R, Laarhoven HWM. Short-term fasting and fasting mimicking diets combined with chemotherapy: a narrative review. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231161418.
28. Drexler U, Dörfler J, Grundherr J, Erickson N, Hübner J. Fasting during cancer treatment: a systematic review. *Qual Life Res*. 2023;32(5):1427–46.
29. Caccialanza R, Cereda E, Lorenzo F, Farina G, Pedrazzoli P. To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question. *BMC Cancer*. 2018;18:337.
30. Ferro Y, Maurotti S, Tarsitano MG, Lodari O, Pujia R, Mazza E, et al. Therapeutic fasting in reducing chemotherapy side effects in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(12):2666.

Local de realização do estudo: Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.