



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**FABIANA DE JESUS AGUIAR BELINI RIBEIRO**

**ESTUDO PILOTO PARA AVALIAR VIABILIDADE E SEGURANÇA DA RESTRIÇÃO  
CALÓRICA ASSISTIDA (FMD) EM PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIAS  
HEMATOLÓGICAS.**

**FORTALEZA  
2024**

FABIANA DE JESUS AGUIAR BELINI RIBEIRO

ESTUDO PILOTO PARA AVALIAR VIABILIDADE E SEGURANÇA DA RESTRIÇÃO  
CALÓRICA ASSISTIDA (FMD) EM PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIAS  
HEMATOLÓGICAS.

Dissertação apresentada ao Mestrado em Ciências  
Médicas da Universidade Federal do Ceará, como  
requisito parcial à obtenção do título de Mestre.  
Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr. Ronald Feitosa Pinheiro

FORTALEZA  
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

R369e Ribeiro, Fabiana de Jesus Aguiar Belini.

Estudo piloto para avaliar viabilidade e segurança da restrição calórica assistida (FMD) em pacientes portadores de neoplasias hematológicas. : Estudo piloto para avaliar viabilidade e segurança da restrição calórica assistida (FMD) em pacientes portadores de neoplasias hematológicas. / Fabiana de Jesus Aguiar Belini Ribeiro. – 2024.

113 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro.

1. Fasting Mimicking Diet. 2. Neoplasias Mielodisplásicas. 3. Neoplasias Hematológicas. 4. Nutrição. 5. Dieta FMD. I. Título.

---

CDD 610

FABIANA DE JESUS AGUIAR BELINI RIBEIRO

ESTUDO PILOTO PARA AVALIAR VIABILIDADE E SEGURANÇA DA RESTRIÇÃO  
CALÓRICA ASSISTIDA (FMD) EM PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIAS  
HEMATOLÓGICAS.

Dissertação apresentada ao Mestrado em Ciências  
Médicas da Universidade Federal do Ceará, como  
requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Aprovada em 28/06/2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profa. Dra. Danielle Calheiros Campelo Maia**  
**Universidade Federal do Ceará (UFC)**

---

**Profa. Dra Priscila da Silva Mendonça**  
**Universidade Federal do Ceará (UFC)**

---

**Profa. Dra. Sara Maria Moreira Lima Verde**  
**Universidade Estadual do Ceará (UECE)**

---

**Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro**  
**Universidade Federal do Ceará (UFC)**

Dedico este trabalho aos meus pacientes, por toda a compreensão e confiança depositada em mim. Vocês são a motivação constante para a busca incessante por conhecimento e melhorias na prática clínica. Suas histórias e lutas são as verdadeiras razões que me impulsionam a continuar pesquisando e buscando soluções no campo da saúde.

#### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pela força e inspiração para superar todos os desafios encontrados durante esta jornada acadêmica. Sem a Sua orientação, nada disso seria possível.

Ao meu querido marido Pablo e aos meus filhos Giovanna e Rafael, pelo amor, paciência e compreensão demonstrados em todos os momentos. Vocês foram minha base e meu suporte, e sem o apoio de vocês, esta conquista não seria possível.

Ao Laboratório de Citogenômica do Câncer, em especial ao Prof. Dr. Ronald Feitosa e à Profa. Dra. Sílvia Magalhães, por toda orientação, conhecimento e incentivo durante a realização deste trabalho. Tê-los como exemplo de profissionalismo, dedicação e modelo de pesquisadores foram fundamentais para o meu desenvolvimento acadêmico e, sem dúvidas, para que eu melhore cada vez mais como profissional.

À Professora e Dra. Daniele Calheiros, por seu apoio e contribuições inestimáveis ao longo desta pesquisa. Sua expertise foi essencial para a concretização deste trabalho.

À Natalia Minete, minha parceira desde o começo desta jornada. Sua amizade, colaboração e apoio foram essenciais para enfrentar os desafios e alcançar as metas que nos propusemos. Sua presença foi indispensável para a realização deste trabalho.

Aos meus pacientes, por toda a compreensão e confiança depositada em mim. Vocês são a razão pela qual me dediquei a esse projeto.

Aos meus amigos, que de alguma forma contribuíram para a realização desta dissertação. Suas palavras de encorajamento, conselhos, mimos e apoio foram valiosos em cada etapa deste processo.

Por fim, agradeço a todos os professores, orientadores e funcionários desta instituição, que contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal. Cada um de vocês teve um papel importante nesta trajetória, e sou grata por todo o aprendizado e oportunidades oferecidas.

## **RESUMO**

**Introdução:** Dieta, sedentarismo, estilo de vida fazem parte dos principais fatores de risco para o aparecimento do câncer e um desafio para da investigação científica durante décadas. Os eventos adversos em tratamentos oncológicos relacionam-se ao fato de sua inespecificidade para células tumorais e os efeitos citotóxicos nas células normais. Dessa forma, a busca por terapias que sejam capazes de promover uma maior eficácia e redução dos efeitos colaterais do tratamento é contínua. Nesta busca, ganhou destaque o protocolo *Fasting Mimicking Diet* (FMD) por ser uma dieta que apresenta uma composição de baixo teor calórico, baixo teor de proteína e moderada a alta gordura insaturada. **Objetivo:** Avaliar a aplicabilidade, viabilidade e perfil de segurança da intervenção nutricional, dieta FMD combinada à quimioterapia no tratamento dos pacientes com Neoplasia Mielodisplásicas. **Metodologia:** Pesquisa clínica experimental não randomizada. Foi avaliada a intervenção dietética a partir de dados antropométricos, toxicidade e exames laboratoriais em pacientes com diagnóstico de neoplasia mielodisplásica e outras neoplasias. **Resultados:** Foram selecionados 21 pacientes, com uma média de idade 68 ( $\pm 14$ ) anos. A dieta FMD foi utilizada para 12 pacientes. A média de peso dos pacientes era de 61,24 Kg e o IMC médio era de 23,83. No segundo ciclo de tratamento, o peso e o IMC médio eram de 58,91 e 22,71, respectivamente. Tanto a queda de 2,33 Kg no peso dos pacientes, quanto a redução no IMC médio foi significativa ( $p = 0,02$  e  $p = 0,04$ , respectivamente). No terceiro ciclo, o peso médio era de 57,28 Kg e o IMC era de 22,57, com outra redução significativa para o peso ( $p = 0,013$ ). Durante a aplicação da FMD foram avaliados marcadores hematológicos (hemoglobinas, volume médio de hemácias, leucócitos, neutrófilos segmentados e plaquetas), pré e pós-tratamento quimioterápico, não demonstrando alteração no perfil hematológico dos pacientes após quimioterapia com dieta FMD ( $p > 0,05$  para todos os valores). Dentre os pacientes que realizaram a dieta FMD, observamos uma porcentagem maior de casos com diarreia no ciclo 3, mas todos com grau ameno ( $p = 0,046$ ) e uma redução significativa na gravidade dos casos com constipação ( $p = 0,014$ ). **Conclusão:** Esses resultados sugerem que a Dieta FMD é factível para pacientes com Neoplasia Mielodisplásica, devendo ser avaliada em estudos de Fase 2 e Fase 3.

**Palavras-chave:** Fasting Mimicking Diet, FMD, marcadores hematológicos, Neoplasia Mielodisplásica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diet, sedentary lifestyle, and overall lifestyle are among the primary risk factors for the onset of cancer and have been a challenge for scientific research for decades. Adverse events in oncological treatments are related to their nonspecificity to tumor cells and the cytotoxic effects on normal cells. Therefore, the search for therapies capable of promoting greater efficacy and reducing treatment side effects is continuous. In this search, the *Fasting Mimicking Diet* (FMD) protocol has gained prominence as it presents a composition of low-calorie, low-protein, and moderate to high unsaturated fat content. **Objective:** To evaluate the applicability, feasibility, and safety profile of the nutritional intervention, FMD diet combined with chemotherapy in the treatment of patients with Myelodysplastic Syndrome. **Methodology:** Non-randomized experimental clinical research. The dietary intervention was assessed using anthropometric data, toxicity, and laboratory tests in patients diagnosed with Myelodysplastic Syndrome and other cancers. **Results:** Twenty-one patients were selected, with an average age of 68 ( $\pm 14$ ) years. The FMD diet was used for 12 patients. The average weight of the patients was 61.24 kg, and the average BMI was 23.83. In the second treatment cycle, the average weight and BMI were 58.91 kg and 22.71, respectively. Both the 2.33 kg weight loss and the reduction in average BMI were significant ( $p = 0.02$  and  $p = 0.04$ , respectively). In the third cycle, the average weight was 57.28 kg, and the BMI was 22.57, with another significant weight reduction ( $p = 0.013$ ). During the application of the FMD, hematological markers (hemoglobin, mean red blood cell volume, leukocytes, segmented neutrophils, and platelets) were evaluated before and after chemotherapy, showing no change in the hematological profile of patients after chemotherapy with the FMD diet ( $p > 0.05$  for all values). Among the patients who followed the FMD diet, a higher percentage of cases with diarrhea in cycle 3 was observed, but all were mild ( $p = 0.046$ ), and there was a significant reduction in the severity of constipation cases ( $p = 0.014$ ). **Conclusion:** These results suggest that the FMD Diet is feasible for patients with Myelodysplastic Syndrome and should be evaluated in Phase 2 and Phase 3 studies.

**Keywords:** Fasting Mimicking Diet, FMD, hematological markers, Myelodysplastic Syndrome

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1.Via mTOR.....	19
Figura 2.Efeito Warburg. Diferença na produção de energia entre tecido normal e tecido tumoral. .....	22
Figura 3. Fluxograma de intervenção.....	59
Figura 4. Esquema para a combinação da FMD e os ciclos de quimioterapia .....	62
Figura 5. Variação ponderal durante o curso da dieta FMD .....	65

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Classificação da SMD segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde, 2022 ..	39
Tabela 2. Classificação citogenética molecular primária do mieloma múltiplo .....	52
Tabela 3. Anomalias genéticas e contexto clínico do mieloma múltiplo .....	53
Tabela 4. Descrição da amostra de pacientes no estudo e variação do peso ao longo dos ciclos de quimioterapia .....	64
Tabela 5. Dados bioquímicos dos pacientes pré e pós-tratamento quimioterápico sob intervenção da dieta FMD .....	66
Tabela 6. Efeitos adversos do tratamento quimioterápico em pacientes com neoplasia sob dieta FMD ou não .....	67
Tabela 7. Efeitos adversos do tratamento quimioterápico em pacientes com neoplasia sob dieta FMD .....	69

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>ATG</b>	<i>Autophagy related genes</i>
<b>ASCT</b>	Transplante autólogo de células estaminais
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>CCND1</b>	<i>Ciclina D1</i>
<b>CCND3</b>	Ciclina D3
<b>CGH</b>	Hibridação genômica comparativa
<b>CHOP</b>	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
<b>CMMRD</b>	Deficiência constitucional de reparação de incompatibilidades
<b>CTCAE</b>	Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
<b>DDT</b>	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
<b>DLBCL</b>	Linfoma difuso de grandes células B
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>EDM</b>	Eventos definidores de mieloma
<b>EUA</b>	Estados unidos
<b>FAO</b>	Oxidação de ácidos graxos
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FISH</b>	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
<b>FLC</b>	Cadeias leves livres
<b>FMD</b>	<i>Fasting mimicking diet</i>
<b>IDH</b>	Índice de Desenvolvimento Humano
<b>IGF-1</b>	Fatores de crescimento semelhantes à insulina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>IMiDs</b>	Agentes imunomoduladores
<b>IPSS</b>	<i>International prognostic scoring system</i>
<b>KRAS</b>	<i>Kirsten Rat Sarcoma viral</i>
<b>LH</b>	Linfoma de Hodgkin
<b>LLC</b>	Leucemia linfocítica crônica
<b>LLC/SLL</b>	Leucemia Linfocítica Crônica/Leucemia de Células do Manto Pequenas
<b>LMA</b>	Leucemia mieloide aguda

<b>LNH</b>	Linfomas não-Hodgkin
<b>MM</b>	Mieloma múltiplo
<b>MO</b>	Medula óssea
<b>NK</b>	Células <i>Natural Killer</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pCR</b>	Resposta patológica completa
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>SEER</b>	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SIFE</b>	Imunofixação sérica
<b>SLP</b>	Livre de progressão
<b>SMD</b>	Síndromes mielodisplásicas
<b>SMD-5q</b>	Anomalia citogenética isolada com deleção do braço longo do cromossomo 5
<b>SNP</b>	Polimorfismo de nucleotídeo único
<b>SPEP</b>	Eletroforese de proteínas séricas
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TACEH</b>	Transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas
<b>TCLE</b>	Termos de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>t-SMD</b>	Síndromes mielodisplásica relacionada a terapia
<b>TPP</b>	Tempo até a progressão

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	15
1.1	Avaliação nutricional e Neoplasias.....	15
1.1.1	Fonte de energia e Adaptação Metabólica.....	16
1.1.1.1	Autofagia .....	17
1.1.2	Resistência Diferencial ao Estresse .....	20
1.1.3	Efeito Warburg.....	21
1.2	<i>Fasting Mimicking Diet</i> .....	22
2.	Revisão de Literatura.....	32
2.1	Neoplasias .....	32
2.2.	Neoplasias Mielodisplásicas .....	35
2.2.1	Epidemiologia.....	36
2.2.2	Etiologia .....	37
2.2.3	Classificação .....	38
2.2.4	Genética.....	41
2.2.5	Citogenética .....	42
2.2.6	Tratamento .....	43
2.3	Linfoma.....	44
2.3.1	Epidemiologia.....	46
2.3.2	Classificação .....	47
2.3.3	Tratamento .....	48
2.4	Mieloma Múltiplo.....	49
2.4.1	Epidemiologia.....	50
2.4.2	Diagnóstico.....	50
2.4.3	Classificação .....	51

2.4.4	Tratamento.....	54
3.	OBJETIVOS .....	56
4.	METODOLOGIA .....	57
4.1	Tipo de Estudo.....	57
4.2	Aspectos Éticos .....	57
4.3	Recrutamento em centros de oncologia e hematologia. ....	57
4.4	Elegibilidade.....	58
4.5.	Avaliação de viabilidade e segurança .....	59
4.6	Protocolos de Quimioterapia.....	60
4.7	Avaliação antropométrica.....	60
4.8	Intervenção Dietética .....	61
4.9	Toxicidade .....	62
4.10	Exames Laboratoriais .....	62
4.11	Análise estatística .....	63
5.	RESULTADOS .....	64
6.	DISCUSSÃO .....	71
7.	CONCLUSÃO .....	81
8.	REFERENCIAS.....	82
	ANEXOS.....	102
	APENDICES .....	108

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Avaliação nutricional e Neoplasias

A relação entre dieta e câncer tem sido um ponto focal da investigação científica durante décadas, com estudos recentes explorando o potencial de padrões alimentares específicos para influenciar o aparecimento, progressão e tratamento do câncer (GACCHE, 2021). Cada vez mais tem se verificado que o estado nutricional está relacionado com os resultados clínicos de pacientes com câncer (CHEN et al., 2022). Um estado nutricional comprometido tem como consequência influenciar na qualidade de vida do paciente oncológico, além da possibilidade de diminuir a resposta ao tratamento, aumentando o risco de complicações pós-cirúrgicas, risco de infecção, fraqueza e fadiga. Dessa forma, a identificação do estado nutricional se torna uma aliada para o tratamento, principalmente quando associada a intervenção nutricional adequada e precoce (GE et al., 2019; MUHAMED et al., 2022).

Sugere-se que a avaliação do estado nutricional deve ser feita no momento do diagnóstico e durante a evolução da doença. Se realizada corretamente se torna um ponto fundamental do processo de assistência nutricional, sendo capaz de estabelecer o risco de desnutrição ou diagnosticar se existente (MUSCARITOLI et al., 2023).

Para realizar a avaliação nutricional podem ser utilizados uma grande variedade de equipamentos e técnicas, a escolha dependerá de alguns fatores, como: tempo disponível para avaliação, objetivo da avaliação, grau de detalhamento necessário para elaborar a intervenção nutricional e dos equipamentos disponíveis (CASTRO et al., 2019)

Outro aspecto que deve ser avaliado é que o paciente que está em tratamento com quimioterápicos apresentará uma série de efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, portanto é mais provável que estes doentes possam apresentar características de subnutrição, especialmente se a quimioterapia for administrada com maior frequência e durante longos períodos (ALSALEH et al., 2021).

Uma abordagem dietética promissora que vem se destacando como uma terapia adjuvante aliada a avaliação nutricional é o jejum de curta duração nos pacientes com câncer (CLIFTON et al., 2021; VERNIERI et al., 2022). Essa terapêutica, ao contrário de outras dietas, tem apresentado

apenas efeitos secundários passageiros, como dores de cabeça, tonturas, náuseas, fraqueza e perda de peso a curto prazo nos seres humanos. Entre suas vantagens estão o aumento da eficácia e a tolerabilidade da quimioterapia, é considerada uma abordagem acessível e potencialmente eficaz numa grande variedade de tumores (DE GROOT et al., 2019).

O potencial do jejum pode ser explicado pela capacidade de promover a resistência das células aos medicamentos, ao mesmo tempo que sensibiliza diferentes tipos de células tumorais. Dessa maneira, essa estratégia permite a proteção aos doentes dos efeitos secundários tóxicos da quimioterapia (LEE et al., 2012; NENCIONI et al., 2018).

Algumas pesquisas indicam que para alcançar efeitos clínicos significativos na oncologia, como a prevenção de danos ao DNA induzidos pela quimioterapia, são necessárias pelo menos 48 horas de jejum. No entanto, a maioria dos doentes recusa ou tem dificuldade em completar, e os riscos potenciais da deficiência prolongada de calorias e micronutrientes que lhe está associada são difíceis de justificar (NENCIONI et al., 2018).

### 1.1.1      Fonte de energia e Adaptação Metabólica

Quando nos alimentamos, as ilhotas de células de Langerhans, no pâncreas, secretam a insulina. Essa insulina é tipo um maestro, regendo a entrada de glicose e ácidos graxos nos tecidos, especialmente nos músculos e na gordura, promovendo a retirada dessas substâncias de circulação no sangue. Dessa forma, é mantida a homeostase metabólica na corrente sanguínea (WOODS, 1991).

Os fatores de crescimento são como mensageiros que circulam pelo corpo, mexendo com as células quando a comida chega. São capazes de atuar para reprogramar as vias metabólicas dentro das células com base na disponibilidade de nutrientes, aumentando a absorção de nutrientes conforme necessário para a proliferação e o crescimento (DEBERARDINIS; THOMPSON, 2012).

O câncer é uma doença associada ao metabolismo desregulado e existem diferenças no metabolismo entre tumor e células não tumorais (SEYFRIED et al., 2017). Estes incluem diferenças em relação à resposta aos sinais de crescimento, fontes de energia e capacidade autotáfica.

Em períodos em que os nutrientes estão escassos, as células não tumorais têm a capacidade, por meio de adaptações evolutivas e processos de sinalização celular, de mudar de um estado de crescimento para um estado de manutenção e reparo. Esse mecanismo de sobrevivência permite

que os organismos aumentem suas chances de sobrevivência, direcionando energia para reparos durante períodos de escassez de nutrientes (BUONO; LONGO, 2018). Isso ocorre em parte devido a uma redução nos níveis de glicose e fatores de crescimento semelhantes à insulina, IGF-1 (BUONO; LONGO, 2018; LONGO; FONTANA, 2010).

#### 1.1.1.1    Autofagia

A autofagia é um processo fisiológico natural que permite a degradação intracelular de proteínas e/ou organelas envelhecidas e danificadas devido a erros de dobragem (CAO et al., 2021). Esse processo é regulado por uma rede de sinais que são capazes de responder a diversos estímulos como deficiências nutricionais, danos no DNA, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, estado hipóxico, infecção e outros (MONTAZERSAHEB et al., 2022; RAVANAN; SRIKUMAR; TALWAR, 2017). Durante a homeostase, todos os organismos e células têm um nível constitutivo de autofagia, contudo, cada vez mais tem se relacionado o processo da autofagia a determinadas doenças, como envelhecimento, tumores malignos, e neuropatias (CAO et al., 2017; MONTAZERSAHEB et al., 2022).

O processo da autofagia compreende algumas fases, como a indução, nucleação, alongamento, fusão e degradação, e reguladas por inúmeras proteínas que pertencem a família ATG (*Autophagy Related Genes*) (GÓMEZ-VIRGILIO et al., 2022). Quando relacionada ao processo tumoral, a autofagia depende de alguns fatores como o tipo de tecido, fase da doença, mutações e sensibilidade metabólica, podendo atuar tanto na fase de transformação do tumor inibindo o crescimento tumoral como na doença estabelecida em condições de estresse metabólico (KASPRZAK, 2023).

Na relação com o consumo de nutrientes e a autofagia, o que é observado é que tanto a qualidade, como o tipo do alimento interferem na modulação da autofagia, e além dessas questões a quantidade e o momento parecem estar diretamente relacionados. Entre as intervenções nutricionais, a restrição calórica é a aquela na qual ocorre uma ingestão reduzida de alimentos que são capazes de fornecer a nutrição adequada, e essa estratégia tem sido importante na gestão médica do câncer (MOST et al., 2017). O estímulo que essa intervenção nutricional proporciona é

capaz de diminuir a sinalização da via mTOR, reduzir os níveis de insulina e IGF-1 e aumentar a relação AMP/ATP que leva à ativação da AMPK (ORTEGA et al., 2024).

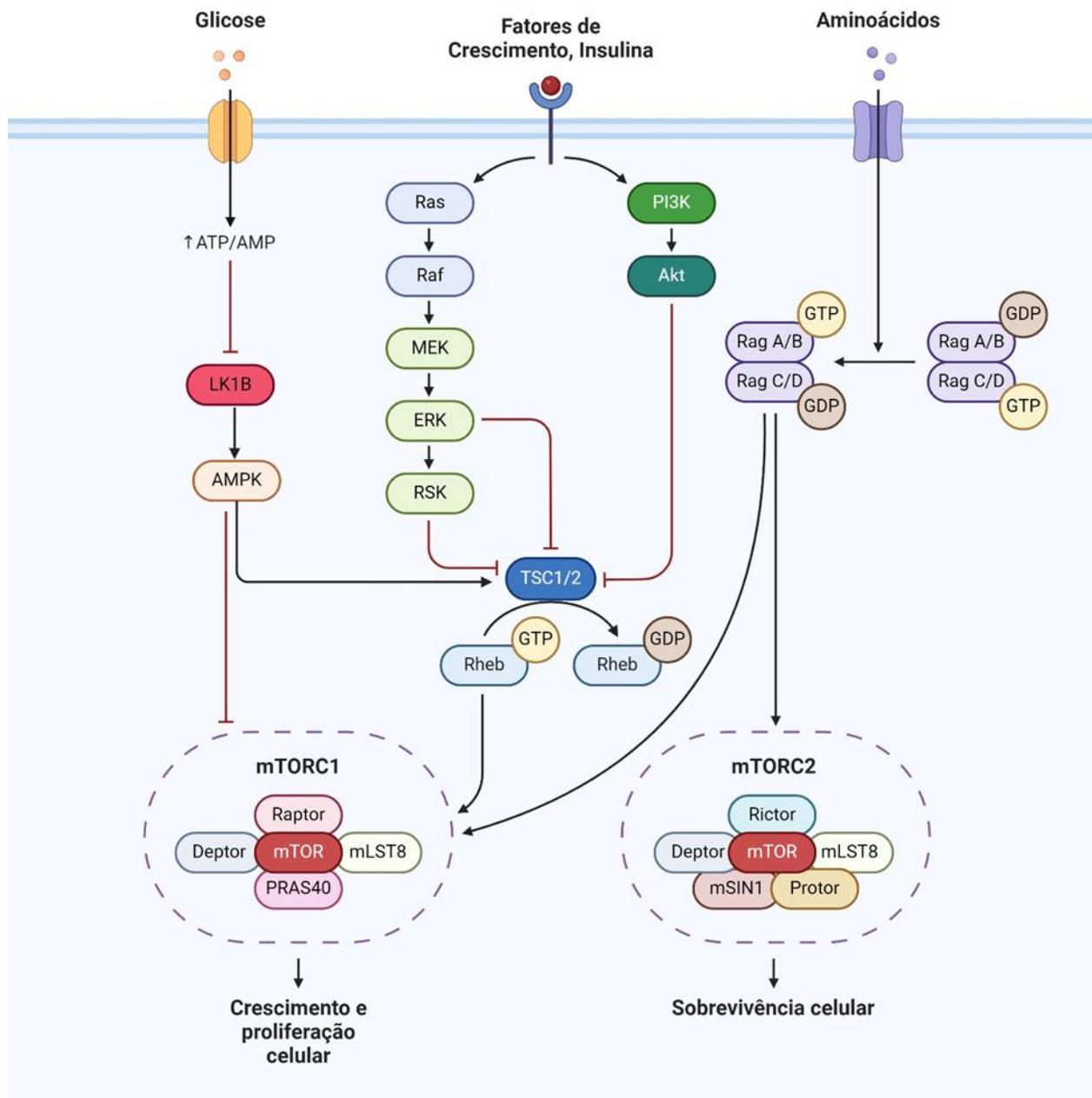
O IGF-1 é um fator de crescimento que facilita a transição das células da fase G1, uma fase de crescimento controlado, para a fase S, na qual ocorre a replicação do DNA. Uma diminuição nos níveis de IGF-1 reduz a ativação das vias de sinalização *downstream*, como as vias Ras/MAPK e PI3K/Akt, que promovem a expressão de genes relacionados à proliferação celular, crescimento, sobrevivência e síntese proteica, principalmente por meio da via mTOR (SAMANI et al., 2007).

As vias mTOR e IGF-1/AKT são caminhos biológicos conservados ao longo da evolução que têm funções essenciais na regulação da proliferação celular, sobrevivência e metabolismo energético. Elas percebem os sinais ambientais ou externos que indicam a disponibilidade adequada de glicose e aminoácidos, além da presença de sinais mitogênicos que indicam a necessidade de manutenção e/ou divisão celular (FENG; LEVINE, 2010). O mTORC1 funciona para regular o crescimento celular e o metabolismo energético, e o mTORC2 está principalmente envolvido na reorganização do citoesqueleto e na sobrevivência celular (HARDIE, 2008; KAHN et al., 2005).

Dessa forma, quando o mTORC1 está ativado, ele estimula a síntese de proteínas, aumentando a massa celular e impulsionando o crescimento das células. Além disso, o mTORC1 regula a autofagia, um importante processo biológico que envolve a captura e subsequente degradação de componentes citoplasmáticos. A autofagia serve como um mecanismo de sobrevivência celular, fornecendo nutrientes às células por meio da quebra catabólica de componentes celulares quando há escassez de nutrientes disponíveis (ANTUNES et al., 2018; LUM et al., 2005). A autofagia desempenha uma função crucial na preservação da estabilidade genômica, eliminando organelas citoplasmáticas danificadas e potencialmente prejudiciais, como as mitocôndrias defeituosas.

Foi observado que a ativação de Akt e PI3K na via IGF-1/AKT, que por sua vez pode ativar mTORC1, leva à inibição da autofagia. Por outro lado, a ativação de LKB1, TSC1 ou TSC2, que são reguladores negativos da atividade de mTORC1, pode resultar na ativação da autofagia (**Figura 1**) (ANTUNES et al., 2018; GLICK; BARTH; MACLEOD, 2010). A diminuição nos níveis de fatores de crescimento devido à escassez de nutrientes pode resultar na regulação positiva da autofagia em células normais, porém não em células tumorais. Isso resulta em um efeito protetor ampliado em células não tumorais.

Figura 1. Via mTOR: rede de sinalização ativada por insulina e fatores de crescimento. Controla o crescimento celular, a proliferação, a sobrevivência e a organização do citoesqueleto em resposta a estímulos ambientais. O mTORC1 promove a síntese de proteínas e o crescimento celular, enquanto o mTORC2 regula a sobrevivência celular e a organização do citoesqueleto.



Fonte: O Autor (2024) via Biorender

### 1.1.2 Resistência Diferencial ao Estresse

A maioria dos agentes quimioterápicos induz danos às células e tecidos saudáveis, especialmente aqueles que apresentam altas taxas de proliferação, como a medula óssea, o pulmão e o intestino (LEWIS, 1994). Este fenômeno pode resultar em efeitos colaterais significativos, tanto imediatos quanto de longo prazo, que frequentemente estabelecem a toxicidade como o principal fator limitante da dosagem em muitos regimes quimioterápicos (LEE et al., 2010; RAFFAGHELLO et al., 2008; SAFDIE et al., 2009).

Safdie e colaboradores (2009) descreveram uma abordagem terapêutica envolvendo a indução de um estado de jejum, que promovia a proteção seletiva de células normais em detrimento de células neoplásicas frente à administração de quimioterapia em altas dosagens. Esse protocolo foi validado tanto em ensaios *in vitro*, utilizando culturas celulares, quanto *in vivo*, em modelos murinos portadores de neuroblastoma. No estudo envolvendo o modelo de xenoxerto para neuroblastoma, observou-se um protocolo restritivo em que os ratos foram limitados a consumir somente água por um período de 48 horas antes de receberem o tratamento com etoposídeo. Este procedimento visava avaliar a eficácia protetora do jejum. Enquanto doses elevadas de etoposídeo resultaram em uma taxa de mortalidade de 50% entre os camundongos que se alimentaram livremente (*ad libitum*), a prática do jejum mostrou-se efetiva em mitigar os efeitos tóxicos da quimioterapia, protegendo os animais sem comprometer a capacidade do tratamento de induzir a morte das células cancerígenas de neuroblastoma. Esta abordagem destaca o potencial do jejum como uma estratégia para reduzir a quimotoxicidade, preservando à eficácia antitumoral (SAFDIE et al., 2009).

Pesquisas anteriores com participantes humanos revelaram que a restrição alimentar em dias alternados e o jejum de curta duração, especificamente durante um período de cinco dias, são métodos não apenas bem tolerados pelos indivíduos, mas também seguros. Esses estudos destacam a viabilidade de tais práticas dietéticas como estratégias potenciais para benefícios à saúde ou como complementos à tratamentos médicos (ISLEY; UNDERWOOD; CLEMMONS, 1983; JOHNSON et al., 2007; LEE et al., 2012).

A glicose constitui a fonte primária de energia para as células, sendo particularmente crucial para aquelas de alta taxa proliferativa, como as células cancerígenas. Notavelmente, muitas células tumorais, exibem uma captação elevada de glicose e uma taxa aumentada de glicólise, mesmo

quando oxigênio suficiente está disponível. Esse padrão metabólico é conhecido como efeito Warburg, um fenômeno que sublinha a adaptação metabólica das células malignas para sustentar seu crescimento e sobrevivência acelerados (WARBURG, 1956a).

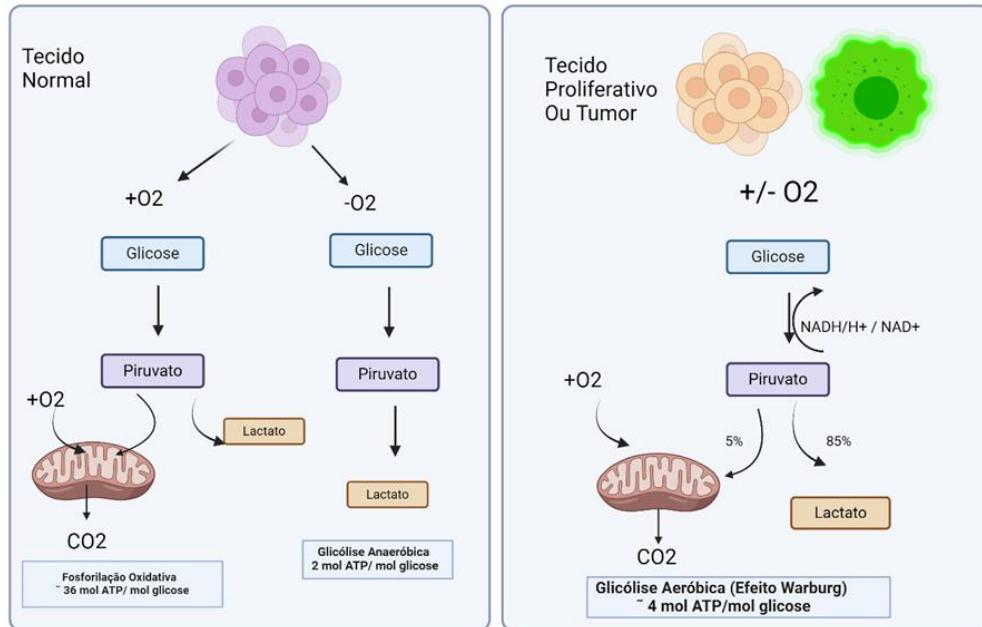
### 1.1.3 Efeito Warburg

De uma forma geral quando analisada a quimioresistência de diferentes tumores, a mesma é associada a taxas elevadas de glicólise aeróbica e a redução da fosforilação oxidativa, ou seja, é associada ao que é conhecido como efeito Warburg (BIANCHI et al., 2015).

O efeito Warburg é um fenômeno metabólico observado em células cancerígenas, nomeado em homenagem ao bioquímico Otto Warburg, que o descreveu pela primeira vez na década de 1920. Warburg, sugeriu que, durante situações ao diagnóstico de câncer, fosse considerado remover o açúcar da alimentação. Ele acreditava que essa abordagem pudesse ajudar a reduzir a disseminação das células cancerígenas em diferentes estágios da doença. Normalmente, as células obtêm energia principalmente através da respiração aeróbica, um processo eficiente que ocorre nas mitocôndrias e utiliza oxigênio para metabolizar a glicose e produzir energia na forma de ATP. O efeito Warburg é uma característica metabólica dominante da maioria das células cancerígenas, caracterizada por uma conversão excessiva de glicose para lactato mesmo com bastante oxigênio (CASSIM et al., 2020; EL SAYED, 2023)

Quando confrontadas com condições de acidose láctica, as células adotam um fenótipo não glicolítico. Isso se caracteriza por uma alta taxa de consumo de oxigênio em relação à taxa glicolítica, pouca produção de lactato e uma eficiente incorporação de carbono proveniente da glicose na estrutura celular. Estes dois modos metabólicos estão interligados, pois o efeito Warburg leva à acidose láctica, promovendo assim uma transição para um modo não glicolítico. Essa dualidade metabólica confere às células cancerígenas uma vantagem de crescimento, permitindo-lhes adaptar-se ao ambiente em constante mudança ao seu redor (**Figura 2**) (CASSIM et al., 2020; EL SAYED, 2023).

Figura 2.Efeito Warburg. Diferença na produção de energia entre tecido normal e tecido tumoral.



Fonte: O Autor (2024) via Biorender

O que não se sabe sobre se o efeito Warburg é uma consequência da desregulação genética no câncer ou se é um dos fatores que desencadeiam o desenvolvimento da doença. As causas precisas e a fisiologia desse metabolismo anômalo ainda não estão completamente esclarecidas. Portanto, vários pesquisadores se dedicaram a investigar maneiras de reduzir o crescimento de células cancerígenas no câncer, tanto em estudos pré-clínicos quanto clínicos. As abordagens terapêuticas que se baseiam no efeito Warburg incluem o uso de compostos e alterações na dieta (DE GROOT et al., 2015; FAY-WATT et al., 2023; NENCIONI et al., 2018; PLOTTI et al., 2020; TRAN et al., 2020).

## 1.2 Fasting Mimicking Diet

O *Fasting Mimicking Diet* (FMD) traduzido ao português por Dieta de imitação do jejum caracteriza-se por uma dieta que apresenta uma composição de baixo teor calórico, baixo teor de proteína e moderada a alta gordura insaturada, essa dieta tem como objetivo imitar os efeitos fisiológicos do jejum, ao mesmo tempo que fornece ao corpo nutrientes essenciais para sustentar ciclos de curto prazo (VALDEMARIN et al., 2021).

Os estudos acerca de dietas relacionadas ao jejum já passam de duas décadas, de forma que em meados dos anos 2000, já era possível visualizar alguns estudos avaliando sobre resistência ao estresse diferencial (DSR) utilizando o jejum de curto prazo como forma de proteção às células saudáveis, mas não células cancerígenas (FENG; LEVINE, 2010).

Um dos primeiros achados sobre como a manipulação da dieta pode influenciar a oncogênese em contextos genéticos específicos foram fornecidos por Berrigan e colaboradores (2002). Nesse estudo, a restrição calórica e o jejum foram estudados em camundongos jovens e adultos deficientes em p53, que são propensos a neoplasias espontâneas, como sarcoma e linfoma. Percebeu-se que, ao restringir a ingestão calórica para 60% da ingestão *ad libitum* desde a juventude, o desenvolvimento de tumores foi retardado em camundongos jovens p53-nulos (-/-) por mecanismos independentes de p53 e possivelmente ligados ao fator de crescimento semelhante à IGF-1. No mesmo estudo, ainda foi possível observar que a restrição calórica iniciada na idade adulta ainda é eficaz em prolongar a vida e retardar a tumorigênese em camundongos p53+/-, embora com um mecanismo diferente observado nos camundongos mais jovens (BERRIGAN et al., 2002).

A partir destes achados, outros estudos sugeriram uma via potencial para intervenções dietéticas no contexto da predisposição genética ao câncer (FENG; LEVINE, 2010). Dessa maneira, diversos autores relataram que o jejum de 48 horas a 72 horas consegue reduzir os níveis de IGF-I e melhorar significativamente a eficácia da quimioterapia, aumentando assim o índice terapêutico ao reduzir os efeitos colaterais em células saudáveis sem comprometer a eficácia do tratamento em células tumorais (ANTUNES et al., 2018; BERRIGAN et al., 2002; GLICK; BARTH; MACLEOD, 2010; KLEMENT; FINK, 2016; LEE et al., 2010; LUM et al., 2005).

Safdie e colaboradores (2009), avaliaram 10 casos em pacientes oncológicos diagnosticados com tumores diferentes (mama, esôfago, próstata, pulmão útero e ovário), que foram submetidos ao jejum com uma abordagem DSR. Eles sugeriram, então, que um curto período de jejum (48 horas) pode proteger células normais de danos durante tratamentos intensivos com quimioterapia, enquanto deixava as células cancerosas vulneráveis. A pesquisa pacientes com diferentes tipos de câncer que adotaram o jejum por períodos de 48 a 140 horas antes da quimioterapia e de 5 a 56 horas após o tratamento. Os resultados preliminares sugeriram que o jejum pode mitigar alguns dos efeitos colaterais negativos associados à quimioterapia, embora a segurança e eficácia desta prática ainda fosse um ponto questionado. Os pacientes do estudo, que

passaram por uma média de quatro ciclos de quimioterapia, não relataram efeitos adversos significativos diretamente atribuíveis ao jejum (SAFDIE et al., 2009).

Posteriormente, alguns estudos investigaram como a privação de alimentos de curto prazo pode potencializar a resposta terapêutica ao tratamento convencional em gliomas, incluindo astrocitoma anaplásico e glioblastoma multiforme, que são alguns dos tumores cerebrais malignos mais comuns em adultos. Esta pesquisa conduzida por Safdie e colaboradores (2012), sugeriu que, integrar ciclos de jejum ao regime de tratamento de pacientes com glioma pode não apenas aumentar a eficácia da quimio e radioterapia, mas também melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes ao reduzir os efeitos colaterais associados a esses tratamentos (SAFDIE et al., 2012). Adicionando o conhecimento de outro estudo posterior que, destacou complexidade da interação entre nutrição, metabolismo celular e tratamento do câncer, sugerindo que, apesar dos benefícios potenciais em termos de redução da toxicidade, a restrição alimentar por si só pode não ser suficiente para influenciar significativamente a progressão do tumor (BRANDHORST et al., 2013).

O plano alimentar para a FMD é elaborado de forma a apresentar baixos teor calórico (tipicamente entre 300 e 1100 kcal por dia), açúcares e proteínas, que recriam muitos dos efeitos do jejum só de água, mas com uma melhor adesão dos doentes e um risco nutricional reduzido (NENCIONI et al., 2018). Essas calorias são distribuídas em 50% de fontes de carboidratos complexos provenientes de vegetais (vegetais como brócolis, tomate, cenoura, abóbora, cogumelos etc.) e 50% fonte de gordura saudável. O consumo de água é irrestrito, além de chás de ervas não estimulantes. Suplementos de micronutrientes (multivitaminas, poliminerais e ômega 3) são usados durante um protocolo típico de FMD (TANG et al., 2023).

Pesquisas em diversos tipos de câncer tem sido cada vez mais fortes atrelando a dieta FMD como estratégia eficaz, segura e tolerável durante tratamentos oncológicos. Um grupo de pesquisadores randomizou em uma pesquisa 100 participantes saudáveis nos Estados Unidos (EUA) em dois grupos para testar os impactos dessa dieta em comparação com um grupo que não alterou seus hábitos alimentares. Os resultados demonstraram que a FMD reduziu significativamente os fatores de risco para várias doenças crônicas, como diabetes, câncer e doenças cardiovasculares, além de indicadores de envelhecimento. O estudo aponta que a FMD pode ser uma alternativa viável e menos restritiva em comparação com dietas de restrição calórica crônicas e extremas, que são difíceis de manter a longo prazo e podem ter efeitos adversos. Ao

implementar períodos curtos de dieta que mimetizam o jejum, observou-se uma melhoria nos parâmetros de saúde dos participantes, sugerindo que tais intervenções dietéticas podem promover um envelhecimento mais saudável e reduzir a incidência de doenças metabólicas e degenerativas associadas à idade (WEI et al., 2017).

Quando analisados os modelos em camundongos que utilizaram FMD, foi percebido eficácia, segurança e tolerância. Caffa e colaboradores (2020), demonstraram que a dieta FMD potencializou a eficácia de terapias endócrinas, como tamoxifeno e fulvestranto, através da redução dos níveis circulantes de IGF1, insulina e leptina e da inibição das vias AKT-mTOR, que são essenciais para o crescimento e sobrevivência das células cancerosas (CAFFA et al., 2020).

Uma pesquisa clínica fase I/II realizada em pacientes portadores de tumores sólidos e hematológicos, em baixo risco nutricional, demonstrou que ciclos periódicos de FMD eram exequíveis e seguros. Importante destacar que essa intervenção não afetou negativamente a composição corporal dos pacientes, especialmente quando combinada com orientações dietéticas e treinamento muscular, visando a recuperação da massa magra nos períodos entre os ciclos de FMD (VALDEMARIN et al., 2021). Modificação no regime alimentar pareceu ajustar favoravelmente parâmetros como biomarcadores de inflamação e metabolismo, sugerindo que a FMD pode ter potencial terapêutico como adjuvante ao tratamento convencional de câncer.

Na avaliação para câncer de mama, alguns estudos têm demonstrado efeitos positivos, como o caso do apresentado por De Groot (2020), que apresentou um estudo DIRECT-2. Ele investigou como a FMD poderia impactar a eficácia da quimioterapia e a resposta do tumor ao tratamento. 131 pacientes foram randomizados, 22 pacientes aplicaram dieta FMD e quimioterapia e participaram dos resultados publicados, 59 pacientes fizeram apenas a quimioterapia e participaram dos resultados publicados. Os resultados mostraram que a dieta não alterou significativamente a taxa de resposta patológica completa (pCR), mas observou-se uma maior frequência de resposta patológica de 90-100% de perda celular tumoral em pacientes que seguiram a FMD em comparação com aqueles que mantiveram sua dieta normal. Além disso, a pesquisa indicou que os pacientes que completaram mais ciclos de FMD tiveram uma maior probabilidade de resposta radiológica completa ou parcial ao tratamento. O estudo também avaliou a toxicidade, observando que não havia diferenças significativas nos efeitos adversos de grau 3-4 entre os grupos de FMD e dieta regular, destacando a segurança do uso da FMD durante a quimioterapia.

Importante mencionar, no entanto, que o estudo enfatiza a necessidade de interpretação cautelosa dos dados, especialmente devido ao risco de viés de seleção (DE GROOT et al., 2020).

Outro estudo Direct-2 avaliou a resposta clínica ao tratamento e a qualidade de vida de 129 pacientes em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo. Foram aplicados quatro dias de dieta FMD com a quimioterapia. Resultados demonstraram que os escores gerais sugeriram que a FMD pode melhorar a resposta ao tratamento sem aumentar a toxicidade, destacando um potencial para melhor gestão dos efeitos colaterais e melhora na qualidade de vida durante a quimioterapia (LUGTENBERG et al., 2021).

Já Salvadori e colaboradores (2021), aplicaram dietas FMD e foram capazes de reduzir a quantidade de células tronco cancerígenas em camundongos com câncer de mama triplo negativo. Neste estudo, foi observado a diminuição de células CD44+ CD24+ e ALDH1, além do retardado crescimento do tumor, sugerindo a ativação da apoptose, comprovada através do aumento da expressão de Caspase3 intratumoral. As análises histológicas indicaram menor densidade celular nos tumores dos animais submetidos a dieta FMD. O impacto da diminuição da glicose na resposta metabólica sugere alterações no metabolismo celular induzidos pelo jejum podendo levar à estresse energético nas células cancerígenas, ativando vias de apoptose e diminuindo a expressão de fatores associados à manutenção das células-tronco (SALVADORI et al., 2021).

Um estudo holandês, multicêntrico, aberto, randomizado de fase III, envolvendo pacientes com câncer de mama positivo para receptor hormonal e negativo para HER2, que estão recebendo quimioterapia neoadjuvante tem como objetivo analisar a taxa de resposta patológica e a qualidade de vida, incluindo a cognição, por meio da introdução de uma dieta FMD. Os pacientes são randomizados para receber a dieta FMD três dias antes e no dia da administração da quimioterapia, a cada quatro semanas durante o tratamento. Este estudo avalia a resposta patológica através de amostras de tumor cirúrgico, bem como a resposta clínica avaliada por ressonância magnética após 4 ciclos de quimioterapia e ao final do tratamento. Além disso, são avaliados a qualidade de vida e a cognição dos pacientes em vários pontos durante e após o tratamento. Os resultados preliminares sugerem que a dieta FMD, quando usada em conjunto com a quimioterapia, pode melhorar tanto a resposta patológica quanto a qualidade de vida dos pacientes, possivelmente devido a uma melhor modulação da imunidade local no tumor (DE GRUIL et al., 2023).

Um ensaio clínico em andamento, conduzido por Ligorio e colaboradores (2024), está investigando a segurança, viabilidade, efeitos metabólicos e imunomoduladores dieta FMD em pacientes com câncer de mama triplo negativo com tratamentos antineoplásicos padrão, incluindo quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, tratamentos endócrinos, terapias moleculares direcionadas ou melhores cuidados de suporte. Foram randomizados 101 pacientes, 90 pacientes participaram do estudo onde 14 pacientes receberam quimioterapia e dieta FMD versus 76 pacientes que foram tratados com quimioterapia. O estudo até o momento evidenciou que os pacientes que receberam quimioterapia e dieta tiveram uma melhor sobrevida global quando comparados aos pacientes apenas tratados com quimioterapia (LIGORIO et al., 2024).

Em contrapartida, um estudo fase II para câncer de mama, publicado em 2020, investigou os efeitos de combinar uma dieta FMD com a quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2-negativo em estágio II-III. A pesquisa avaliou se a introdução da FMD durante os ciclos de quimioterapia poderia melhorar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos colaterais associados à terapia convencional. Os resultados do estudo, no entanto, foram majoritariamente negativos, indicando que a FMD não proporcionou os benefícios esperados em termos de eficácia terapêutica ou redução de toxicidade (VERNIERI et al., 2020).

Um estudo piloto publicado em 2023, aplicou uma dieta FMD durante quatro dias para 29 pacientes com câncer de próstata, durante 03 meses. A pesquisa observou itens a respeito da saúde metabólica dos pacientes e relatou que os pacientes tiveram notável perda de peso, média de 3,79kg (IC 95%: -5,61, -1,97, p = 0,0002), a circunferência abdominal foi reduzida em média em 4,57 cm (IC 95%: -2,27, -6,87, p = 0,0003). Houve também uma diminuição na Pressão arterial sistólica e diastólica em 9,52 mmHg (IC 95%: -16,16, -2,88, p = 0,0066) e 4,48 mmHg (IC 95%: -8,85, -0,43, p = 0,0316), respectivamente. O estudo relatou alta adesão à FMD e não observou toxicidade significativa, sugerindo que a FMD pode ser uma intervenção viável para pacientes com câncer de próstata. Essas melhorias foram particularmente marcantes em pacientes que possuíam níveis basais mais altos de fatores de risco metabólicos. Os resultados sugerem que a FMD pode oferecer efeitos benéficos sobre a saúde metabólica dos pacientes com câncer de próstata, potencialmente auxiliando no manejo da síndrome metabólica induzida por terapias contra o câncer (FAY-WATT et al., 2023).

Bush e Perry (2023), avaliaram, em modelos murinos, portadores de câncer colorretal e dados de pacientes para examinar como as mudanças metabólicas induzidas pela FMD promovem

a imunidade antitumoral, destacando o potencial terapêutico da FMD como um complemento ao tratamento convencional do câncer colorretal. A análise de sequenciamento das células imunes intratumorais revelou que as células IgA + células B, foram significativamente reduzidas pelo tratamento da dieta FMD levando à ativação da imunidade antitumoral e à regressão tumoral em modelos de câncer colorretal murino. Em relação aos mecanismos patológicos, a dieta FMD atrasou o crescimento do tumor ao reprimir a mudança da classe de células B para IgA. Portanto, a redução de células IgA + B induzida pela dieta FMD superou a supressão de células T CD8 +. Os efeitos imunorreguladores e antitumorais da intervenção na dieta FMD foram revertidos pela transferência de IgA + células B (BUSH; PERRY, 2023).

Além disso, a dieta FMD aumentou a oxidação de ácidos graxos (FAO) para desencadear a acetilação de RUNX3, inativando assim a transcrição do gene C  $\alpha$  e a troca de classe de IgA. A expansão de IgA + células B também foi impedida em pacientes submetidos a dieta FMD, enquanto a expressão de células B da carnitina palmitoil transferase 1A (CPT1A), a enzima limitante da taxa da FAO, foi aumentada. Além disso, a expressão de CPT1A foi negativamente correlacionada com as células IgA + B e com a secreção de IgA no câncer colorretal. Juntos, esses resultados destacam que a dieta FMD é uma grande promessa para o tratamento do câncer colorretal. Além disso, o grau de infiltração de células IgA + B e o estado metabólico associado à oxidação de ácidos graxos são potenciais biomarcadores para avaliar a eficácia da dieta FMD (BUSH; PERRY, 2023; ZHONG et al., 2023).

Ligorio e colaboradores (2022), investigaram os efeitos de uma dieta FMD combinada com terapias anticancerígenas convencionais. Nessa sub-análise de um ensaio clínico NCT03340935 revelou-se que a adição da dieta FMD às terapias padrão pode resultar em respostas tumorais excepcionais em pacientes com diferentes tipos de câncer. De acordo com o estudo, de 101 indivíduos examinados, cinco apresentavam neoplasia sólida avançada e de mau prognóstico ( $n = 1$ : adenocarcinoma pancreático metastático;  $n = 1$ : câncer de pulmão de pequenas células em estágio extenso;  $n = 2$ : câncer colorretal metastático;  $n = 2$ : câncer de mama triplo-negativo metastático). No ensaio, os pacientes que seguiram esta dieta apresentaram respostas tumorais completas e duradouras quando receberam uma combinação de dieta FMD e tratamentos sistêmicos convencionais. A dieta foi bem recebida e demonstrou o potencial de melhorar os efeitos da terapia anticâncer, o que aponta para um caminho promissor para futuras investigações sobre como a nutrição pode ajudar no tratamento do câncer. A dieta FMD parece funcionar através da

modulação do metabolismo e da resposta imunológica, potencializando os efeitos da quimioterapia e outros tratamentos (LIGORIO et al., 2022). Destaque interessante na pesquisa supracitada, para cinco pacientes que toleraram entre 25 meses e 52 meses de aplicação de dieta FMD com quimioterapia.

Em neoplasias hematológicas temos uma avaliação sobre eficácia da dieta FMD combinada à quimioterapia no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC). O estudo faz parte do mesmo grupo que atua com intervenção clínica na pesquisa clínica NCT03340935. Dos 101 pacientes, dois pacientes eram portadores de LLC, com estadiamentos 0 e 2; ambos de sexo masculino e a faixa etária média 59,5 anos. Foram estudados, ao mesmo tempo, modelos murinos com LLC. Os resultados mostraram que essa combinação da dieta e quimioterapia foi eficaz, retardando a progressão da LLC e prolongando significativamente a sobrevivência dos modelos murinos de LLC. Os resultados indicaram que esses ciclos de jejum ativam a apoptose em células de LLC devido à redução dos níveis de insulina e IGF1, atrasando a progressão da doença. No entanto, os benefícios foram transitórios. A combinação de FMD com bortezomibe e anticorpos anti-CD20 prolongou significativamente a sobrevivência nos modelos estudados (RAUCCI et al., 2024). Apesar de um aumento lento e progressivo na contagem de linfócitos, é notável que após 5 a 6 anos de monitoramento e oito ciclos de FMD, esses pacientes ainda não necessitaram de tratamento sistêmico para LLC. Isso sugere que a FMD pode ter ajudado a retardar a progressão da doença, embora o estudo reconheça que um número maior de ciclos pode ser necessário para avaliar plenamente os benefícios potenciais da FMD em LLC.

No estudo em células de leucemia, em camundongos, foi avaliado a terapia de ciclo de dieta FMD associado à quimioterapia com vincristina se essa estratégia afeta a autofagia e como essa interação pode potencializar o efeito da quimioterapia, promovendo a sobrevivência livre de leucemia dependente de células T (BUONO et al., 2023). Os resultados mostraram que, enquanto a FMD sozinha não aumentou a sobrevida, sua combinação com vincristina melhorou significativamente a sobrevida livre de câncer. Análises de citometria de fluxo também indicaram uma redução nas células tumorais nos camundongos tratados com ambos, FMD e vincristina, após três semanas de tratamento. Apresentaram, também, redução significativa no tamanho e no número de células tumorais no baço e na medula óssea e aumento considerável nas células apoptóticas e necróticas, demonstrando uma eficácia aumentada do tratamento, sugerindo uma eficácia acentuada desta combinação terapêutica. Análises proteicas do estudo, confirmaram a redução de

marcadores autofágicos, sugerindo que a dieta com a quimioterapia pode efetivamente inibir processos autofágicos nas células de leucemia.

No mesmo estudo, a vitamina C aumentou a população de células T CD3+CD8+ nos tecidos testados, enquanto reduziu as células T CD3+CD4+ na medula óssea e no baço. Além disso, houve uma diminuição nas células T CD4+PD-1+ e CD8+PD-1+, sugerindo um reforço na capacidade de combate ao câncer do sistema imunológico. Os resultados mostram que a FMD pode inibir a autofagia e aumentar a eficácia da quimioterapia, promovendo a sobrevivência livre de leucemia dependente de células T. Essa sinergia entre a FMD e a quimioterapia sugere uma nova abordagem potencial para o tratamento de leucemias, especialmente em combinação com terapias convencionais (BUONO et al., 2023).

Destaca-se ainda que a FMD é capaz de atuar em outras doenças crônicas, uma vez que contribui para a manutenção dos níveis metabólicos saudáveis, influenciando positivamente marcadores como o colesterol, a glicose no sangue, a sensibilidade à insulina, modulação da resposta inflamatória intestinal. Isso sugere que a FMD pode ser uma estratégia eficaz para mitigar os efeitos adversos de dietas não saudáveis, promovendo um perfil metabólico mais favorável e possivelmente estendendo a expectativa de vida. Parece então que, benefícios da FMD vão além do controle de peso, afetando profundamente a saúde cardiometaabólica geral e a microbiota intestinal(MISHRA et al., 2021; RANGAN et al., 2019).

Entre as doenças crônicas estudadas está a artrite reumatoide, onde observou-se que incorporar essa dieta resultou na redução da inflamação e melhora os sintomas da artrite (VENETSANOPPOULOU; VOULGARI; DROSOS, 2019). Ressalta-se que, não apenas pela restrição calórica; mas também, pela composição dos macronutrientes, influenciando no metabolismo e a resposta inflamatória. Alguns autores discutem como a restrição no consumo de aminoácidos e proteínas geralmente diminui as comorbidades relacionadas à idade, contribuindo para um aumento na saúde e longevidade (BRANDHORST et al., 2024; BRANDHORST; LONGO, 2019).

Na Doença de Alzheimer estudos indicam que as dietas FMD pode reduzir o acúmulo de beta-amiloide e a inflamação, além de melhorar a função cognitiva em modelos animais portadores da doença. Os estudos em humanos também relataram melhorias nos biomarcadores de Doença de Alzheimer, sugerindo um potencial terapêutico significativo para essa abordagem dietética (BOCCARDI et al., 2023; RANGAN et al., 2022). As dietas FMD também influenciam

positivamente o metabolismo geral, a saúde cerebral e os processos inflamatórios sistêmicos, que estão frequentemente associados ao desenvolvimento e progressão da doença. Essa intervenção dietética pode, portanto, oferecer uma abordagem dupla, atuando tanto nos sintomas quanto nas causas subjacentes potencializando a proteção contra o declínio cognitivo relacionado à idade e a neuro degeneração.

Outra aplicação para a FMD foi em doenças inflamatórias do intestino como a colite e a doença de Crohn. Um estudo realizado em murinos mostrou que os ciclos de FMD reduziram significativamente a inflamação intestinal, aumentaram o número de células tronco e estimularam uma microbiota protetora. Respostas intrigantes incluem a regulação da microbiota intestinal, um método essencial para reduzir a inflamação persistente nesses tipos de doenças e melhorar os sintomas clínicos (PISTOLLATO et al., 2021; RANGAN et al., 2019).

Cada vez mais as evidências apontam para os mecanismos biológicos através dos quais a FMD pode ser capaz de exercer os seus efeitos, incluindo a alteração do metabolismo das células cancerígenas, a promoção da autofagia e a melhoria dos marcadores metabólicos sistêmicos (NENCIONI et al., 2018). Dessa maneira, demonstrando que intervenções dietéticas podem ser capazes de ser utilizadas com o intuito de utilizar as vulnerabilidades metabólicas únicas das células cancerígenas como alvo, oferecendo uma nova abordagem à terapia que poderia ser potencialmente adaptada aos perfis individuais dos pacientes. Além disso, a incorporação da FMD nos protocolos de tratamento do câncer representa uma mudança em direção à nutrição de precisão, onde as estratégias dietéticas são combinadas com terapias farmacológicas para otimizar o atendimento ao paciente (VERNIERI et al., 2022).

Nesse contexto, percebe-se que a relação entre o jejum e a SMD ainda é complexa e que a busca pelo seu entendimento pode ser capaz de auxiliar na construção de um modelo de integração que possa compreender as alterações metabólicas específicas relacionadas a essa associação. Sendo assim, esse estudo buscou através de práticas dietéticas de *fasting mimicking diet* com a suplementação de vitaminas e minerais analisar a resposta à eficácia do tratamento quimioterápico e a capacidade de redução da toxicidade em pacientes portadores de neoplasias hematológicas.

## 2. Revisão de Literatura

### 2.1 Neoplasias

O câncer é uma doença complexa, multifatorial e representa um dos maiores problemas de saúde pública que o sistema de saúde enfrenta, visto sua magnitude epidemiológica, social e econômica. Na grande maioria dos países é considerado a primeira ou segunda causa de morte antes dos 70 anos (INCA, 2023; SUNG et al., 2021). Estima-se que entre cinco indivíduos, um terá câncer durante sua vida (SUNG et al., 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2018).

A alta incidência de câncer pode ser atribuída a diferentes fatores, como ambientais, estilo de vida e outros que não podem ser controlados (ZHANG et al., 2020). Os fatores que não podem ser controlados são aqueles relacionados a genética e hereditariedade, enquanto os fatores ambientais e estilo de vida são relacionados a escolhas do indivíduo e situações a qual é exposto, como tabagismo, consumo de álcool, dieta, excesso de peso, atividade física e exposição a substâncias nocivas (PETROVA et al., 2021).

Dentre os diferentes tipos de neoplasias, as neoplasias hematológicas representam um grupo diversificado de distúrbios que surgem a partir da proliferação anormal de células do sangue e seus precursores na medula óssea e outros tecidos linfoides. Estas doenças incluem neoplasias mielodisplásicas, leucemias, linfomas e mielomas, e são caracterizadas por uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos que influenciam sua patogênese e resposta ao tratamento (ALAGGIO et al., 2022; CREE, 2022).

As neoplasias mielodisplásicas (SMD) representam um conjunto diversificado de distúrbios sanguíneos caracterizados pela disfunção da medula óssea, produção anômala de células sanguíneas e consequente redução na contagem periférica de células sanguíneas, além de alterações morfológicas e funcionais dessas células(CAZZOLA, 2020). Clinicamente, os pacientes com SMD geralmente apresentam sintomas relacionados à baixa contagem de células sanguíneas, como fadiga, infecções frequentes e sangramento anormal. Além disso, aproximadamente 20 a 30% dos indivíduos diagnosticados com SMD eventualmente desenvolvem Leucemia Mieloide Aguda (LMA) durante a progressão da doença (MENSSEN; WALTER, 2020).

Embora os linfomas representem um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas originadas nas células linfoides, subdividindo-se principalmente em linfoma de Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH). Estes distúrbios são caracterizados por uma proliferação anormal de linfócitos no sistema linfático, que inclui os linfonodos, baço e outras partes do sistema imune (VERDIÈRE; MOURCIN; TARTE, 2018). Estima-se que entre 10 e 15% dos linfomas não-Hodgkin (LNH) originam-se em células T ou células *Natural Killer* (NK) (ARMITAGE, 1997), os derivados de células T maduras (pós-tímidas ou periféricas) são geralmente agrupados sob a categoria de linfomas de células T periféricas (VOSE; NEUMANN; HARRIS, 2008), e estes são classificados de acordo com sua manifestação como predominantemente leucêmica, extranodal ou nodal.

Em contextos clínicos, indivíduos diagnosticados com linfomas frequentemente exibem manifestações de linfadenopatia, juntamente com uma gama de sintomas sistêmicos, como febre, sudorese noturna intensa, perda de peso inexplicável, além de fadiga e sensação generalizada de mal-estar. Estas características sintomáticas são indicativas da natureza sistêmica e inflamatória do linfoma, conforme documentado por Howell e colaboradores (2015) em sua pesquisa sobre os fatores de risco e apresentação sintomática em doenças hematológicas malignas(HOWELL et al., 2015).

O impacto negativo do diagnóstico vai além mortalidade associada ao câncer, visto que durante todo seu acometimento uma redução da qualidade de vida pode ser observada. Essa redução pode ser relacionada, principalmente, as terapêuticas antitumorais convencionais, que envolvem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que são associadas a efeitos adversos a curto e a longo prazo (ROCK et al., 2020).

Nos últimos anos diferentes estratégias têm sido exploradas para minimizar a redução da qualidade de vida, e entre elas o potencial de padrões alimentares específicos tem demonstrado poder de influenciar o aparecimento, progressão e tratamento do câncer. Durante o curso do tratamento recomenda-se uma avaliação precoce do estado nutricional de cada doente e a sua monitorização, visando a associação entre o tratamento, resultados clínicos e a qualidade de vida (APRILE et al., 2021).

O estado nutricional de cada paciente é a consequência da desregulação metabólica resultante da combinação das características do próprio tumor e do seu tratamento, que varia de acordo com o tipo e estágio do tumor, tipo de tratamento, idade do paciente e ambiente de cuidados

(BOSSI et al., 2021). A utilização de diferentes intervenções nutricionais clínicas precoces pode ser associada a uma redução da toxicidade relacionada com o tratamento, e aumento da intensidade relativa da dose (BOSSI et al., 2021).

Estima-se que aproximadamente 15%-50% de todos os doentes com câncer apresentam deficiências nutricionais no momento do diagnóstico, enquanto 43% apresentam o quadro de desnutrição e 9% estão em risco de desnutrição na primeira consulta oncológica (MUSCARITOLI et al., 2017; RAVASCO, 2019).

A desnutrição tem um impacto negativo nos resultados clínicos e no risco de mortalidade dos doentes, além de ser associada a uma menor tolerância aos tratamentos antitumorais devido a uma maior toxicidade, menor adesão, resposta reduzida aos tratamentos, aumento das taxas de complicações, a maus resultados pós-operatórios, e internamento mais prolongado (BOZZETTI, 2017; SHEN et al., 2017). A desnutrição relacionada ao câncer pode ser responsável por até 20% das mortes e pode levar à caquexia, um indicador significativo, caracterizada por perda de peso não intencional, baixo índice de massa corporal e massa muscular reduzida (BOSSI et al., 2021; GAAFER; ZIMMERS, 2021).

Novas pesquisas mundiais, incluindo alguns ensaios clínicos, demonstram a eficácia e segurança da prática do jejum na proteção contra os efeitos colaterais causadas pelos medicamentos utilizados nos tratamentos oncológicos durante a quimioterapia e a radioterapia (VERNIERI et al., 2022). De forma a apresentar que a prática do jejum alimentar pode ser capaz de promover mudanças em vias metabólicas em níveis hormonais e metabólitos circulantes sugerindo a redução da atividade na divisão celular em células cancerígenas, colaborando com a sensibilidade dessas aos agentes quimioterápicos (LEE et al., 2012; NENCIONI et al., 2018).

Contudo, de forma isolada, a maioria das práticas de jejum tem efeitos limitados contra a progressão do câncer. Visto que sugere-se que um processo que sensibiliza de forma diferencial as células ao estresse, que em combinação com as práticas dietéticas de jejum parece ser promissor; uma vez que, enquanto as células cancerígenas são capazes de se adaptar a concentração limitada de oxigênio e nutriente, muitos tipos de câncer não são capazes de executar mudanças que permitiriam sobreviver com déficit nutricional e em ambiente tóxico que pudesse ser gerado pelo efeito do jejum e quimioterapia, por exemplo (NENCIONI et al., 2018; TIWARI; SAPKOTA; HAN, 2022).

A proposta da manipulação dietética através de intervalos cíclicos de jejum busca sensibilizar de forma diferencial as células neoplásicas transformadas *versus* as não transformadas através da baixa capacidade de adaptação às restrições nutricionais (BRANDHORST et al., 2017).

## 2.2. Neoplasias Mielodisplásicas

As síndromes mielodisplásicas (SMD), conhecidas atualmente por neoplasias mielodisplásicas, são distúrbios originados na célula tronco da medula óssea, classificadas como neoplasias hematológicas fazem parte de um grupo heterogêneo de doenças hematopoiéticas. A nomenclatura dessa doença sofreu alteração de acordo com os critérios determinados pela Organização Mundial da Saúde em 2022, onde o termo “síndrome” foi alterado para “neoplasia”, de maneira que a doença passa a ser reconhecida como uma neoplasia hematológica e não apenas uma doença pré-leucêmica (KHOURY et al., 2022).

Esse grupo apresenta um grande espectro de manifestações clínicas e patológicas, que se distinguem por alterações morfológicas em uma ou mais linhagens, medula óssea hiper proliferativa, citopenias no sangue periférico e aumento do risco de transformação leucêmica. A taxa de incidência é de 4,5 por 100 mil pessoas por ano, sendo maior nos homens do que nas mulheres, além de aumentar substancialmente com a idade (PLATZBECKER et al., 2021).

A sintomatologia da doença é inespecífica, de forma que existem diversos sinais e sintomas que podem ser associados, como citopenias, fadiga resultante de anemia, infecções devido a neutropenia e/ou hemorragias e equimoses causadas por trombocitopenia e trombocitopatia, que induzem a um exame de diagnóstico para SMD (GARCIA-MANERO, 2023; MARQUES; SABINO, 2022).

O diagnóstico é realizado a partir de um conjunto de exames, iniciando com achados anormais na rotina de exames de sangue que levam a aspiração da medula óssea, biópsia e testes citogenéticos. O aspirado da medula óssea permite realizar uma avaliação da morfologia celular e uma avaliação da porcentagem de blastos. Já a biopsia da medula óssea permite determinar a celularidade e a arquitetura da medula óssea. Após a realização destes procedimentos, o diagnóstico é estabelecido pela presença de displasia (GARCIA-MANERO, 2023).

Os testes citogenéticos auxiliam no prognóstico dos doentes, permitindo a seleção da forma mais eficaz de terapia. A classificação de acordo com o risco citogenético estratifica os pacientes em 5 diferentes subgrupos, incluindo 20 diferentes alterações (BĂNESCU; TRIPON; MUNTEAN, 2023). Contudo, vale ressaltar que os padrões citogenéticos não são estáveis e uma fração significativa dos doentes pode adquirir alterações citogenéticas adicionais com a evolução da doença. Essas alterações estão associadas a um risco maior de transformação para Aumento nas células sanguíneas imaturas (blastos) e perda de leucócitos circulantes madurou de uma ou mais linhagens (citopenia (MARQUES; SABINO, 2022).Uma vez que o diagnóstico se baseia na avaliação morfológica, de acordo com Garcia-Manero (2023), para os doentes com excesso de blastos é direto, contudo, a dificuldade está nos doentes sem o excesso, onde o diagnóstico se baseia na displasia.

Segundo Veiga e colaboradores (2021) para o desenvolvimento da SMD é necessário um processo multifásico, que inclui: I. Uma mutação inicial ou anomalia genética em uma célula tronco hematopoiética, mas não suficiente para a indução de uma doença hematopoiética clínica; II. Mutação(ões) Adicional (ais) na célula tronco hematopoiética ou a jusante nos progenitores mieloides resultando em um aumento da capacidade proliferativa e diminuição da diferenciação; III. Aumento nas células sanguíneas imaturas (blastos) e perda de leucócitos circulantes madurou de uma ou mais linhagens (citopenia); IV. instabilidade genética e epigenética que pode resultar na leucemia mieloide aguda (VEIGA et al., 2021).

Quando essa transformação ocorre, os pacientes frequentemente enfrentam um desfecho fatal em períodos relativamente curtos, muitas vezes dentro de seis meses, devido à falta de opções terapêuticas eficazes para essa faixa etária idosa. Em um estudo retrospectivo envolvendo países da América Latina, foram analisados 1080 casos de SMD provenientes do Brasil, Argentina e Chile. Nessa análise, foi observada a transformação em LMA em 53 de 345 pacientes (15%) no Brasil, 119 de 635 pacientes (18%) na Argentina e 15 de 100 pacientes (15%) no Chile. A idade desponta como o principal gatilho para o surgimento da doença (BELLI et al., 2015).

### 2.2.1 Epidemiologia

A SMD é primariamente uma condição que afeta os idosos. Em 2020, dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) indicaram um aumento na taxa de incidência

da doença com a idade, especialmente em indivíduos com mais de 70 anos (VOLPE; GARCIA-MANERO; KOMROKJI, 2022).

Atualmente, a idade média dos pacientes diagnosticados com SMD é de 70 anos, e sua incidência é de 4 a 5 casos por 100 mil pessoas ao ano. Entretanto, a incidência tende a ser maior devido à avaliação incompleta de casos e subnotificação de SMD, podendo chegar próximo a 75 por 100 mil entre pessoas com idade acima de 70 anos (GARCIA-MANERO, 2023; GARCIA-MANERO; CHIEN; MONTALBAN-BRAVO, 2020). Estima-se que a incidência anual da doença seja de 10 a 12 mil novos casos de SMD nos Estados Unidos, segundo o SEER do Instituto Nacional do Câncer dos EUA. Contudo, análises de reivindicações do Medicare (seguro de saúde gerido pelo governo) em conjunto com os dados mencionados acima, a incidência de casos de SMD pode chegar de 30 a 40 mil novos casos por ano, número bem maior que a incidência de LMA no país (STEENSMA, 2015). De acordo com dados recentes do programa SEER, a incidência anual de SMD ajustada por idade nos Estados Unidos atingiu seu ponto máximo em 2010, com 5,6 casos por 100 mil pessoas. No entanto, essa taxa diminuiu para 4,1 casos por 100 mil em 2015. Essa redução é atribuída à melhoria na classificação da doença, indicando uma possível evolução nos métodos de diagnóstico, conduta e tratamento (ZEIDAN et al., 2019).

No Brasil, há uma escassez de dados epidemiológicos consolidados sobre a SMD. Um estudo comparativo realizado em três países da América do Sul revelou que a idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de 69 anos, e a incidência da doença no Brasil aumenta significativamente em pacientes com mais de 40 anos (BELLINI et al., 2015). Outro estudo retrospectivo, realizado no estado do Rio de Janeiro por Ornellas e colaboradores (2019), avaliaram 229 casos no período de 2000 a 2006 onde 7% foi diagnosticado com SMD. Esse estudo sugeriu que os doentes com leucemia e SMD foram expostos durante a sua vida profissional a agentes químicos com potencial carcinogênico e que essa exposição poderia ter sido evitada. Todavia essa causalidade necessita de estudos analíticos caso-controle para estudar a associação desses agentes (ORNELLAS et al., 2019).

## 2.2.2 Etiologia

A etiologia da SMD é conhecida em apenas 15% dos casos relatados, contudo com base no histórico do paciente pode ser classificada como primária e secundária (FENAUX et al., 2021).

Para um paciente ser diagnosticado com SMD primária ou *de novo* o mesmo não pode apresentar um histórico conhecido de exposição a agentes quimioterápicos e/ou radioterapia, de forma que 85 a 90% dos casos tem como fator principal a idade (FENAUXT et al., 2021; YAROSH et al., 2021).

A SMD secundária, também pode ser conhecida como relacionada a terapia (t-SMD), ou seja, a sua ocorrência representa um grupo heterogêneo de doenças malignas que surgem como uma complicação tardia da exposição prévia à quimioterapia e/ou radioterapia administradas para uma doença primária, normalmente uma doença maligna ou autoimune. Aproximadamente 20% dos casos são t-SMD associados a uma menor sobrevida, principalmente quando comparados aos casos *de novo* (RENNEVILLE; BERNARD; MICOL, 2023). Os pacientes diagnosticados com t-SMD geralmente apresentam características clínicas com maior risco, como mais aberrações citogenéticas, mutações de alto risco, demonstrando uma alta heterogeneidade nos perfis clínico, molecular e de resultados (MORENO BERGGREN et al., 2023).

Algumas síndromes podem estar relacionadas ao desenvolvimento de SMD, como a síndrome de Li-Fraumeni, a deficiência constitucional de reparação de incompatibilidades (CMMRD), a síndrome de Werner, a síndrome de Bloom, as síndromes de rutura de Nijmegen, a neurofibromatose (RAFEI; DINARDO, 2019). Em doentes pediátricos, pode ser observada uma predisposição hereditária para a SMD, incluindo a síndrome de Down, a anemia de Fanconi. Já em adultos essa predisposição é menos frequente, contudo, deve ser avaliada em adultos jovens ou em famílias com outros casos de SMD, LMA ou anemia aplástica (FENAUXT et al., 2021).

Entre os fatores ambientais que podem estar relacionados a SMD estão: i. exposição prévia a quimioterapia, especialmente a agentes alquilantes e análogos da purina, ii. radioterapia ou radiação ionizante e iii. Tabagismo (FENAUXT et al., 2021).

### 2.2.3 Classificação

A classificação da SMD é baseada em características genéticas e moleculares, dessa forma uma vez determinado o subtipo específico é possível determinar as decisões clínicas e a categorização do risco prognóstico (HASSEJIAN; GERMING; MALCOVATI, 2023). Historicamente a SMD tem sido subdividida em vários subtipos, e o mais recente são dados atualizados pela última vez pela Organização Mundial da Saúde em 2022, cujo critérios de

classificação se baseiam nos aspectos morfológicos e moleculares (**Tabela 1**) (KHOURY et al., 2022).

Esses esquemas associam características morfológicas (percentagem de blastos na medula óssea e no sangue, grau de displasia, sideroblastos em anel, fibrose da medula óssea e hipocellularidade da medula óssea) e reconhecem 3 entidades definidas pela genética: anomalia citogenética isolada com deleção do braço longo do cromossomo 5 (SMD-5q), com baixo percentual de blastos e mutação SF3B1 e com inativação bi alélica do TP53 (HASSEBJAN; GERMING; MALCOVATI, 2023; KHOURY et al., 2022).

Tabela 1. Classificação da SMD segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde, 2022

#### **SMD COM ANORMALIDADES GENÉTICAS DEFINIDORAS**

	<b>Blastos</b>	<b>Citogenética</b>	<b>Mutações</b>
<b>SMD-5Q</b>	<5% MO e <2% SP	Deleção isolada ou com 1 outra anormalidade além da monossomia 7 ou deleção 7q	
<b>SMD-SF3B1</b>	<5% MO e <2% SP	Ausência de deleção 5q, monossomia 7 ou cariótipo complexo	<i>SF3B1</i>
<b>SMD-BI TP53</b>	<20% MO e SP	Geralmente complexo	Duas ou mais mutações TP53 ou 1 mutação com evidência de perda do número de cópias TP53

#### **SMD MORFOLOGICAMENTE DEFINIDO**

		<b>Blastos</b>
<b>SMD-BAIXO</b>		
<b>PERCENTUAL</b>	<b>DE</b>	<5% MO e <2% SP
<b>BLASTOS</b>	<b>E</b>	

<b>SIDEROBLASTOS EM ANEL</b>	
<b>SMD-HIPOPLÁSICA</b>	<5% MO e <2% SP
<b>SMD-EXCESSO DE BLASTOS 1</b>	5–9% MO ou 2–4% SP
<b>SMD- EXCESSO DE BLASTOS 2</b>	10-19% MO ou 5-19% SP ou Bastonetes de Auer
<b>SMD-FIBROSE</b>	5–19% MO; 2–19% SP

Fonte: Adaptado de Khoury et al., 2022

Outra forma de classificação comumente usada para a SMD é a baseada no prognóstico, que foi criada em 1977 por um grupo colaborativo chamado *International Prognostic Scoring System* (da sigla em inglês, IPSS). Essa ferramenta foi revista (IPSS-R) e com ela importantes padrões foram estabelecidos, como a realização de estratificação, avaliação do risco de evolução para LMA e avaliação de sobrevida. O funcionamento se baseia em um sistema de escore, que pode variar de 0 a 4 pontos, onde os pacientes são classificados em cinco categorias: muito favorável, favorável, intermediário, desfavorável e muito desfavorável (GREENBERG et al., 2012).

Apesar do IPSS ser considerado o padrão global para a estratificação do risco, inscrição em ensaios clínicos e tratamento desde a sua publicação em 2012, esse sistema baseia-se principalmente na gravidade da citopenia, nas percentagens de blastos na medula óssea e em anomalias citogenéticas específicas não considerando dados sobre mutações (LEE et al., 2023).

A utilização de marcadores moleculares no acompanhamento dos pacientes com SMD já faz parte da clínica médica, auxiliando e direcionando o diagnóstico e a terapêutica. Dessa forma, espera-se que cada vez mais estudos novos sejam capazes de refinar a classificação de risco e critérios de classificação dos subtipos da doença (BERNARD et al., 2022). Lee e colaboradores (2023) em um estudo inicial buscaram a validação de um sistema internacional de pontuação do prognóstico molecular em doentes com síndromes mielodisplásicas definidas pela classificação de consenso internacional e concluíram que o IPSS-M pode estratificar melhor os doentes com SMD em termos de risco para otimizar a tomada de decisões terapêuticas. Todavia, ainda são necessários

mais estudos prospectivos multicêntricos para confirmar a aplicação do modelo IPSS-M proposto no estudo (LEE et al., 2023).

#### 2.2.4 Genética

A heterogeneidade fenotípica observada na SMD é resultante de múltiplas mutações genéticas e anomalias cromossómicas (VEIGA et al., 2021). Entre os genes mais frequentemente mutados na SMD estão descritos aqueles envolvidos numa variedade de funções reguladoras celulares, incluindo a metilação do DNA, o RNA-*Splicing*, a transcrição do DNA, a modificação das histonas, a transdução de sinais e as subunidades do complexo de coesão (AWADA; THAPA; VISCONTE, 2020).

No início da doença clínica, são identificadas uma média de duas ou três mutações nos doentes com SMD, e até 10 mutações genéticas adicionais podem ser adquiridas à medida que a doença progride (MAKISHIMA et al., 2017). A maior parte dos doentes com SMD é portadora de pelo menos uma ou mais mutações somáticas em genes envolvidos na metilação do DNA, na regulação da cromatina, no splicing do RNA, na regulação da transcrição, na reparação do DNA, na função da coesina ou na transdução de sinais (GARCIA-MANERO, 2023).

Os processos de metilação que ocorrem durante a progressão da SMD para LMA encontram suporte na resposta terapêutica observada em pacientes idosos com LMA tratados com agentes hipometilantes, como Azacitidina e Decitabina. Esse respaldo tornou-se especialmente evidente com a publicação dos resultados do estudo randomizado conduzido por Dombret e colegas em 2015, publicado na revista Blood (DOMBRET et al., 2015). Nesse estudo, os efeitos da Azacitidina, um agente hipometilante, para o tratamento da LMA em idosos foram relatados, demonstrando uma taxa de remissão completa de 27% e uma melhora significativa na sobrevida global em comparação com os casos tratados apenas com suporte transfusional.

O processo no qual esses medicamentos atuam está relacionado a substituição do quinto carbono da citosina por um nitrogênio impedindo a ligação de um grupo metila à citosina pelas metiltransferases durante a reação de metilação do DNA. Através desse processo ocorre o bloqueio permanente dos complexos enzima-DNA, sendo capaz de inibir a metilação do DNA durante as

replicações subsequentes do DNA (PAWLAK et al., 2022). Para o tratamento da SMD a dose comumente administrada é de 75 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 3-7 dias de Azacitidina ou 20 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 3-5 dias de Decitabina são os regimes recomendados (DERISSEN; BEIJNEN; SCHELLENS, 2013). Esses medicamentos são considerados fundadores da classe de medicamentos que interferem na metilação do DNA e apresentam capacidade de modificar informações epigenéticas (LIU et al., 2021).

Embora a SMD possa ocorrer devido a alterações em mais de uma centena de genes, as mutações em apenas seis genes são responsáveis pela maioria dos casos de SMD: TET2, ASXL1, DNMT3A, o fator de splicing 3b, subunidade 1 (SF3B1), o fator de splicing 2, rico em serina e arginina (SRSF2) e o fator de transcrição 1 da família RUNX (RUNX1) (CAZZOLA, 2020; VEIGA et al., 2021).

#### 2.2.5 Citogenética

As aberrações citogenéticas têm sido um parâmetro importante para o diagnóstico da SMD, participando do prognóstico, na correlação clínico-morfológica, nas estratégias de diagnóstico e na previsão da probabilidade de progressão para leucemia mieloide aguda (TRIA; ANG; FAN, 2022).

Ao contrário de outros tumores malignos mieloides, em que o diagnóstico é definido por um único evento citogenético (como a leucemia mieloide crônica e a leucemia promielocítica aguda), na SMD existe um vasto espetro de lesões citogenéticas definidoras, o que torna o diagnóstico desafiador (TRIA; ANG; FAN, 2022). Cerca de 50% dos casos de SMD apresentam anomalias citogenéticas (BĂNESCU; TRIPON; MUNTEAN, 2023) e além desses padrões uma parte importante dos doentes também adquire anomalias cromossômicas adicionais (GARCIA-MANERO, 2023).

A maioria das anomalias (até 80%) costuma ser detectada através de microarranjos de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) e/ou análise de hibridação genômica comparativa (CGH) (ZAHID et al., 2017).

As anomalias cromossômicas mais comuns são a perda do cromossoma 7, deleções do braço longo dos cromossomas 5 e 7, e ganhos de alguns cromossomas, como os cromossomas 8, 19 e 21 (LEE et al., 2022; LIQUORI et al., 2021). A presença dessas anomalias representa um fator

de risco para a transformação em LMA e está associada a um prognóstico desfavorável que conduz a uma sobrevida reduzida (BĂNESCU; TRIPON; MUNTEAN, 2023; JABBOUR et al., 2013).

A identificação dos genes específicos afetados por cada anomalia citogenética tem sido um desafio e as consequências de cada anomalia ainda estão a ser elucidadas. Até o presente momento o cariótipo de doença ainda é capaz de contribuir e auxiliar no prognóstico da doença de forma efetiva, sendo utilizado no IPSS-R (ZAHID et al., 2017).

#### 2.2.6 Tratamento

Após o diagnóstico da doença, inicialmente, os tratamentos podem ser divididos em uma abordagem paliativa, com um cuidado de suporte, terapia com diferentes medicamentos e quimioterapia sem ou com transplante de células tronco (SEKERES; TAYLOR, 2022).

Entre as intervenções utilizadas no tratamento de suporte estão a terapia de transfusão, a prevenção e o tratamento de infecções com antibióticos e, quando necessário, a terapêutica de substituição com eritropoietina (NACHTKAMP et al., 2023).

A utilização de medicamentos pode envolver a utilização de lenalidomida que diminui a necessidade de transfusão, e é comumente utilizada em pacientes nos quais foram identificadas a deleção no braço longo do cromossomo cinco. Outros medicamentos como a Azacitidina e decitabina tem o objetivo de atrasar a progressão da doença para a leucemia mieloide aguda. Esses medicamentos atuam induzindo apoptose nas células que se dividem rapidamente, além de atuar em genes que estão envolvidos no crescimento celular. Outra abordagem pode ser a terapia imunossupressiva, que também diminui a necessidade de transfusão sanguínea. Já a quimioterapia pode ser aplicada utilizando o mesmo regime de tratamento que é utilizado em pacientes com o diagnóstico de leucemia mieloide aguda.

De uma forma geral, a terapêutica para a SMD pode variar de acordo com o risco ao qual o paciente é classificado. Devido a idade avançada da maior parte das pessoas diagnosticadas a abordagem paliativa que consiste na observação e espera, como um tratamento de suporte acaba sendo a primeira opção para os doentes que não estão classificados como SMD de alto risco na altura do primeiro diagnóstico (NACHTKAMP et al., 2023). Para a SMD de baixo risco o tratamento se baseia na característica clínica principal, que pode ser a anemia, a trombocitopenia ou a neutropenia. Sendo assim, o tratamento baseia-se na administração dos sintomas e na redução

do número de transfusões necessárias em doentes com doença de baixo risco (BRUNNER et al., 2022). Segundo Nachtkamp e colaboradores (2023) os agentes estimuladores da eritropoiese, como a eritropoietina humanizada recombinante ou a eritropoietina de ação prolongada, darbepoetina alfa, podem melhorar a anemia em 15% a 40% dos doentes cerca de 8 a 23 meses.

Quando analisados os tratamentos para o grupo de alto risco, os agentes hipometilantes, como a Azacitidina, a Decitabina ou a Decitabina/cedazuridina, são a terapêutica de primeira linha. Enquanto o transplante de células hematopoiéticas é considerado para pacientes de alto risco e representa a única cura potencial (SEKERES; TAYLOR, 2022).

### 2.3 Linfoma

Os linfomas de células B têm sido categorizados como linfoma de Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH). O termo LNH origina-se da divisão tradicional em Hodgkin e não-Hodgkin linfoma, contudo esses termos não têm sido utilizados com frequência para o sistema de classificação de subtipo. Embora às vezes ainda seja referido como uma doença, o LNH é verdadeiramente um termo genérico que representa um grupo heterogêneo de doenças com evolução clínica variável e prognóstico.

Os linfomas não-Hodgkin representam um conjunto heterogêneo de neoplasias malignas que se distinguem por suas características genéticas, morfológicas e clínicas distintas (CHIHARA et al., 2015). Estas neoplasias originam-se tanto de células progenitoras quanto de células B maduras, de células T progenitoras e maduras ou, menos frequentemente, de células NK. Apresentam variabilidade em termos de fisiopatologia, morfologia histológica, trajetória clínica e resposta ao tratamento (MORTON et al., 2006; ZHANG et al., 2011).

A classificação revisada em 2022 identifica mais de 60 subtipos de LNH-B, com o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) emergindo como o tipo mais comum entre adultos (CAMPO et al., 2022). Os DLBCL e os linfomas foliculares, que juntos compõem cerca de 30% e 20% de todos os casos de LNH, respectivamente (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. (2024). GLOBOCAN 2024: ESTIMATED CANCER INCIDENCE, [s.d.]).

Entre os subtipos menos frequentes estão o linfoma de Burkitt (compondo 1–5% dos casos de linfoma em adultos); o linfoma linfoplasmocitário (caracterizado como raro e indolente); o

linfoma linfocítico de pequenas células; o linfoma de zona marginal (representando 5%–10% dos casos de LNH); o linfoma de células do manto (constituindo 2%–4% dos casos de LNH); e o linfoma periférico de células T, que a Organização Mundial da Saúde classifica como neoplasias maduras de células T e células NK, incluindo ainda as micoses fungoides/síndrome de Sézary (CHIHARA et al., 2015).

Os linfomas agressivos são caracterizados por um padrão de crescimento acelerado e invasivo, proliferam rapidamente e frequentemente manifestam sintomas sistêmicos como febre, sudorese noturna e perda de peso involuntária, comumente referidos como sintomas B. Na ausência de intervenção terapêutica, a expectativa de vida é tipicamente reduzida, destacando a urgência de iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico para possíveis resultados curativos (TERAS et al., 2016).

Por outro lado, os linfomas indolentes apresentam uma taxa de crescimento mais lenta. A intervenção terapêutica é considerada se a doença provocar sintomas significativos ou se estiver associada a uma elevada carga tumoral. Contudo, é possível monitorar alguns pacientes sem tratamento ativo por vários anos, dado o curso crônico destes linfomas. O objetivo do tratamento em casos de linfomas indolentes geralmente não é a cura, mas sim o retardamento da progressão da doença e a extensão do período sem progressão da doença (SWERDLOW et al., 2016).

No entanto, se os linfomas indolentes forem diagnosticados numa fase inicial, confinados a um único grupo nodal, a cura pode ser alcançável por meio de radioterapia localizada. A maioria dos pacientes, entretanto, é diagnosticada em estágios mais avançados com doença disseminada, o que preclui uma abordagem curativa. Apesar disso, muitos pacientes experimentam remissões prolongadas e uma expectativa de vida extensa. É importante notar que linfomas indolentes podem eventualmente evoluir para formas agressivas da doença (ALIZADEH et al., 2000).

A sobrevida após o diagnóstico de LNH apresentou melhorias significativas nas últimas décadas (SANT et al., 2014; STORM et al., 2010), embora o grau dessa melhoria varie conforme o sexo, idade e subtipo do linfoma (YE et al., 2017). Essa melhoria foi particularmente notável entre pacientes diagnosticados com linfomas de células B (HOWLADER et al., 2016; ISSA et al., 2015; SANT et al., 2014; TERAS et al., 2016). A evolução na sobrevida pode ser atribuída aos avanços terapêuticos alcançados durante esse período, que incluíram a introdução de novos agentes quimioterápicos, o uso de anticorpos monoclonais como o rituximabe, o aprimoramento das

técnicas de transplante autólogo de células-tronco e o desenvolvimento de estratégias de radioterapia otimizadas para minimizar a toxicidade.

No período que vai até o final dos anos 1990, houve um aumento constante nas taxas de mortalidade associadas ao LNH (BOSETTI et al., 2008). No entanto, com a chegada do século 21, observou-se uma redução nessas taxas, especialmente em países de alta renda. A dificuldade em decompor as taxas de mortalidade por subtipos de LNH decorre do fato de as certidões de óbito raramente registrarem esses detalhes. Apesar disso, um estudo baseado nos dados do SEER nos EUA conseguiu vincular óbitos a casos incidentes para calcular as taxas de mortalidade baseadas em incidência (IBM), permitindo uma análise mais detalhada por subtipo. As taxas de IBM para o Linfoma Folicular se mantiveram estáveis entre 1990 e 1997, mas depois diminuíram significativamente. Por outro lado, a mortalidade para DLBCL e Leucemia Linfocítica Crônica/Leucemia de Células do Manto Pequenas (LLC/SLL) atingiu o pico entre 1995 e 1998, antes de também declinar (HOWLADER et al., 2016; STORM et al., 2010).

### 2.3.1 Epidemiologia

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) foi classificado entre o 5º e o 9º câncer mais comum globalmente, com aproximadamente 544.000 novos casos e 260.000 mortes em 2020. As taxas de incidência de LNH variam significativamente, sendo até cinco vezes maiores em homens e mulheres nas regiões da OMS. As maiores taxas de incidência padronizadas por idade (por 100.000) foram registradas na Austrália e Nova Zelândia (12,5) e América do Norte (12), enquanto as mais baixas foram observadas no Centro-Sul da Ásia (2,7). Regiões com um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) muito elevado apresentaram taxas mais altas de LNH (9,3) comparadas às de IDH médio (3,1) e baixo (4,5). A variabilidade internacional nas taxas de mortalidade por LNH é relativamente menor, com uma diferença de 2,5 vezes entre as regiões. Nos Estados Unidos, a incidência de LNH duplicou de 1975 (11) a 2007 (21,3), mas depois se estabilizou, enquanto a sobrevivência relativa em 5 anos melhorou de 47% em 1975 para 73,8% em 2018. Essas tendências foram acompanhadas por uma redução nas taxas de mortalidade ajustadas à idade, de 5,6 em 1975 para 5 em 2019. Estima-se que em 2040, os casos de LNH aumentarão globalmente para 779.000, um aumento de 43% em relação a 2020, assumindo que as taxas de incidência permaneçam constantes (SEDETA et al., 2022).

### 2.3.2 Classificação

Um sistema de classificação mais detalhado para os subtipos de linfoma não-Hodgkin (LNH) foi desenvolvido com base em uma combinação de achados clínicos, características morfológicas, imuno fenotipagem e dados de genética molecular (SWERDLOW et al., 2016). Este sistema de classificação é submetido a revisões contínuas para refletir os avanços na compreensão da patogênese e comportamento dos linfomas.

Atualmente, reconhece-se a existência de mais de 50 tipos distintos de linfomas. Na sua edição de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) revisou a terminologia empregada para classificar essas neoplasias, abandonando o uso geral do termo "Linfoma não Hodgkin" e optando por categorizar os subtipos de linfoma de acordo com a origem celular específica, conforme listado abaixo (SHINGLETON et al., 2021):

- Linfoma de Hodgkin
- Neoplasia de células B maduras (originadas de linfócitos B)
- Neoplasia de células T maduras (originadas de linfócitos T)
- Doença linfoproliferativa pós-transplante

Cada uma dessas categorias é subdividida em diversos subtipos específicos de linfoma. Do ponto de vista clínico, os linfomas são classificados com base em seu comportamento patológico em:

- Linfomas muito agressivos (como o linfoma de Burkitt e linfoma linfoblástico), que apresentam uma taxa de crescimento extremamente rápida (dias a semanas) e são altamente responsivos ao tratamento quimioterápico com intenção curativa.
- Linfomas agressivos (como o linfoma difuso de grandes células B), que têm um crescimento rápido (meses) e geralmente respondem bem à quimioterapia, com potencial de cura.
- Linfomas indolentes (como o linfoma folicular e linfoma de pequenas células), que se caracterizam por um crescimento lento, estendendo-se por anos. O objetivo do tratamento nesses casos é paliativo, visando prolongar a sobrevida, pois a cura muitas vezes não é alcançável. A decisão sobre o momento ideal para iniciar o tratamento pode

não coincidir necessariamente com o momento do diagnóstico do linfoma indolente (SHINGLETON et al., 2021).

### 2.2.3 Tratamento

Desde 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou o uso do rituximabe em combinação com o regime CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) como tratamento de primeira linha para pacientes com DLBCL. Essa combinação, conhecida como R-CHOP, tornou-se o padrão de tratamento, apesar de sua eficácia variável entre subtipos de DLBCL, sendo menos efetiva para o subtipo de células B de centro não germinativo (não-GCB) comparado ao subtipo germinativo. Recentemente, houve tentativas de potencializar o R-CHOP com novos medicamentos direcionados, como Bortezomibe e Lenalidomida, embora muitos estudos de fase III não tenham tido sucesso(LI; YOUNG; MEDEIROS, 2018; PATRIARCA; GAIDANO, 2021; SEDETA et al., 2022; SWERDLOW et al., 2016).

A inovação continuou com a aprovação de agentes como *polatuzumab vedotin*, *tafasitamab*, *selinexor*, *axicabtagene ciloleucel* e *tisagenlecleucel*, além de avanços significativos em imunoterapias, incluindo terapia com células T-CAR direcionadas por CD19 e células NK alógénicas geneticamente modificadas. Os inibidores de pontos de controle imunológico e medicamentos imunomoduladores também são estratégias terapêuticas emergentes para o DLBCL. A pesquisa tem expandido para incluir inibidores de vias moleculares específicas e modificadores epigenéticos (MIAO et al., 2019; NOWAKOWSKI et al., 2016; OFFNER et al., 2015).

Ensaio clínicos em andamento estão explorando uma variedade de novos medicamentos, refletindo um foco intensificado no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para o DLBCL, especialmente na forma recidivante/refratária (R/R). Os resultados desses estudos variam, com alguns mostrando melhorias potenciais na sobrevivência e outros não atingindo os desfechos primários esperados, destacando a complexidade do tratamento do DLBCL e a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento na área (BARTLETT et al., 2019; NEELAPU et al., 2017; NOWAKOWSKI et al., 2016; SCHUSTER et al., 2017, 2019).

## 2.4 Mieloma Múltiplo

É uma doença clonal de células plasmáticas na medula óssea, frequentemente associada à produção de imunoglobulina monoclonal anômala, representando aproximadamente 10 a 15% de todas as neoplasias hematológicas globais (ANDERSON et al., 2019; RAJKUMAR, 2018).

O mieloma múltiplo constitui cerca de 1% das neoplasias oncológicas e 10% das neoplasias hemato-oncológicas, posicionando-se como a segunda malignidade hematológica mais prevalente, subsequente ao linfoma. Demonstrando uma incidência ligeiramente superior em indivíduos do sexo masculino, a prevalência do mieloma múltiplo (MM) é duas vezes maior em afro-americanos do que em caucasianos (KAZANDJIAN, 2016; RAJKUMAR, 2020; RAJKUMAR; KUMAR, 2016).

A etiologia do MM ainda é largamente desconhecida. Contudo, vários fatores de risco já foram identificados, sendo a obesidade um dos mais consistentemente associados a esta neoplasia. Além disso, a idade avançada, infecções crônicas, exposição à radiação ionizante, e o uso de herbicidas, inseticidas, benzeno e solventes orgânicos em contextos agrícolas também estão correlacionados com um aumento do risco de desenvolvimento do MM. A prevalência elevada da doença em indivíduos do sexo masculino, na população negra e em pessoas com histórico familiar da doença sugere que fatores genéticos e diferenças biológicas podem ter um papel crucial na patogênese e na proliferação das células plasmáticas malignas (KAZANDJIAN, 2016; KUMAR et al., 2017).

A média de idade ao diagnóstico situa-se nos 65 anos, com apenas 2% dos casos sendo diagnosticados em indivíduos com menos de 40 anos (KAZANDJIAN, 2016; RAJKUMAR, 2018, 2020; RAJKUMAR; KUMAR, 2016). No Brasil, é notável que uma grande proporção dos pacientes seja diagnosticada em fases avançadas da doença (KAZANDJIAN, 2016).

O diagnóstico de mieloma múltiplo requer a presença de pelo menos 10% de células plasmáticas clonais na medula óssea ou uma biópsia confirmatória de plasmocitoma. Adicionalmente, é necessário evidenciar um ou mais eventos definidores de mieloma múltiplo, especificamente as características: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas líticas. Outros critérios diagnósticos incluem plasmocitose clonal na medula óssea com proporção igual ou superior a 60%, uma razão de cadeias leves livres (FLC) envolvida/não envolvida no soro

maior ou igual a 100, desde que a FLC envolvida seja de no mínimo 100 mg/L, ou a presença de mais de uma lesão focal detectada por ressonância magnética (RAJKUMAR, 2020).

#### 2.4.1 Epidemiologia

Segundo dados americanos, o MM corresponde a 10% de todas as neoplasias hematológicas no adulto (RAJKUMAR, 2020). A taxa de incidência do mieloma múltiplo (MM) na Europa oscila entre 4,5 e 6,0 casos por 100.000 habitantes por ano, enquanto a taxa de mortalidade é de aproximadamente 4,1 por 100.000 habitantes por ano. A incidência global do MM mostra variações significativas, sendo mais alta em países desenvolvidos como os Estados Unidos, os da Europa Ocidental e a Austrália. Esta maior incidência pode ser atribuída à disponibilidade de técnicas diagnósticas avançadas e a um aumento da consciência clínica sobre a doença. Nos Estados Unidos em 2021, havia cerca de 179 mil pessoas vivendo com mieloma múltiplo. A cada ano, são diagnosticados mais de 32.000 novos casos, com estimativa de 35.780 casos em 2024. Entre os anos de 2020 e 2024 o percentual de óbitos por MM foi maior entre pessoas de 75 a 84 anos (mediana de 75 anos); a taxa de mortalidade anual foi de 2,8 por 100.000 homens e mulheres – quase 13.000 pacientes morrem anualmente devido a esta doença (GUEDES; BECKER; TEIXEIRA, 2022; LUDWIG et al., 2020; RAJKUMAR, 2020).

Além disso, a prevalência do MM tem crescido devido não apenas à melhoria nas metodologias de diagnóstico, mas também ao aumento na sobrevivência dos pacientes. Este aumento na sobrevida é em parte resultado do uso extensivo de transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (TACEH) e do desenvolvimento contínuo de novos agentes terapêuticos (KUMAR et al., 2017; MOREAU et al., 2017). O prognóstico para pacientes com MM, mesmo com tratamento quimioterápico, mantém uma expectativa de sobrevida média de três a cinco anos, com uma taxa de remissão completa em torno de 5% (RÖLLIG; KNOP; BORNHÄUSER, 2015).

#### 2.4.2 Diagnóstico

O diagnóstico de mieloma múltiplo é estabelecido pela detecção de um ou mais eventos definidores de mieloma (EDM), juntamente com a presença de 10% ou mais de plasmócitos clonais em análises da medula óssea ou a confirmação de um plasmocitoma através de biópsia. Os

EDM incluem os critérios clássicos de CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas líticas) e três biomarcadores específicos: plasmocitose clonal na medula óssea de  $\geq 60\%$ , uma proporção de cadeia leve livre (FLC) sérica  $\geq 100$  (com nível de FLC envolvido  $\geq 100 \text{ mg/L}$ ) e a presença de mais de uma lesão focal em exames de ressonância magnética. Cada um destes biomarcadores adicionais está vinculado a um risco aproximado de 80% de progressão para danos sintomáticos em órgãos-alvo, conforme demonstrado em dois ou mais estudos independentes. A adoção destes critérios atualizados representa uma evolução no paradigma diagnóstico, permitindo a identificação precoce da doença e o início do tratamento antes da manifestação de lesões significativas em órgãos-alvo (RAJAN; RAJKUMAR, 2015).

Quando há suspeita clínica de mieloma múltiplo, os pacientes devem ser testados quanto à presença de proteínas M usando uma combinação de testes que devem incluir eletroforese de proteínas séricas (SPEP), imunofixação sérica (SIFE) e ensaio de FLC sérica (RAJKUMAR et al., 2014).

#### 2.4.3 Classificação

Embora o mieloma múltiplo ainda seja considerado uma doença única, é na realidade um conjunto de várias malignidades de células plasmáticas citogeneticamente distintas (KUMAR; RAJKUMAR, 2018).

Na análise citogenética por *Fluorescent In Situ Hybridization* (FISH) realizada na medula óssea, aproximadamente 40% dos casos de mieloma múltiplo são caracterizados pela presença de trissomias nas células plasmáticas neoplásicas, conhecido como mieloma múltiplo trissômico. A maioria dos casos restantes exibe uma translocação que envolve o lócus da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) no cromossomo 14q32, denominado mieloma múltiplo com translocação de IgH. Uma fração menor de pacientes apresenta tanto trissomias quanto translocações de IgH. Essas trissomias e translocações de IgH são consideradas anormalidades citogenéticas primárias, ocorrendo desde o estágio de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (**Tabela 2**) (KUEHL; BERGSAGEL, 2002; LEIF BERGSAGEL; MICHAEL KUEHL, 2001; SEIDL; KAUFMANN; DRACH, 2003).

Tabela 2. Classificação citogenética molecular primária do mieloma múltiplo

Subtipo	Gene(s)/cromossomos afetados <sup>a</sup>	Percentual de pacientes com mieloma
Mieloma Múltimo trissômico	Trissomias recorrentes envolvendo cromossomas ímpares, com exceção dos cromossomas 1, 13 e 21	42
Translocação do IgH		
t(11;14) (q13;q32)	<i>CCND1</i> ( <i>ciclina D1</i> )	15
t(4;14) (p16;q32)	<i>FGFR-3 and MMSET</i>	6
t(14;16) (q32;q23)	<i>C-MAF</i>	4
t(14;20) (q32;q11)	<i>MAFB</i>	<1
Outras translocações do IgH <sup>a</sup>	<i>CCND3</i> ( <i>ciclina D3</i> ) no mieloma múltiplo t(6;14)	5
Mieloma múltiplo translocado/trissômico IgH combinado	Presença de trissomias e de qualquer uma das translocações IgH recorrentes no mesmo doente	15
Monossomia 14 isolada	Alguns casos podem representar translocações 14q32 envolvendo cromossomos parceiros desconhecidos	4.5
Outras anomalias citogenéticas na ausência de translocações IgH ou trissomia ou monossomia 14		5.5
NORMAL		3

<sup>a</sup> Inclui a translocação t(6;14) (p21;q32) e, raramente, outras translocações IgH que envolvem cromossomos parceiros pouco comuns.

FONTE: Adaptado de (RAJKUMAR, 2020)

Além disso, outras alterações citogenéticas conhecidas como anormalidades secundárias emergem ao longo da progressão do mieloma múltiplo, incluindo ganho de material no cromossomo 1q, deleções em 1p, 17p, 13, mutações no gene *RAS* e translocações envolvendo o gene *MYC*. Tanto as anormalidades primárias quanto as secundárias são críticas para o curso clínico da doença, influenciando a resposta ao tratamento e o prognóstico. É crucial entender que o impacto das anormalidades citogenéticas pode variar significativamente dependendo da fase da doença em que são identificadas (Tabela 2) (RAJAN; RAJKUMAR, 2015).

Tabela 3. Anomalias genéticas e contexto clínico do mieloma múltiplo

Anomalias Citogenéticas	Contexto clínico em que a anomalia é detectada	
	Mieloma múltiplo latente	Mieloma Múltiplo
Trissomias	Risco intermédio de progressão, TTP mediano de 3 anos	Bom prognóstico, MM de risco padrão, sobrevida de 7-10 anos. A maioria tem doença óssea do mieloma aquando do diagnóstico. Excelente resposta à terapêutica baseada na Lenalidomida
t(11;14) (q13;q32)	Risco padrão de progressão, TTP mediano de 5 anos	Bom prognóstico, MM de risco padrão, sobrevida de 7-10 anos
t(6;14) (p21;q32)	Risco padrão de progressão, TTP mediano de 5 anos	Bom prognóstico, MM de risco padrão, sobrevida de 7-10 anos
t(4;14) (p16;q32)	Risco elevado de progressão, TTP mediano de 2 anos	MM de alto risco, sobrevivência global mediana 5 anos  Necessita de ASCT precoce (se elegível), seguido de consolidação/manutenção com bortezomibe
t(14;16) (q32;q23)	Risco padrão de progressão, TTP mediano de 5 anos	MM de alto risco, sobrevivência global mediana 5 anos
t(14;20) (q32;q11)	Risco padrão de progressão, TTP mediano de 5 anos	Associado a níveis elevados de FLC e 25% apresentam insuficiência renal aguda como MDE inicial  MM de alto risco, sobrevivência global mediana 5 anos  Necessita de ASCT precoce (se elegível), seguido de consolidação/manutenção com bortezomibe
Ganho (1q21)	Risco elevado de progressão, TTP mediano de 2 anos	MM de alto risco, sobrevivência global mediana 5 anos  Necessita de ASCT precoce (se elegível), seguido de consolidação/manutenção com bortezomibe
Deleção (17p)	Risco elevado de progressão, TTP mediano de 2 anos	MM de alto risco, sobrevivência global mediana 5 anos

		Necessita de ASCT precoce (se elegível), seguido de consolidação/manutenção com bortezomibe
Trissomias mais qualquer uma das as translocações IgH	Risco padrão de progressão, TTP mediano de 5 anos	Pode melhorar o prognóstico adverso conferido por translocações IgH de alto risco e deleção no 17p
Monossomia 13 ou 14 isolada	Risco padrão de progressão, TTP mediano de 5 anos	O efeito no prognóstico não é claro
Normal	Risco padrão de progressão, TTP mediano de 7-10 anos	Bom prognóstico, provavelmente reflectindo a baixa carga tumoral, sobrevida de 7-10 anos

\*ASCT: transplante autólogo de células estaminais; MM: Mieloma múltiplo; TTP: tempo até a progressão.

Fonte: Adaptado de (RAJKUMAR, 2020)

Anomalias como ganho de 1q, deleção de 1p, 17p, 13, mutações do *RAS* e translocações envolvendo o gene *MYC* são frequentemente observadas durante a evolução do MM e são consideradas secundárias. Tanto as alterações primárias quanto as secundárias têm impacto significativo no curso da doença, na resposta ao tratamento e, consequentemente, no prognóstico (RAJAN; RAJKUMAR, 2015).

#### 2.4.4 Tratamento

Nos últimos anos, houve significativos avanços na sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo, principalmente devido ao desenvolvimento de novas terapias farmacológicas e ao emprego do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (NOOKA et al., 2019). Desde 2009, doze esquemas terapêuticos e medicamentos com variados mecanismos de ação, como imunomoduladores, inibidores de proteassoma, anticorpos monoclonais, inibidores de histona deacetilase, e inibidores seletivos de exportação nuclear, foram aprovados para tratamento ou alcançaram fases avançadas de pesquisa clínica (COSTELLO et al., 2019).

A aprovação da talidomida pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 marcou um ponto de virada no tratamento do MM, destacando-se por sua elevada taxa de resposta e contribuição para a melhoria da sobrevida dos pacientes (SINGH; GAJRA, 2011). Posteriormente, em 2006, a Lenalidomida, um imunomodulador de segunda geração, foi também aprovada pelo FDA, tornando-se preferencial nos Estados Unidos devido ao seu perfil de segurança aprimorado e eficácia superior (CHAKRABORTY et al., 2020; PAUMGARTTEN, 2019). A Lenalidomida tem sido considerada fundamental na terapia do MM, tanto em contextos de pesquisa clínica quanto em prática clínica regular (AL-ANI et al., 2016).

A pomalidomida, um representante da terceira geração dos agentes imunomoduladores (IMiDs), foi aprovada pelo FDA em 2013 para o tratamento de pacientes com MM que já haviam recebido ao menos dois tratamentos anteriores, incluindo Lenalidomida e Bortezomibe, e demonstraram progressão da doença durante ou até 60 dias após o término da última terapia (ANDERSON et al., 2019; RÖLLIG; KNOP; BORNHÄUSER, 2015). Este composto, um derivado da talidomida, exibe tanto propriedades antiangiogênicas quanto imunomoduladoras. Comparativamente aos outros IMiDs, a Pomalidomida mostrou possuir uma capacidade antiproliferativa direta mais intensa sobre as células tumorais do MM (ABRAMSON, 2018).

No Brasil, em 2015, foram estabelecidas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do mieloma múltiplo (MM) no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Dentro dessas diretrizes, são recomendadas várias opções de quimioterápicos como tratamento de primeira linha, que podem ser utilizadas em diferentes combinações. As opções listadas incluem talidomida, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina (tanto na forma convencional quanto lipossomal), etoposídeo, melfalano e vincristina.

O diagnóstico precoce, o acesso a novos medicamentos, a disponibilidade de transplante autólogo de medula óssea, a profilaxia de infecções e o uso de bisfosfonatos contribuíram para uma melhor sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP) no MM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

### 3. OBJETIVOS

#### *OBJETIVO GERAL*

- Avaliar a aplicabilidade, viabilidade e perfil de segurança da intervenção nutricional, dieta *Fasting Mimicking Diet* (FMD) combinada à quimioterapia no tratamento dos pacientes com neoplasias hematológicas.

#### *OBJETIVOS ESPECÍFICOS*

- Avaliar a tolerância de pacientes que concluíram ciclos de dieta FMD.
- Identificar os motivos do abandono prematuro da dieta durante a intervenção nutricional nos pacientes em tratamento para neoplasia hematológica.
- Descrever e comparar o perfil toxicidade dos pacientes em tratamento para neoplasia hematológica com e sem a intervenção nutricional combinada a quimioterapia em pacientes
- Avaliar o estado nutricional através do percentual da variação de peso entre os pacientes em tratamento para neoplasia hematológica com ou sem a intervenção nutricional associada a quimioterapia.
- Avaliar marcadores bioquímicos antes e após o tratamento com a dieta FMD.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de Estudo

Pesquisa experimental não randomizada não controlada para avaliar a tolerabilidade e segurança da intervenção nutricional em combinação com quimioterapia para pacientes com diagnóstico de neoplasia mielodisplásica e outras neoplasias.

### 4.2 Aspectos Éticos

A presente pesquisa foi submetida (Nº do projeto 79021024.3.0000.5054) pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Walter Cantídio, através do sistema da Plataforma Brasil, utilizando-se de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentados na sessão apêndice deste projeto (apêndice 1).

Nestes termos, a equipe executora desta pesquisa comprometeu-se a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (apêndice 2). Todos os pacientes foram cadastrados através de uma ficha de coleta (Apêndice 3)

### 4.3 Recrutamento em centros de oncologia e hematologia.

Pacientes foram diagnosticados e tratados em um hospital referência do Estado do Ceará, em Fortaleza. Os pacientes eram atendidos dentro do ambulatório de hematologia dedicado a neoplasias mielodisplásicas no período de junho de 2022 a maio 2024.

#### 4.4 Elegibilidade

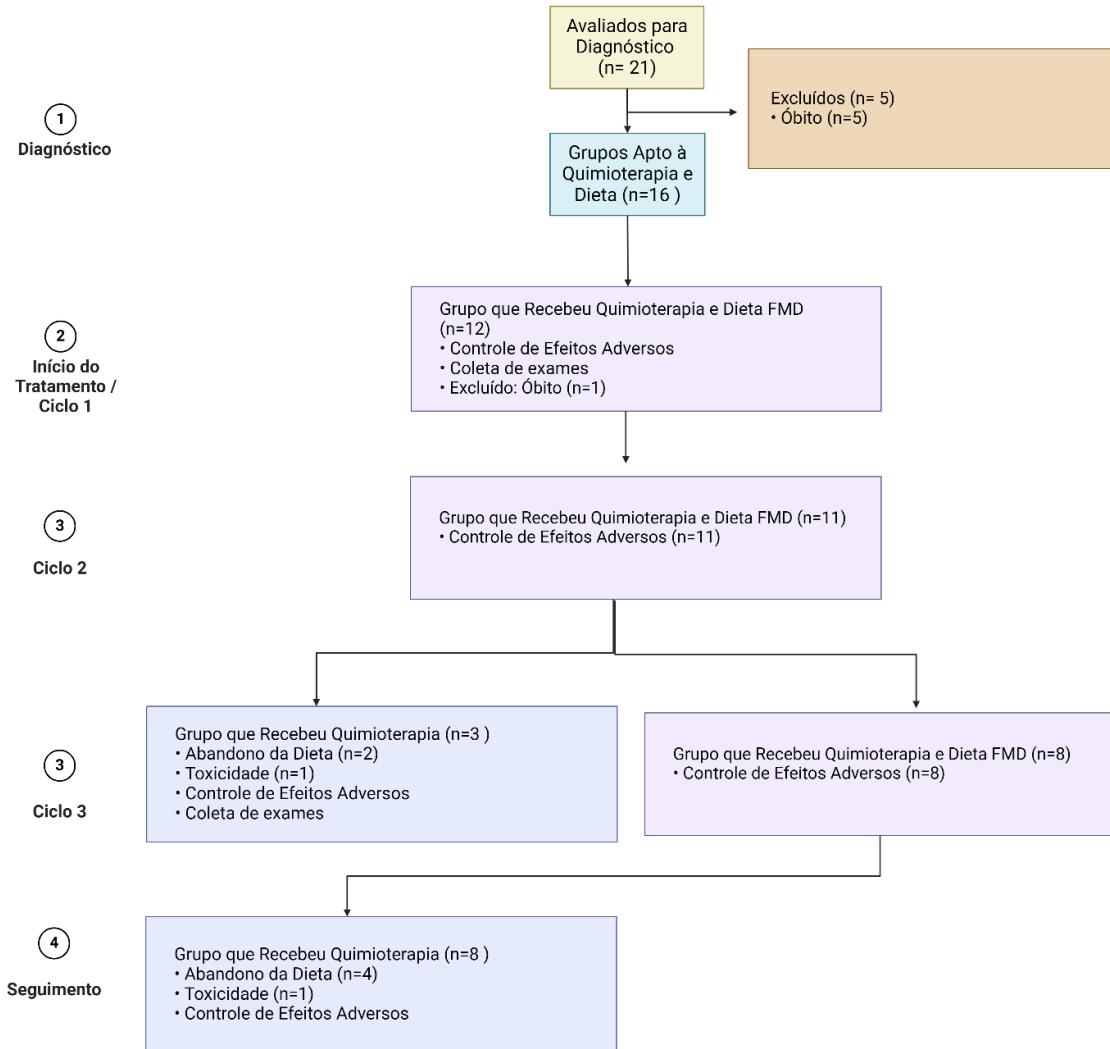
##### *Critérios de Inclusão*

Pacientes com idade  $\geq$  18 anos, diagnosticados com neoplasias hematológicas e com indicação de tratamento quimioterápico, pacientes que concordaram o suporte nutricional e aplicação da dieta FMD. Os pacientes deveriam estar regularmente inscritos no ambulatório de hematologia do hospital, no período de janeiro de 2022 a junho de 2024 e que concordaram em assinar o TCLE.

##### *Critérios de Exclusão*

Pacientes que tinham diagnóstico de desnutrição pré-tratamento sem vigilância hospitalar, pacientes incapazes de ingesta oral, pacientes que tivessem diagnóstico de alergia aos componentes da dieta, pacientes restritos ao leito, pacientes incapazes de fazer seu autocuidado, pacientes que não assinaram o TCLE. Foram excluídos os pacientes que apresentaram progressão do câncer, deterioração ou risco inaceitável do estado nutricional, abandono do protocolo dietoterápico prescrito (**Figura 3**).

Figura 3. Fluxograma de intervenção



Fonte: O Autor (2024)

#### 4.5. Avaliação de viabilidade e segurança

A viabilidade da dieta de jejum modificado (FMD) foi monitorada por meio de acompanhamento ambulatorial, incluindo entrevistas conduzidas pela pesquisadora com os pacientes e/ou seus familiares, além de telefonemas periódicos e mensagens via celular. Também foram analisados os diários alimentares (**Apêndice 4**) dos pacientes. A adesão foi definida como a

estrita conformidade com a dieta prescrita, permitindo um consumo mínimo de 70% do prescrito. A adesão dos pacientes à FMD foi avaliada através dos diários preenchidos por eles, que foram revisados pelos pesquisadores ao final de cada ciclo da dieta. Os eventos adversos foram classificados conforme os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos, versão 4.03 (CTCAE v.4.03) (CANCER INSTITUTE, 2009).

#### 4.6 Protocolos de Quimioterapia

Os protocolos de quimioterapia foram prescritos de acordo com o tipo de neoplasia hematológica. Os tratamentos antineoplásicos utilizados nesta pesquisa foram de escolha do médico Hematologista assistente, sendo contemplados: Azacitidina, Decitabina, Lenaledomida, ABVD (Doxirrubicina, Bleomicina Vinblastina Dacarbazina) Azacitidina, Hidroxiuréia, Venetoclax, Dapsona, Imunoglobulina antitimócito equino anti-humano, Rituximabe, Genuxal, Prednisona, Dexametasona, Alfaepoetina.

Para a aquisição das medicações, os pacientes precisavam acionar a via judicial através do Governo do Estado do Ceará. O tempo para recebimento dos medicamentos dependia da disponibilidade de compra da Secretaria de Saúde do Estado.

#### 4.7 Avaliação antropométrica

Durante a avaliação antropométrica inicial, a mensuração da estatura ocorreu no primeiro contato clínico com o paciente e a pesagem foi efetuada antes de cada ciclo e até 10 dias após cada ciclo. Os dados obtidos possibilitaram o cálculo do percentual de perda de peso interciclos, que foi empregado como indicador de toxicidade. A determinação do peso corporal foi realizada utilizando uma balança eletrônica (Filizola®), com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 g. A estatura foi medida utilizando um estadiômetro com alcance máximo de dois metros e acurácia de 1 mm. Durante a aferição, o paciente permanecia em posição ortostática, descalço, com os calcanhares unidos, coluna ereta e braços estendidos lateralmente, com a cabeça alinhada ao plano de Frankfurt. As medições foram realizadas em duplicitade e, caso houvesse uma discrepância maior que 100g para o peso ou superior a 0,5 cm para a altura, uma terceira medição era efetuada,

adotando-se a média dos valores mais próximos para registro. Com base nas medidas de peso e estatura, calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC), onde o peso em quilogramas é dividido pelo quadrado da estatura em metros. Os intervalos de IMC foram definidos seguindo os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), categorizando-se em: baixo peso ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), eutrofia ( $\geq 18,5 \text{ a } < 25 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $\geq 25 \text{ a } < 30 \text{ kg/m}^2$ ) e obesidade ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI CLASSIFICATION, 2006)

#### 4.8 Intervenção Dietética

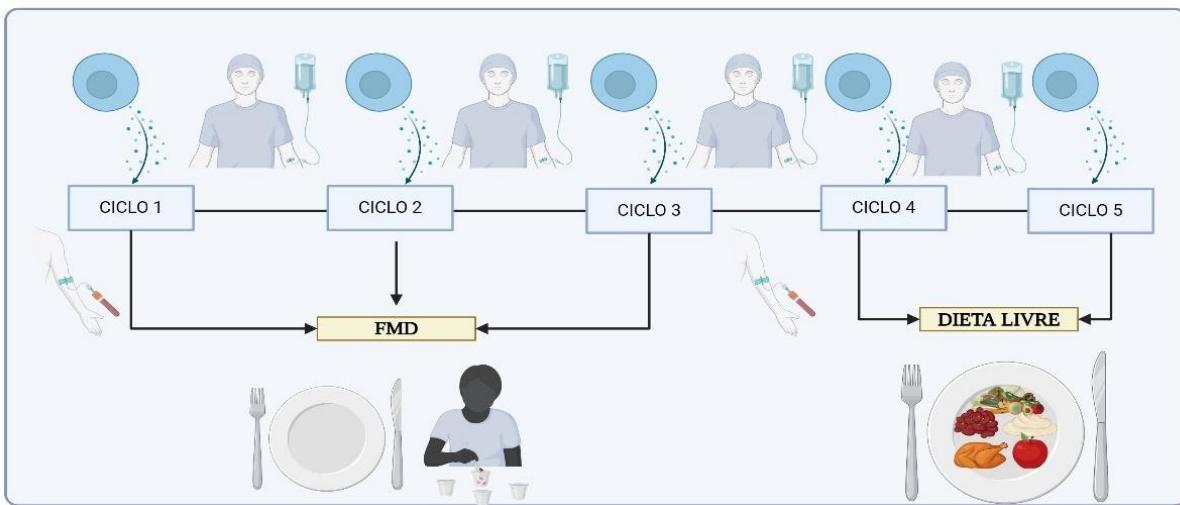
A FMD é uma dieta vegana, hipocalórica, isenta de carboidratos de alto índice glicêmico, isenta proteínas de origem animal e alto teor lipídico em sua composição. A dieta foi prescrita para um período de até sete dias, fornecendo 400 kcal/dia. Sendo água e chás livre consumo. A dieta era composta por aproximadamente 9% de proteína, 44% de gordura e 47% de carboidratos.

Nos pacientes tratados com quimioterapia, a dieta era tipicamente administrada no dia de cada ciclo de quimioterapia. Os pacientes foram submetidos a ciclos de FMD de menor duração (FMD 4-5 dias) se a prescrição da quimioterapia contemplasse apenas o número de 4-5 dias, ao invés de 7 dias.

No intervalo de tempo entre os ciclos subsequentes de FMD, os pacientes foram incentivados a seguir um regime de dieta de recuperação personalizado com ingestão calórica adequada (20–30 kcal/kg de peso/dia) e proteica (1,2–1,5g de proteína/kg de peso/dia, principalmente derivada provenientes de peixes, legumes, ovos e laticínios), e prescritos por uma nutricionista responsável.

Os pacientes foram autorizados a manter FMD em combinação com todos os outros ciclos de quimioterapia administrados a cada 15 dias ou 21 dias, durante máximo, 3 (três) ciclos de quimioterapia (**Figura 4**).

Figura 4. Esquema para a combinação da FMD e os ciclos de quimioterapia



Fonte: O Autor (2024)

#### 4.9 Toxicidade

Durante cada ciclo, os pacientes foram instruídos a relatar os efeitos colaterais experimentados, classificados como leves, moderados ou graves. Os efeitos colaterais autorrelatados, os efeitos colaterais documentados pelo médico e a toxicidade hematológica foram classificados de acordo com os CTCAE v.4.03.

#### 4.10 Exames Laboratoriais

A coleta das amostras de sangue periférico dos pacientes apresenta a mesma etapa inicial com a assinatura do TCLE para devido uso em pesquisas científicas. O material foi coletado das veias superficiais (cubital mediana, cefálica e basílica) encontradas na região da fossa antecubital dos membros superiores, em frente e abaixo do cotovelo. O garroteamento não deveria ter ultrapassado um minuto. Foi feita a antisepsia do local da coleta com algodão umedecido em álcool a 70%, e em seguida, foi realizada a coleta em sistema fechado (scalp ou agulha a vácuo) de tubos Vacutainer® para fins de obtenção de resultados de pesquisa para a determinação dos níveis circulantes de hemoglobina, VCM, leucócitos totais e segmentados, plaquetas, glicose, insulina, leptina, IGF1, adiponectina, selênio, zinco e vitamina C. O material foi enviado ao

laboratório em maleta isotérmica devidamente identificada com temperatura de 2° a 8°C. Para coleta de corpos cetônicos na urina, os pacientes foram orientados a colher o jato médio da urina para a análise; assim, a primeira parte (jato inicial) e a última (jato final) foram desprezadas e o jato médio foi colhido diretamente no coletor e enviado rapidamente ao laboratório.

A coleta foi realizada antes e após a intervenção da dieta FMD com o objetivo de avaliar se a FMD modificava os parâmetros clínicos e bioquímicos. Cada paciente serviu como seu próprio controle, permitindo uma comparação direta das alterações nos parâmetros ao longo do tempo. Todas as amostras foram analisadas pelo laboratório clínico Hipólito Monte Análises Clínicas.

#### 4.11 Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas e estatísticas de todos os dados coletados. A descrição dos pacientes, teste exato de Fisher e Wilcoxon foram realizadas utilizando o software IBM Corp. 2019 (IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 26.0. Armonk, NY: IBM Corp). O teste ANOVA foi utilizado para medidas repetidas, seguido do ensaio *post-hoc* de Tukey para comparações múltiplas utilizando o GraphPad Prism versão 10.0.0 para Windows (GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA) e Prisma.

## 5. RESULTADOS

Foram selecionados 21 pacientes que apresentaram uma média de idade de 68 ( $\pm 14$ ) anos, onde 10 (47,6%) pacientes eram do sexo feminino, e 11 (52,40%) eram do sexo masculino (Tabela 4). Em relação ao diagnóstico da neoplasia, 11 (52,40%) pacientes foram diagnosticados com síndrome mielodisplásica, seis (28,60%) com leucemia mieloide aguda, dois (9,50%) com linfoma não-Hodgkin, um (4,80%) com linfoma de Hodgkin e outro com mieloma múltiplo.

Destes 21 pacientes, aceitaram participar do estudo um total de 12 pacientes, e na análise para a aplicabilidade da FMD, 10 (47,60%) deles não apresentavam nenhum fator limitante e dois foram identificados com fatores limitantes, um com o diagnóstico de *Diabetes mellitus* e outro com sinais de desnutrição. A identificação da *Diabetes mellitus* e da desnutrição não impediu que o paciente mantivesse com a FMD, contudo sua dieta foi assistida em ambiente hospitalar.

Três pacientes (14,30%) apresentaram sinais adversos ao tratamento, três se recusaram à adesão ou descontinuaram o estudo (um paciente desistiu de forma espontânea, um foi descontinuado devido à desnutrição e outro não aceitou a dieta proposta pela FMD), e outros três pacientes vieram à óbito antes do início do 1º ciclo de tratamento.

Tabela 4. Descrição da amostra de pacientes no estudo e variação do peso ao longo dos ciclos de quimioterapia.

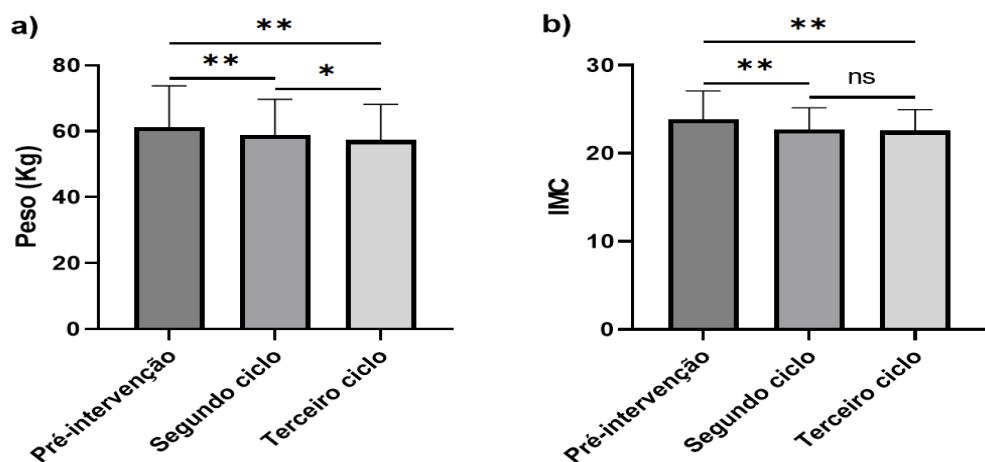
	n	%	Média	Desvio padrão	Mediana	Máximo	Mínimo
<b>Sexo</b>							
Feminino	10	47.60					
Masculino	11	52.40					
<b>Diagnóstico</b>							
Linfoma de Hodgkin	1	4.80					
Síndrome mielodisplásica	11	52.40					
Leucemia mieloide aguda	6	28.60					
Linfoma não-Hodgkin	2	9.50					
Mieloma múltiplo							
<b>Fatores limitantes da aplicação de FMD</b>							
Nenhum	10	47.60					
Diabetes	1	4.80					
Desnutrição	1	4.80					

Efeitos adversos ao tratamento	3	14.30				
Recusa do paciente ou descontinuidade	3	14.30				
Óbito antes do 1º ciclo	3	14.30				
Idade		68.65	14.11	71.00	91.00	31.00
Altura		1.60	0.09	1.59	1.81	1.41
Peso pré-intervenção		61.24	12.50	62.00	85.00	35.10
IMC pré-intervenção		23.83	3.25	24.28	29.15	17.66
Peso no segundo ciclo		58.91	10.82	59.50	81.90	41.40
IMC no segundo ciclo		22.71	2.44	22.41	26.44	1.57
Peso no terceiro ciclo		57.28	10.92	57.00	82.00	41.40
IMC no terceiro ciclo		22.57	2.38	23.52	25.40	18.37

Dados categóricos indicados em contagem (n) e porcentagem em coluna (%). Dados quantitativos indicados em média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. n total, no início do estudo, de 21 pacientes. Casualidades e abandono do estudo reduziram o número de pacientes ao longo dos ciclos de tratamento.

Na investigação em relação a variação no peso dos pacientes ao longo do tratamento, foi possível observar que antes do tratamento, a média de peso dos pacientes era de 61,24 Kg e o IMC médio era de 23,83 (Tabela 4 e Figura 5). No segundo ciclo de tratamento, o peso e o IMC médio eram de 58,91 e 22,71, respectivamente. Tanto a queda de 2,33 Kg no peso dos pacientes, quanto a redução no IMC médio foi significativa ( $p = 0,02$  e  $p = 0,04$ , respectivamente). No terceiro ciclo, o peso médio era de 57,28 Kg e o IMC era de 22,57, com outra queda significativa para o peso ( $p = 0,013$ ).

Figura 5. Variação ponderal durante o curso da dieta FMD



\* $p=0,02$  e \*\* $p=0,04$

Durante a aplicação da FMD foram avaliados marcadores hematológicos (hemoglobinas, volume médio de hemácias, leucócitos, neutrófilos segmentados e plaquetas). Essa análise pré e pós-tratamento quimioterápico foi realizada em nove pacientes do estudo demonstrando que não houve alteração no perfil sanguíneo nos pacientes após quimioterapia com dieta FMD.

Tabela 5. Dados bioquímicos dos pacientes pré e pós-tratamento quimioterápico sob intervenção da dieta FMD

	Pré-tratamento					Pós-tratamento					<i>p</i>	
	Percentil					Percentil						
	Mínimo	Máximo	25	Mediana	75	Mínimo	Máximo	25	Mediana	75		
Hemoglobina	5,60	12,40	7,50	9,20	11,90	7,10	13,90	9,60	10,90	12,90	0,213	
VCM	84,50	115,00	85,10	102,00	107,90	89,30	105,80	90,00	94,00	100,50	0,678	
Leucócitos	740,00	7350,00	1080,00	1830,00	6700,00	1000,00	5740,00	1590,00	3580,00	5610,00	0,953	
Segmentados	177,00	6100,00	518,00	988,50	2352,00	132,00	3478,00	938,00	1900,00	2513,00	0,779	
Plaquetas	8000,00	297000,00	18000,00	160000,00	295000,00	9000,00	315000,00	111000,00	150000,00	221000,00	0,767	
Glicose	69,00	177,00	94,00	103,00	149,00	85,00	149,00	88,00	93,00	97,00	0,686	
Insulina	1,00	71,80	9,20	16,40	40,30	1,00	24,20	5,30	10,80	18,10	0,109	
IGF-1	64,00	159,00	88,00	119,00	131,00	120,00	257,00	120,00	157,00	257,00	0,109	
Selênio	71,60	101,40	89,00	94,10	98,40	91,00	116,00	91,00	96,00	116,00	0,593	
Zinco	76,00	98,00	79,00	84,00	96,00	71,00	90,00	71,00	87,00	90,00	0,999	
Vitamina C	0,04	8,70	0,25	1,56	7,00	0,68	5,30	0,68	1,50	5,30	0,109	
Leptina	0,60	82,50	9,70	9,80	21,50	4,00	28,80	4,00	26,20	28,80	0,593	
Albumina	3,40	4,10	3,40	3,90	4,10	3,30	6,40	3,30	3,80	6,40	0,655	
Adinopectina	3,53	20,00	11,00	15,63	15,72	2,00	14,00	2,00	10,20	14,00	0,109	

O número de pacientes computados foi de 12 indivíduos, para a análise hematológica, e n=9 para as demais variáveis. O comparativo dos pacientes antes e depois do tratamento foi realizado por meio do teste não-paramétrico de Wilcoxon, com limiar de significância em *p*<0,005.

Em relação aos efeitos adversos ao tratamento e a atuação da FMD foi possível observar que na análise realizada em todos os 21 pacientes selecionados no estudo (Tabela 6) de forma geral, houve uma porcentagem maior de casos com diarreia ( $p = 0,008$ ), mas uma redução na gravidade dos casos com constipação e anemia ( $p = 0,034$  e  $p = 0,015$ , respectivamente) e, também, uma porcentagem menor de pacientes com trombocitopenia grave, que era em maioria de grau de risco à vida no ciclo 1 ( $p = 0,039$ ).

Tabela 6. Efeitos adversos do tratamento quimioterápico em pacientes com neoplasia sob dieta FMD ou não

Efeito adverso	Ciclo 1		Ciclo 3		<i>p</i>
	n	%	n	%	
<b>Diarréia</b>					
Sem o sintoma	17	80.95	4	36.36	0.008
1	4	19.05	6	54.55	
2	0	0.00	1	9.09	
<b>Constipação</b>					
Sem o sintoma	7	33.33	2	18.18	0.034
1	5	23.81	8	72.73	
2	9	42.86	1	9.09	
<b>Dores abdominais</b>					
Sem o sintoma	4	19.05	0	0.00	0.317
1	16	76.19	10	90.91	
2	1	4.76	0	0.00	
3	0	0.00	1	9.09	
<b>Náusea</b>					
Sem o sintoma	5	25.00	0	0.00	0.180
1	9	45.00	8	72.73	
2	6	30.00	3	27.27	
<b>Vômitos</b>					
Sem o sintoma	13	61.90	2	18.18	0.763
1	5	23.81	9	81.82	
2	3	14.29	0	0.00	
<b>Leucopenia</b>					
Sem o sintoma	0	0.00	3	30.00	0.496
1	16	76.19	6	60.00	
2	3	14.29	0	0.00	
3	1	4.76	0	0.00	
4	1	4.76	0	0.00	

5	0	0.00	1	10.00	
<b>Anemia</b>					
1	2	9.52	6	60.00	0.015
2	4	19.05	2	20.00	
3	14	66.67	2	20.00	
5	1	4.76	0	0.00	
<b>Neutropenia febril</b>					
Sem o sintoma	20	95.24	7	70.00	0.102
1	0	0.00	2	20.00	
5	1	4.76	1	10.00	
<b>Trombocitopenia</b>					
1	6	28.57	5	50.00	0.039
2	3	14.29	2	20.00	
3	3	14.29	2	20.00	
4	9	42.86	1	10.00	
<b>Hematomas na parede abdominal</b>					
Sem o sintoma	2	9.52	0	0.00	0.317
1	19	90.48	10	90.91	
3	0	0.00	1	9.09	
<b>Febre</b>					
Sem o sintoma	20	95.24	11	100.00	0.999
1	1	4.76	0	0.00	

Dados categóricos indicados em contagem (n) e porcentagem em coluna (%). Os efeitos adversos foram caracterizados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) - 4a versão. O CTCAE descreve os efeitos adversos numa escala de 1 à 5, sendo 1: efeito ameno; 2: efeito moderado; 3: efeito severo; 4: Efeito que apresenta risco à vida; e 5: morte em decorrência do efeito adverso. Para Leucopenia, Anemia, Neutropenia febril e Trombocitopenia, o n totaliza 10 no ciclo 3, pois um paciente carece de dados sobre estes efeitos. A análise de associação entre os efeitos adversos apresentados nos diferentes ciclos foi feita pelo teste de Wilcoxon, com limiar de significância em  $p<0,05$ .

Já quando a análise é realizada apenas com os pacientes que realizaram a dieta FMD observa-se que também há uma porcentagem maior de casos com diarreia no ciclo 3, mas todos com grau ameno. Tem-se novamente a redução significativa na gravidade dos casos com constipação e anemia, e 50% dos pacientes no ciclo 1 apresentava náuseas, mas nenhum indicou o sintoma no ciclo 3.

Tabela 7. Efeitos adversos do tratamento quimioterápico em pacientes com neoplasia sob dieta FMD

Efeito adverso	Ciclo 1		Ciclo 3		<i>p</i>
	n	%	n	%	
<b>Diarréia</b>					
Sem o sintoma	8	100.00	4	50.00	0.046
1	0	0.00	4	50.00	
<b>Constipação</b>					
Sem o sintoma	0	0.00	1	12.50	0.014
1	3	37.50	7	87.50	
2	5	62.50	0	0.00	
<b>Dores abdominais</b>					
1	8	100.00	8	100.00	-
<b>Náusea</b>					
1	4	50.00	8	100.00	0.046
2	4	50.00	0	0.00	
<b>Vômitos</b>					
Sem o sintoma	3	37.50	2	25.00	0.739
1	3	37.50	6	75.00	
2	2	25.00	0	0.00	
<b>Leucopenia</b>					
Sem o sintoma	0	0.00	3	37.50	0.063
1	6	75.00	5	62.50	
2	1	12.50	0	0.00	
3	1	12.50	0	0.00	
<b>Anemia</b>					
1	0	0.00	6	75.00	0.015
2	3	37.50	2	25.00	
3	5	62.50	0	0.00	
<b>Neutropenia febril</b>					
Sem o sintoma	8	100.00	6	75.00	0.157
1	0	0.00	2	25.00	
<b>Trombocitopenia</b>					
1	2	25.00	5	62.50	0.109
2	3	37.50	2	25.00	
3	1	12.50	0	0.00	
4	2	25.00	1	12.50	
<b>Hematomas na parede abdominal</b>					
1	8	100.00	8	100.00	-
<b>Febre</b>					
Sem o sintoma	8	100.00	8	100.00	-

Dados categóricos indicados em contagem (n) e porcentagem em coluna (%). Os efeitos adversos foram caracterizados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) - 4a versão. O CTCAE descreve os efeitos adversos numa escala de 1 à 5, sendo 1: efeito ameno; 2: efeito moderado; 3: efeito severo; 4: Efeito que apresenta risco à vida; e 5: morte em decorrência do efeito adverso. A análise de associação entre os efeitos adversos apresentados nos diferentes ciclos foi feita pelo teste de Wilcoxon, com limiar de significância em  $p<0,05$ .

## 6. DISCUSSÃO

A alimentação, quantidade, qualidade e composição dos alimentos consumidos tem um impacto direto na saúde, especialmente em pacientes oncológicos. Todavia, apesar da compreensão da relação entre a alimentação e a doença ter evoluído ainda há muito a investigar (XIAO et al., 2024). Quando discutida a alimentação de um paciente com câncer inúmeras dúvidas acabam surgindo, demonstrando a necessidade de um profissional especializado para definir a melhor estratégia.

Uma revisão de literatura feita por Bilgihan e colaboradores (2023), evidenciou uma associação significativa entre obesidade, elevado IMC e maior risco de malignidades hematológicas, como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Os mecanismos subjacentes incluem inflamação crônica, desequilíbrios hormonais e desregulação metabólica. De acordo com os autores, a obesidade também pode afetar negativamente a resposta ao tratamento e a sobrevida dos pacientes (BILGIHAN; CIFTCILER, 2023). Reforça, portanto, a necessidade de estratégias de controle de peso para melhorar os resultados em pacientes com essas malignidades.

Através da aplicabilidade da dieta FMD nos pacientes com diferentes neoplasias, observou-se que os pacientes que realizaram a dieta demonstraram que uma alimentação controlada e adequada apresentou resultados mais satisfatórios em relação aos efeitos colaterais após os ciclos de quimioterapia, mesmo com menor ingestão de calorias ao longo do dia. Esses resultados foram visualizados principalmente quando efeitos colaterais mais graves não foram relatados pelos pacientes submetidos a dieta, e não foi identificada uma maior toxicidade hematológica, ou alterações metabólicas, vitaminas ou hormonais. Dessa forma, a dieta FMD demonstra ser uma estratégia adjuvante potencial no tratamento oncológico durante o período de tratamento oncológico.

A principal característica da dieta FMD é a quantidade de alimentos a serem ingeridos durante sua aplicação, esse fator que pode contribuir para que os pacientes se mostrem receosos, com preocupações em relação a técnica e os riscos. Esse receio é entendido pela equipe multidisciplinar e quando iniciada a seleção dos pacientes a avaliação clínica avalia diversos aspectos em relação ao perfil nutricional, identificando casos de desnutrição ou sistema imunitário deficiente (CACCIALANZA et al., 2019). Essa avaliação é constante, de forma que o paciente não recebe apenas a dieta FMD sem acompanhamento.

De forma geral, a avaliação do estado nutricional é realizada por meio de vários instrumentos de triagem e apesar de haver uma grande variedade não existe um padrão-ouro. Para identificar uma possível desnutrição é necessário um diagnóstico com alta especificidade ou elevada sensibilidade (BIANGULO; FORTES, 2013a; ROCHA; FORTES, 2013). Para o atendimento e monitoramento dos pacientes se faz necessário para recuperar e/ou prevenir a perda ponderal a avaliação nutricional (ROCHA; FORTES, 2015).

Quando analisado o panorama total dos pacientes em relação a perda ponderal (kg) e ao índice de massa corporal, através da análise estatística observou-se diferença significativa no final dos ciclos de quimioterapia, principalmente quando compara com a pré-intervenção. Apesar de umas das consequências de uma dieta com restrição calórica ser a perda de peso, em uma análise clínica de forma individual dos valores apresentados, os mesmos não deveriam ser considerados significativos pelo fato da redução apresentada terem sido até 5% do valor inicial (CEDERHOLM et al., 2015a). Saliento ainda, que a intervenção da dieta FMD neste estudo foi durante três ciclos de quimioterapia, ou seja, aproximadamente, 90 dias.

Esse aspecto da perda ponderal foi analisado com muito cuidado de maneira que um dos pacientes analisados que havia ingressado no estudo em uma das avaliações apresentou uma diminuição em seu índice de massa corporal, chegando a um valor de 17, abaixo do recomendado para a terceira idade, em que índices abaixo de  $18,5 \text{ kg/m}^2$  são considerados como peso abaixo do normal (KISKAÇ et al., 2022), sendo assim o mesmo foi descontinuado do estudo devido a riscos de má-nutrição.

Em um estudo-piloto cruzado e controlado apresentado por Zorn e colaboradores (2020) observou-se resultados que corroboraram com o que foi obtido neste estudo. Na análise, pacientes com câncer ginecológico obtiveram uma redução progressiva da massa celular corporal média (inicial  $71.4 \pm 12.3 \text{ kg}$  e após intervenção da dieta  $69.8 \pm 11.6 \text{ kg}$ ), contudo nessa comparação é necessário ressaltar que os pacientes eram mais jovens e a dieta não foi exatamente a mesma, apesar de se comportar de forma semelhante (ZORN et al., 2020).

Outro estudo, realizado por Valdemarin e colaboradores (2021) também apresentou que a variação média de perda de peso após cada ciclo da dieta FMD foi em média 2 a 2,5 kg, que foi readquirido durante o período sem a dieta, de forma que os autores consideram que as composições corporais dos pacientes se mantiveram estáveis durante todo o regime de tratamento (VALDEMARIN et al., 2021).

Em uma revisão sistemática Mercier e colaboradores (2022) avaliaram diferentes intervenções dietéticas no tratamento do câncer e resposta e apresentaram que ainda é difícil analisar os efeitos das dietas, visto que por consequência de uma dimensão limitada de amostras diversos estudos incluem diferentes tipos de cânceres (MERCIER et al., 2022).

O aspecto de perda de peso não foi suficiente para interferir em outros aspectos analisados dos pacientes, como os fatores hematológicos analisados. Os métodos convencionais de avaliação nutricional geralmente não levam em consideração aspectos relacionados ao tratamento, efeitos colaterais e resposta inflamatória em pacientes oncológicos. Dessa forma, a avaliação dos parâmetros bioquímicos está entre as formas de avaliação do estado nutricional, permitindo a visualização de alterações no estado nutricional, de forma a confirmar deficiências nutricionais, identificar problemas nutricionais antes que sinais ou sintomas clínicos apareçam e monitorar as pessoas que recebem tratamento (ALBERTI; ASCARI; SCHIRMER, 2020).

Dos 21 pacientes que iniciaram o estudo, 8 passaram pela quimioterapia e dieta FMD no primeiro e no terceiro ciclo, e observou-se que a dieta FMD não contribuiu para maior toxicidade hematológica, ou alterações metabólicas, vitaminas ou hormonais. Dentre os fatores hematológicos analisados, marcadores inflamatórios desempenham uma importante função, visto que a inflamação é um fator crítico que pode influenciar a patologia da maioria dos tumores malignos sólidos e hematopoiéticos (HIBINO et al., 2021).

Além da análise nutricional, os marcadores hematológicos escolhidos neste estudo auxiliam no entendimento da alteração do metabolismo energético, que dependendo do estímulo pode ou não promover o aumento da proliferação celular (HANAHAN; WEINBERG, 2011). A utilização de protocolos alimentares apresenta como potencial a proteção das células normais contra os medicamentos quimioterápicos e de aumentar a eficácia gerando um ambiente hostil para as células tumorais (BUONO; LONGO, 2018).

De forma geral, as células quando em condições aeróbias utilizam a glicólise para converter a glicose, contudo as células tumorais apresentam um metabolismo alterado utilizando o efeito Warburg para a produção de energia (WARBURG, 1956b). Contudo, para essa adaptação metabólica é necessária uma grande quantidade de nutrientes que podem ser obtidos pela ingestão alimentar e/ou reserva de energia (SHEN; IYENGAR, 2022a). Para que ocorra a diminuição de insulina através de dietas três principais vias podem ser utilizadas, e entre elas a redução direta de

reservas sistêmicas de nutrientes através da restrição calórica, como a FMD (GONCALVES; MADDOCKS, 2021; SHEN; IYENGAR, 2022b).

Em um estudo apresentado por De Lorenzo e colaboradores (2011) ratos com restrição calórica apresentaram níveis mais baixos de insulina, IGF1, leptina e aumento da adiponectina além de outros fatores que indicaram alterações metabólicas sistêmicas que afetaram o estroma e as células tumorais, criando um microambiente que reduz o crescimento tumoral e as metástases (DE LORENZO et al., 2011). Em outro estudo com a restrição calórica, um modelo de câncer de mama triplo-negativo observou uma redução significativa da taxa de crescimento tumoral e do número de lesões metastáticas em comparação com os controles (PHOENIX et al., 2010).

Quando associados os níveis plasmáticos do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), da insulina e da glicose atuam como mediadores dos efeitos do jejum nas células tumorais, visto que podem promover o crescimento e impedir a apoptose (DE GROOT et al., 2020; DI BIASE; LONGO, 2016). Para que ocorra a indução de uma diminuição dos níveis circulantes desses marcadores é necessário pelo menos 48 horas de jejum, ou a aplicação da FMD que tem a capacidade de causar efeitos metabólicos em vários marcadores de resposta à fome semelhantes aos causados pelo jejum só com água (DE GROOT et al., 2020; NENCIONI et al., 2018).

Zuo e colaboradores (2022) para analisar adaptações metabólicas no nicho metastático do câncer de mama comparou três diferentes dietas, entre elas a FMD, em ratos. Este estudo sugeriu que a utilização da dieta FMD pareceu melhorar as respostas a terapia endócrina. De forma que concluem o estudo sugerindo que as terapias baseadas no metabolismo, em combinação com as terapias endócrinas padrão, parecem ser eficazes na exploração das dependências metabólicas específicas das células cancerígenas em locais metastáticos e na obtenção de respostas duradouras (ZUO et al., 2022).

Berrigan e colaboradores (2002) investigaram ratos geneticamente predestinados a desenvolver tumores fatais devido à deficiência de p53 na idade adulta e sugeriram que um jejum de 1 dia/semana pode aumentar a longevidade, sendo capaz de suprimir a carcinogênese - mesmo quando iniciada numa fase tardia. Eles avaliaram o IGF1 e a relação com a leptina sugerindo que os níveis plasmáticos de leptina e IGF1 apresentam uma relação dose-resposta entre o equilíbrio energético e o câncer. Além de buscar entender a atuação do IGF1 como um mediador de muitos efeitos, como proliferação celular, apoptose, resposta imunitária e expressão genética, na aplicação de protocolos alimentares de calorias restritas como a dieta FMD (BERRIGAN et al., 2002).

Já em um estudo de viabilidade, em pacientes com diferentes tipos de câncer com um tratamento com quimioterápicos a base de platina, concluiu-se que a restrição calórica (200 kcal) foi viável e segura, com efeitos secundários mínimos. De maneira que os níveis de IGF-1 diminuíram em 30, 33 e 8% nas coortes de 24, 48 e 72 horas, respectivamente, após o primeiro período de jejum (DORFF et al., 2016). Sendo assim, a sugestão dada nos diferentes estudos é que a combinação da dieta FMD com terapias endócrinos tem tido o potencial de reduzir a sinalização do receptor IGF1, diminuir a inflamação induzida pela quimioterapia e uma melhora na resposta do tumor à radiação (CAFFA et al., 2020).

Quando analisadas a leptina e adiponectina, ambas secretadas pelo tecido adiposo, atuam inversamente associadas ao câncer, de forma que a leptina atua na promoção da tumorigenese e a adiponectina na ação anti-inflamatória e anti-tumorigênica (PARMESH et al., 2024). Em um estudo apresentado por Bowers e colaboradores (2018) o aumento da sinalização da leptina em ratos obesos induzidos por dieta, resultou no enriquecimento das células estaminais tumorais através da viabilidade celular, a migração e a invasão em células tumorais mamárias triplo-negativas (BOWERS et al., 2018). Nas neoplasias analisadas foi possível observar que não houve diferença significativa em nenhum dos marcadores analisados.

A albumina é a proteína mais abundante no plasma e utilizada como um marcador para avaliação do estado nutricional, e atualmente, tem sido utilizada como método prognóstico para o câncer (KELLER, 2019; WEAVING; BATSTONE; JONES, 2016). A sua relevância como marcador bioquímico principalmente devido a sua associação ao estado nutricional, mais precisamente à presença de desnutrição proteico-energética (BIANGULO; FORTES, 2013b). Na avaliação dos pacientes que seguiram com a dieta FMD pelos três ciclos de quimioterapia, nenhum se enquadrou nos critérios de desnutrição. Esses critérios de diagnóstico de desnutrição seguem o consenso da ESPEN, classificando o risco nutricional como severo quando há a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: perda de peso superior a 10%-15% dentro de seis meses, índice de massa corporal (IMC) inferior a 18,5Kg/m<sup>2</sup> e albumina sérica menor que 3,0g/l (CEDERHOLM et al., 2015b).

Em relação aos marcadores nutricionais como o Selênio, Zinco e Vitamina C também não houve diferença significativa apresentada, mas os marcadores foram avaliados devido a outros estudo que indicam a participação ativa deles em relação a dieta FMD.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, alguns aspectos importantes devem ser analisados desses marcadores. Dentre as comidas que possuem uma concentração mais alta de Zinco e Selênio, podem ser citadas a carne vermelha magra, os cereais integrais, as leguminosas e os legumes. Já para a vitamina C as frutas e vegetais são os mais indicados, entre eles principalmente frutas cítricas e sucos. Quando analisados, os idosos apesar de poderem apresentar uma menor eficiência na absorção desses nutrientes, o que poderia justificar uma dieta diferenciada, a recomendação ainda é manter as recomendações que dão seguidas para os adultos (WHO, 2004a).

Em relação a associação do Selênio a diferentes tipos de câncer a organização da Saúde alerta que ainda precisa ser mais estudo, visto que resultados contraditórios são observados nos estudos e que muitos dos estudos realizados ainda são prospectivos ou retrospectivos de forma que não apresentam valor preditivo (WHO, 2004b; YUEN; TSAO, 2021).

Embora ainda não existam estudos na literatura avaliando exclusivamente esses micronutrientes na dieta FMD, através de outros estudos sabe-se que o selênio é um oligoelemento essencial que possui várias funções em muitos processos celulares para a prevenção do câncer e o zinco pode ter efeitos protetores na iniciação e progressão do tumor, além de ser um cofator essencial de várias proteínas, incluindo fatores de transcrição, estabelecendo "dedos de zinco" que facilitam a ligação ao DNA (YILDIZ; KAYA; TANRIVERDI, 2019).

Em uma revisão sistemática apresentada por Barnhart e colaboradores (2023) foi investigado a segurança e a eficácia da vitamina C, vitamina E, e o selênio na suplementação oncológica e a conclusão foi que os suplementos de antioxidantes podem ser benéficos para reduzir a incidência ou a gravidade dos efeitos secundários induzidos pelo tratamento, com um risco limitado de efeitos adversos (BARNHART et al., 2023). Apesar dos resultados obtidos no nosso estudo não terem sido significativos, houve o aumento no plasma dos pacientes de Selênio, que pode de alguma forma ter influenciado na mudança dos efeitos colaterais observados.

Na avaliação da vitamina C, um estudo apresentado por Di Tano e Longo (2020) relatou que os ciclos da dieta FMD foram capazes de potencializar seletivamente o efeito anticancerígeno da vitamina C contra tumores com mutações no oncogene homólogo *Kirsten Rat Sarcoma viral (KRAS)*, tanto *in vitro* como *in vivo*. Esse efeito foi visualizado devido a capacidade de reverter a regulação positiva da heme-oxigenase-1 mediada pela vitamina C. Além da sugestão que a ação tóxica exercida pela FMD e pela vitamina C é ainda mais potenciada pela quimioterapia. Dessa

forma relatar que os ciclos de FMD mais doses farmacológicas de vitamina C podem representar uma oportunidade terapêutica promissora a ser testada na clínica para o tratamento de câncer com mutação *KRAS* (DI TANO; LONGO, 2020).

Vale ressaltar, contudo, que através de investigações moleculares é possível observar que o efeito de um único elemento pode ser capaz de criar funções dos níveis de outros micronutrientes. Dessa forma, se faz necessário buscar o nível adequado de cada um visto que tanto a deficiência como o excesso podem afetar negativamente o prognóstico (BERGER et al., 2024).

Em relação aos marcadores sanguíneos não houve diferença significativa, o que indica segurança e viabilidade da dieta. Essa mesma indicação foi visualizada no estudo proposto por Safdie e colaboradores (2009) que avaliaram a dieta com restrição calórica por biomarcadores sanguíneos de contagem de glóbulos brancos, contagem absoluta de neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, creatinina e ALT, bilirrubina total, entre outros aspectos. Concluindo que nenhum dos doentes avaliados, que receberam uma média de quatro ciclos de quimioterapia em combinação com o jejum, relatou efeitos colaterais significativos causados pelo próprio jejum, para além de fome e tonturas (SAFDIE et al., 2009). Essa ausência de efeitos colaterais corrobora com os dados encontrados.

A principal atuação de uma intervenção dietética não é atuar como tratamento principal, mas sim ser capaz de melhorar os resultados da terapia oncológica empregada (VERNIERI et al., 2018). Diminuir os efeitos colaterais após o tratamento quimioterápico é um dos objetivos que visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Um estudo realizado por Katta e colaboradores (2023) relatou que 97,4% dos pacientes com neoplasias registraram pelo menos um efeito colateral com o tratamento quimioterápico, sendo o mais frequente a fadiga (87%), seguido por perda de apetite (71,4%) e da diarreia (49,4%). De forma que aproximadamente 66,7% registaram seis ou mais efeitos colaterais (KATTA et al., 2023).

Nos pacientes analisados neste estudo observou-se que a maior parte dos sintomas passou de efeitos moderados a severos para efeitos amenos ou sem sintomas. Principalmente a redução significativa na gravidade dos casos com constipação e anemia, além da náusea que estava presente em 50% dos pacientes no ciclo 1, mas nenhum indicou o sintoma no ciclo 3. Visualizar esse tipo de resultado após o terceiro ciclo de quimioterapia demonstra que a integração de dietas que mimetizam o jejum ao tratamento convencional de câncer se apresenta como uma estratégia promissora. De forma que associado aos outros resultados observados percebe-se que a dieta FMD

não apresenta toxemia aos pacientes, além de sugerir efeito positivo em relação aos sintomas gastrointestinais, como vômito e diarreia.

Rangan e colaboradores (2019) apresentaram que a dieta FMD demonstrou ter o potencial de modular a microbiota do intestino, além de promover a regeneração e reduzir inflamação (RANGAN et al., 2019).

Já o estudo apresentado por Boesch e colaboradores (2023) analisou a intervenção não-farmacêuticas para otimizar a imunoterapia do câncer, e descreveu que a utilização da dieta FMD representou uma fonte valiosa buscando uma eficácia a longo termo, sem significantes efeitos colaterais (BOESCH et al., 2023).

Entretanto, ainda de acordo com Katta e colaboradores (2023) não é uma estratégia fácil comparar as taxas de incidência de efeitos colaterais com os estudos disponíveis na literatura, isso se deve principalmente devido ao período de acompanhamento difere entre os estudos. Um dos fatores limitantes para isso é o método de obtenção dos dados e principalmente o momento, onde observa-se que imediatamente após a quimioterapia, os doentes podem comunicar mais efeitos secundários do que os recolhidos após alguns dias de quimioterapia. Neste estudo a coleta dos dados foi padronizada para efeitos colaterais de acordo com os critérios do CTCAE v.4.03. o que pode ter contribuído para uma mensuração menos assertiva dos efeitos colaterais, uma vez que o paciente autorrelata o que sente de acordo com sua sensação durante e após o tratamento.

Entre as limitações encontradas neste estudo clínico todas estão interligadas. Primeiramente, podem ser citadas a ausência de um grupo controle e a heterogeneidade das doenças. Neste trabalho foram avaliados cinco diferentes diagnósticos de diferentes tipos de câncer nos pacientes selecionados, e apesar das semelhanças ainda sim cada um apresenta suas próprias particularidades e respostas. Entretanto, por falta de um número maior de pacientes não foi possível agrupá-los em diferentes grupos para comparação.

As outras limitações enfrentadas se conectam ainda mais, que é o tamanho da amostra vinculado ao medo cultural intrínseco ao paciente de não ser capaz de suportar a restrição calórica infringida pela dieta, de forma que associa essa limitação a um impacto negativo no curso da doença. Além disso, o método para avaliação nutricional de peso e IMC são simples e objetivos. Métodos mais robustos como bioimpedância ou avaliação da composição corporal por DEXA, oneram mais custos e são mais específicos e o nosso serviço de ambulatório não dispunha de tais métodos complementares.

Em relação ao tamanho da amostra essa informação pode ser um pouco contraditória, apesar de um tamanho amostral pequeno, está em concordância com o que é visualizado na literatura que foi utilizada para comparação. Apesar de ser um estudo clínico piloto seus achados são fortes indicativos para que estudos maiores possam se basear e apresentar dados mais robustos em relação a utilização da dieta FMD.

A apresentação da dieta FMD até a adesão do paciente ao plano apresentado pelo nutricionista apresenta alguns desafios (INGRAM; DE CABO, 2017; POMATTO-WATSON et al., 2021). De uma maneira geral quando o tema “jejum” é abordado existe uma dificuldade da aceitação pela maior parte dos pacientes com câncer, que associam o termo diretamente a restrição alimentar severa de qualquer tipo de alimento. Essa discussão se torna mais complicada quando de acordo com o manual de alimentação durante a quimioterapia, disponibilizado pelo instituto A.C. Camargo, afirma que indivíduos que mantêm uma dieta mais saudável apresentam maior capacidade de superar os efeitos colaterais e lidar com a quimioterapia com mais sucesso (CAMARGO, 2018). Contudo, a dificuldade é a aceitação do paciente e familiares de que comer mais não é sinônimo de comer corretamente (SILVA et al., 2023). Dessa maneira, o que se observa nos pacientes que aderiram a dieta FMD, é que mesmo com uma restrição calórica de 400 kcal/dia conseguiram dar continuidade ao tratamento sem complicações adicionais.

Dentre os 21 pacientes selecionados, alguns casos foram retirados do estudo, como casos de desistência prévia, não incorporação da dieta em sua totalidade, e a dificuldade da manutenção do plano alimentar. Essas exceções representam uma pequena parcela dentre os pacientes que continuaram no estudo, mas ainda sim representam uma parcela que necessita de atenção do profissional. De forma a questionar a maneira de integração da dieta e explicação aos pacientes.

Entre os relatos de caso relatado no anexo deste documento, estão descritos três casos que chamaram atenção e relataram três situações associadas a este estudo.

No caso 1, apesar do paciente apresentar contraindicações como ter o diagnóstico de *Diabetes Mellitus*, fator limitante da aplicabilidade da dieta FMD, optou por prosseguir com o tratamento associado ao protocolo alimentar e após o tratamento quimioterápico apresentou melhorias a ponto de ser indicado a um transplante de medula óssea. Esse caso, representa que a abordagem integrada e o acompanhamento rigoroso foram capazes de contribuir significativamente para a estabilidade e melhora do quadro clínico do paciente, evidenciando a importância do cuidado multidisciplinar e da personalização do tratamento em casos complexos

como este. Todavia, esse caso quando comparados com os outros pode ser considerado uma exceção, pois de acordo com os dados clínicos do paciente o mesmo seguiu a dieta monitorada no hospital e essa nem sempre será a realidade do paciente oncológico.

O caso 2, foi um caso descrito como um caso que aderiu a dieta e obteve resultados satisfatórios, demonstrando que a resposta ao tratamento ou a diferentes intervenções podem ser diferentes entre os diferentes casos. Esse caso foi incorporado pois em conversa com o paciente, o foi relatado que a manutenção da dieta ocorreu sem maiores problemas.

Já o caso 3, é um paciente que não pode ser incorporado ao estudo após relatar que optou por desistir da dieta FMD depois de conversar com a família e acreditar que uma dieta muito restritiva não permitiria estar “forte” para enfrentar a doença. Este caso se enquadra diretamente na limitação deste estudo, que apresenta como maior dificuldade a compreensão do paciente que apesar de uma alimentação restrita ainda sim receberá os nutrientes necessários para seguir com o tratamento oncológico.

Vale ressaltar que um aspecto que pode influenciar na adesão a protocolos alimentares para pacientes oncológicos é que podem apresentar alterações quimiossensoriais, distorção do paladar e aumento da sensibilidade aos odores devido ao próprio câncer ou como efeito colateral do tratamento, de forma que pode levar o indivíduo até a parar de comer e beber (COA et al., 2015). Que foi o caso de um dos pacientes que foi excluído do estudo pois não aderiu diretamente a dieta, optando por ingerir apenas água e chás.

Sendo assim, através do estudo piloto desenvolvido constata-se através do que foi apresentado e comparado com a literatura, que cada vez mais que os dados sobre jejum e restrição calórica em combinação com quimioterapia representam potencial para desenvolvimento clínico, todavia, para considerar se o jejum pode ser utilizado na prática clínica ainda são necessários mais dados clínicos conclusivos.

## 7. CONCLUSÃO

Através do estudo proposto foi possível avaliar que a dieta FMD proposta não foi relacionada um pior desfecho clínico. De maneira que apesar de uma restrição alimentar severa, essa estratégia pode ser considerada uma estratégia adjuvante potencial no tratamento oncológico durante o período de tratamento medicamentoso/quimioterapia.

Em relação aos parâmetros analisados, foi possível relatar que a dieta FMD não contribuiu para o aumento da toxicidade hematológica ou alterações metabólicas. Além de ser relatado pelos pacientes a redução dos efeitos colaterais.

Todos esses achados permitem a abertura de novas possibilidades para explorar o jejum e suas variações visando intervenções que modifiquem o metabolismo que sejam capazes de atuar como terapias adjuvantes no tratamento do câncer. Sendo assim, com o que foi apresentado conclui-se que a dieta FMD é factível em sua aplicabilidade em relação ao aspecto nutricional.

## 8. REFERENCIAS

ABRAMSON, H. N. **Monoclonal antibodies for the treatment of multiple myeloma: An update.** *International Journal of Molecular Sciences*, 2018.

ALAGGIO, R. et al. **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms.** *Leukemia*, 2022.

AL-ANI, F. et al. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. **Thrombosis Research**, v. 141, 2016.

ALBERTI, D. C.; ASCARI, R. A.; SCHIRMER, E. M. Biochemical parameters and nutritional status of surgical patients with gastrointestinal cancer: A literature review. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 47, p. 1–9, 2020.

ALIZADEH, A. A. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. **Nature**, v. 403, n. 6769, 2000.

ALSALEH, K. et al. Malnutrition in Cancer Patients Receiving Chemotherapy in a Single Oncology Center. **Journal of Nature and Science of Medicine**, v. 4, n. 2, p. 170–174, 2021.

ANDERSON, S. M. et al. Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 25, n. 4, 2019.

ANTUNES, F. et al. **Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy?** *Clinics*, 2018.

APRILE, G. et al. The clinical value of nutritional care before and during active cancer treatment. **Nutrients**, v. 13, p. 1196, 2021.

ARMITAGE, J. O. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. **Blood**, v. 89, n. 11, 1997.

AWADA, H.; THAPA, B.; VISCONTE, V. The Genomics of Myelodysplastic Syndromes : Origins of Disease Evolution, Biological Pathways, and Prognostic Implications. **Cells**, v. 9, n. 2512, p. 1–26, 2020.

BĂNESCU, C.; TRIPON, F.; MUNTEAN, C. The Genetic Landscape of Myelodysplastic Neoplasm Progression to Acute Myeloid Leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, 2023.

BARNHART, A. S. et al. Safety and efficacy of Vitamin C, Vitamin E, and selenium supplementation in the oncology setting: A systematic review. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, 2023.

BARTLETT, N. L. et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the Phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 21, 2019.

BELLI, C. B. et al. Myelodysplastic syndromes in South America: A multinational study of 1080 patients. **American Journal of Hematology**, v. 90, n. 10, p. 851–858, 2015.

BERGER, M. M. et al. The science of micronutrients in clinical practice – Report on the ESPEN symposium. **Clinical Nutrition**, v. 43, n. 1, p. 268–283, 2024.

BERNARD, E. et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. **NEJM Evidence**, v. 1, n. 7, p. 1–14, 2022.

BERRIGAN, D. et al. Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 5, 2002.

BIANCHI, G. et al. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. **Oncotarget**, v. 6, n. 14, p. 11806–11819, 2015.

BIANGULO, B. F.; FORTES, R. C. Métodos de avaliação do estado nutricional de pacientes oncológicos. **Com. Ciências Saúde**, v. 24, n. 2, p. 131–144, 2013a.

BIANGULO, B. F.; FORTES, R. C. Métodos de avaliação do estado nutricional de pacientes oncológicos. **Com. Ciências Saúde**, v. 24, n. 2, p. 131–144, 2013b.

BILGIHAN, M. T.; CIFTCILER, R. The Effect of Obesity and Body Mass Index on Hematologic Malignancies. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 21, n. 7, p. 353–361, 1 set. 2023.

BOCCARDI, V. et al. **The Potential of Fasting-Mimicking Diet as a Preventive and Curative Strategy for Alzheimer's Disease.** *Biomolecules*, 2023.

BOESCH, M. et al. Non-pharmaceutical interventions to optimize cancer immunotherapy. *OncoImmunology*, v. 12, n. 1, 2023.

BOSETTI, C. et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? *International Journal of Cancer*, v. 123, n. 8, 2008.

BOSSI, P. et al. The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: A narrative review. *Nutrients*, v. 13, n. 6, p. 1–16, 2021.

BOWERS, L. W. et al. Leptin Signaling Mediates Obesity-associated CSC Enrichment and EMT in Preclinical TNBC Models. *Mol cancer res*, v. 16, n. 5, p. 869–879, 2018.

BOZZETTI, F. FORCING THE VICIOUS CIRCLE: SARCOPENIA INCREASES TOXICITY, DECREASES RESPONSE TO CHEMOTHERAPY AND WORSENS WITH CHEMOTHERAPY. *Annals of oncology*, v. 28, n. 9, p. 2107–2118, 2017.

BRANDHORST, S. et al. Short-term calorie and protein restriction provide partial protection from chemotoxicity but do not delay glioma progression. *Experimental Gerontology*, v. 48, n. 10, 2013.

BRANDHORST, S. et al. **Protective effects of short-term dietary restriction in surgical stress and chemotherapy.** *Ageing Research Reviews*, 2017.

BRANDHORST, S. et al. Fasting-mimicking diet causes hepatic and blood markers changes indicating reduced biological age and disease risk. *Nature Communications*, v. 15, n. 1, 2024.

BRANDHORST, S.; LONGO, V. D. **Protein Quantity and Source, Fasting-Mimicking Diets, and Longevity.** *Advances in Nutrition*, 2019.

BRUNNER, A. M. et al. **Management of patients with lower-risk myelodysplastic syndromes.** *Blood Cancer Journal*, 2022.

BUONO, R. et al. Fasting-Mimicking Diet Inhibits Autophagy and Synergizes with Chemotherapy to Promote T-Cell-Dependent Leukemia-Free Survival. *Cancers*, v. 15, n. 24, 2023.

BUSH, C. O.; PERRY, R. J. Molecular Mechanism of Fasting-Mimicking Diet in Inhibiting Colorectal Cancer Progression: Implications for Immune Therapy and Metabolic Regulation. **Cancer Research**, v. 83, n. 21, 2023.

CACCIALANZA, R. et al. Fasting in oncology: a word of caution. **Nature Reviews Cancer**, v. 19, n. 3, p. 177, 2019.

CAFFA, I. et al. Fasting-mimicking diet and hormone therapy induce breast cancer regression. **Nature**, v. 583, n. 7817, 2020.

CAMARGO, I. A. C. Alimentação durante a Quimioterapia. p. 16, 2018.

CAMPO, E. et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. **Blood**, v. 140, n. 11, 2022.

CANCER INSTITUTE, N. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.meddramsso.com>>.

CAO, W. et al. **An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress**. **Bulletin du Cancer**, 2021.

CAO, Y. et al. Research progress of neuroblastoma related gene variations. v. 8, n. 11, p. 18444–18455, 2017.

CASSIM, S. et al. Warburg and beyond: The power of mitochondrial metabolism to collaborate or replace fermentative glycolysis in cancer. **Cancers**, v. 12, n. 5, p. 13–15, 2020.

CASTRO, M. G. et al. Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente Grave. **Braspen Journal**, v. 34, n. Supl 1, p. 2–46, 2019.

CAZZOLA, M. Myelodysplastic syndromes. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 14, p. 1358–1374, 2020.

CEDERHOLM, T. et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 3, p. 335–340, 2015a.

CEDERHOLM, T. et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 3, 2015b.

CHAKRABORTY, R. et al. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. **Cancer**, v. 126, n. 8, 2020.

CHEN, Q. et al. Prognostic value of the controlling nutritional status score in patients with myelodysplastic syndrome. **front. Nutr**, v. 9, n. 902704, p. 01–08, 2022.

CHIHARA, D. et al. **New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy**. Expert Review of Anticancer Therapy, 2015.

CLIFTON, K. K. et al. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 6, p. 527–546, 2021.

COA, K. I. et al. The impact of cancer treatment on the diets and food preferences of patients receiving outpatient treatment. **Nutrition and Cancer**, v. 67, n. 2, p. 339–353, 2015.

COSTELLO, C. et al. INSIGHT MM: A large, global, prospective, non-interventional, real-world study of patients with multiple myeloma. **Future Oncology**, v. 15, n. 13, 2019.

CREE, I. A. **The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours**. Leukemia, 2022.

DE GROOT, S. 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**, v. 15, n. 1, p. 1–9, 2015.

DE GROOT, S. et al. Effects of short-term fasting on cancer treatment. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 38, n. 1, p. 1–14, 2019.

DE GROOT, S. et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.

DE GRUIL, N. et al. DIRECT2: A randomized phase III trial with a fasting mimicking diet program to improve chemotherapy in patients with hormone receptor positive, HER2-negative breast cancer—A Dutch Breast Cancer Research Group study (BOOG). **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 16\_suppl, p. TPS630–TPS630, 2023.

- DE LORENZO, M. S. et al. Caloric restriction reduces growth of mammary tumors and metastases. **Carcinogenesis**, v. 32, n. 9, p. 1381–1387, 2011.
- DEBERARDINIS, R. J.; THOMPSON, C. B. **Cellular metabolism and disease: What do metabolic outliers teach us?** **Cell**, 2012.
- DERISSEN, E. J. B.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H. M. Concise Drug Review: Azacitidine and Decitabine. **The Oncologist**, v. 18, n. 5, p. 619–624, 2013.
- DI BIASE, S.; LONGO, V. D. Fasting-induced differential stress sensitization in cancer treatment. **Molecular and Cellular Oncology**, v. 3, n. 3, p. 1–2, 2016.
- DI TANO, M.; LONGO, V. D. A fasting-mimicking diet and vitamin C: turning anti-aging strategies against cancer. **Molecular and Cellular Oncology**, v. 7, n. 5, p. 10–12, 2020.
- DOMBRET, H. et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. **Blood**, v. 126, n. 3, p. 291–299, 2015.
- DORFF, T. B. et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2016.
- EL SAYED, S. M. Biochemical Origin of the Warburg Effect in Light of 15 Years of Research Experience: A Novel Evidence-Based View (An Expert Opinion Article). **OncoTargets and Therapy**, v. 16, n. February, p. 143–155, 2023.
- FAY-WATT, V. et al. The impact of a fasting mimicking diet on the metabolic health of a prospective cohort of patients with prostate cancer: a pilot implementation study. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, n. March, p. 3–8, 2023.
- FENAUX, P. et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 2, p. 142–156, 2021.
- FENG, Z.; LEVINE, A. J. **The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein.** **Trends in Cell Biology**, 2010.
- GAAFER, O. U.; ZIMMERS, T. A. Nutrition challenges of cancer cachexia. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 45, n. September, p. 16–25, 2021.

GACCHE, R. N. Cancer and Fasting: Can Fasting/Calorie Restriction (CR) or Fasting-Mimicking Diet (FMD) Help Fight Cancer? Molecular Basis of Fasting Response. Em: **Dietary Research and Cancer**. [s.l: s.n.].

GARCIA-MANERO, G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 98, n. 8, p. 1307–1325, 2023.

GARCIA-MANERO, G.; CHIEN, K. S.; MONTALBAN-BRAVO, G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 11, p. 1399–1420, 2020.

GE, T. et al. Nutritional status and related factors of patients with advanced lung cancer in northern China: A retrospective study. **Cancer Management and Research**, v. 11, p. 2225–2231, 2019.

GLICK, D.; BARTH, S.; MACLEOD, K. F. **Autophagy: Cellular and molecular mechanisms**. **Journal of Pathology**, 2010.

GÓMEZ-VIRGILIO, L. et al. **Autophagy: A Key Regulator of Homeostasis and Disease: An Overview of Molecular Mechanisms and Modulators**. CellsMDPI, , 1 ago. 2022.

GONCALVES, M. D.; MADDOCKS, O. D. Engineered diets to improve cancer outcomes. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 70, p. 29–35, 2021.

GREENBERG, P. L. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 120, n. 12, p. 2454–2465, 2012.

GUEDES, A.; BECKER, R. G.; TEIXEIRA, L. E. M. Multiple Myeloma (Part 1) - Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 58, n. 3, p. 361–367, 2022.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HARDIE, D. G. **AMPK and Raptor: Matching Cell Growth to Energy Supply**. **Molecular Cell**, 2008.

HASSERJIAN, R. P.; GERMING, U.; MALCOVATI, L. **Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes.** *Blood*, 2023.

HIBINO, S. et al. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 1–37, 2021.

HOWELL, D. A. et al. Risk factors and time to symptomatic presentation in leukaemia, lymphoma and myeloma. **British Journal of Cancer**, v. 113, n. 7, 2015.

HOWLADER, N. et al. Contributions of subtypes of non-Hodgkin lymphoma to mortality trends. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 25, n. 1, 2016.

INCA, I. N. DE C. C. Incidência câncer INCA 2023-2025. **Ministério da Saúde**, 2023.

INGRAM, D. K.; DE CABO, R. Calorie restriction in rodents: Caveats to consider. **Ageing Research Reviews**, v. 39, p. 15–28, 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. (2024). GLOBOCAN 2024: ESTIMATED CANCER INCIDENCE, M. AND P. WORLDWIDE. **International Agency for Research on Cancer. (2024). GLOBOCAN 2024: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.** Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 25 maio. 2024.

ISLEY, W. L.; UNDERWOOD, L. E.; CLEMMONS, D. R. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. **Journal of Clinical Investigation**, v. 71, n. 2, 1983.

ISSA, D. E. et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. **Haematologica**, v. 100, n. 4, 2015.

JABBOUR, E. et al. Acquisition of cytogenetic abnormalities in patients with IPSS defined lower-risk myelodysplastic syndrome is associated with poor prognosis and transformation to acute myelogenous leukemia. **American Journal of Hematology**, v. 88, n. 10, p. 831–837, 2013.

JOHNSON, J. B. et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 42, n. 5, 2007.

KAHN, B. B. et al. **AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism.** *Cell Metabolism*, 2005.

KASPRZAK, A. **Autophagy and the Insulin-like Growth Factor (IGF) System in Colonic Cells: Implications for Colorectal Neoplasia.** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, , 1 fev. 2023.

KATTA, B. et al. The Incidence and Severity of Patient-Reported Side Effects of Chemotherapy in Routine Clinical Care: A Prospective Observational Study. *Cureus*, v. 15, n. 4, 2023.

KAZANDJIAN, D. **Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy.** *Seminars in Oncology*, 2016.

KELLER, U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 6, 2019.

KHOURY, J. D. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, v. 36, n. 7, p. 1703–1719, 2022.

KISKAÇ, M. et al. What is the Optimal Body Mass Index Range for Older Adults? *Annals of Geriatric Medicine and Research*, v. 26, n. 1, p. 49–57, 2022.

KLEMENT, R. J.; FINK, M. K. **Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: Exploiting the full repertoire against cancer.** *Oncogenesis*, 2016.

KUEHL, W. M.; BERGSAGEL, P. L. **Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions.** *Nature Reviews Cancer*, 2002.

KUMAR, S. K. et al. Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, 2017.

KUMAR, S. K.; RAJKUMAR, S. V. **The multiple myelomas - Current concepts in cytogenetic classification and therapy.** *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018.

LEE, C. et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve therapeutic index. *Cancer Research*, v. 70, n. 4, 2010.

LEE, C. et al. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci Transl Med.*, v. 4, n. 124, p. 1–20, 2012.

LEE, P. et al. Single-Nucleotide Variations, Insertions/Deletions and Copy Number Variations in Myelodysplastic Syndrome during Disease Progression Revealed by a Single-Cell DNA Sequencing Platform. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, 2022.

LEE, W. H. et al. Validation of the molecular international prognostic scoring system in patients with myelodysplastic syndromes defined by international consensus classification. **Blood Cancer Journal**, v. 13, n. 1, p. 1–8, 2023.

LEIF BERGSAGEL, P.; MICHAEL KUEHL, W. **Chromosome translocations in multiple myeloma**. *Oncogene*, 2001.

LEWIS, C. **A Review of the Use of Chemoprotectants in Cancer Chemotherapy**. *Drug Safety*, 1994.

LI, S.; YOUNG, K. H.; MEDEIROS, L. J. Diffuse large B-cell lymphoma. **Pathology**, v. 50, n. 1, p. 74–87, 2018.

LIGORIO, F. et al. Exceptional tumour responses to fasting-mimicking diet combined with standard anticancer therapies: A sub-analysis of the NCT03340935 trial. **European Journal of Cancer**, v. 172, 2022.

LIGORIO, F. et al. Adding fasting-mimicking diet to first-line carboplatin-based chemotherapy is associated with better overall survival in advanced triple-negative breast cancer patients: A subanalysis of the NCT03340935 trial. **International Journal of Cancer**, v. 154, n. 1, 2024.

LIQUORI, A. et al. A single-run next-generation sequencing (Ngs) assay for the simultaneous detection of both gene mutations and large chromosomal abnormalities in patients with myelodysplastic syndromes (mds) and related myeloid neoplasms. **Cancers**, v. 13, n. 8, 2021.

LIU, W. et al. Comparison of Azacitidine and Decitabine in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Network Meta-analysis. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 21, n. 6, p. e530–e544, 2021.

LONGO, V. D.; FONTANA, L. **Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms**. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2010.

LUDWIG, H. et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. **The Oncologist**, v. 25, n. 9, p. e1406–e1413, 2020.

LUGTENBERG, R. T. 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 Research and Treatment**, v. 185, n. 3, 2021.

LUM, J. J. et al. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. **Cell**, v. 120, n. 2, 2005.

MAKISHIMA, H. et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. **Nat Genet**, v. 49, n. 2, p. 204–212, 2017.

MARQUES, F. K.; SABINO, A. DE P. Myelodysplastic neoplasms: An overview on diagnosis, risk-stratification, molecular pathogenesis, and treatment. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 156, n. September, p. 113905, 2022.

MENSSEN, A. J.; WALTER, M. J. Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. **Blood**, v. 136, n. 1, p. 50–60, 2020.

MERCIER, B. D. et al. Dietary Interventions in Cancer Treatment and Response: A Comprehensive Review. **Cancers**, v. 14, n. 20, p. 1–30, 2022.

MIAO, Y. et al. **Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL**. **Nature Reviews Clinical Oncology**, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. **Conitec**, 2022.

MISHRA, A. et al. Fasting-mimicking diet prevents high-fat diet effect on cardiometabolic risk and lifespan. **Nature Metabolism**, v. 3, n. 10, 2021.

MONTAZERSAHEB, S. et al. **An Overview of Autophagy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**Frontiers Media S.A., 23 maio 2022.

MOREAU, P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, 2017.

MORENO BERGGREN, D. et al. Therapy-related MDS dissected based on primary disease and treatment—a nationwide perspective. **Leukemia**, v. 37, n. 5, p. 1103–1112, 2023.

MORTON, L. M. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. **Blood**, v. 107, n. 1, 2006.

MOST, J. et al. **Calorie restriction in humans: An update**. **Ageing Research Reviews** Elsevier Ireland Ltd, , 1 out. 2017.

MUHAMED, A. N. et al. Nutritional Status and Its Determinants among Adult Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Treatment at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa, Southern Ethiopia. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2022, 2022.

MUSCARITOLI, M. et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. **Oncotarget**, v. 8, n. 45, p. 79884–79896, 2017.

MUSCARITOLI, M. et al. Oncology-Led Early Identification of Nutritional Risk: A Pragmatic, Evidence-Based Protocol (PRONTO). **Cancers**, v. 15, n. 2, 2023.

NACHTKAMP, K. et al. Myelodysplastic Syndromes. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 120, p. 203–210, 2023.

NEELAPU, S. S. et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 26, 2017.

NENCIONI, A. et al. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. **Nat Rev Cancer.**, v. 18, n. 11, p. 707–719, 2018.

NOOKA, A. K. et al. **Daratumumab in multiple myeloma**. **Cancer**, 2019.

NOWAKOWSKI, G. S. et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. **Future Oncology**, v. 12, n. 13, 2016.

OFFNER, F. et al. **Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL**. **Blood. Anais...** 2015.

ORNELLAS, M. H. et al. Occupational exposures reported by patients with leukemia and myelodysplastic syndrome in Rio de Janeiro , Brazil. **Brazilian journal of health and medical sciences**, v. 18, n. 1, p. 9–17, 2019.

ORTEGA, M. A. et al. Autophagy in Its (Proper) Context: Molecular Basis, Biological Relevance, Pharmacological Modulation, and Lifestyle Medicine. **International Journal of Biological Sciences**, v. 20, n. 7, p. 2532–2554, 2024.

PARMESH, P. et al. Correlation of Leptin and Adiponectin Receptor Expression With Clinicopathological Parameters in Colorectal Carcinoma - a Cross-Sectional Prospective Study. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 61, p. e24016, 2024.

PATRIARCA, A.; GAIDANO, G. **Investigational drugs for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Expert Opinion on Investigational Drugs**, 2021.

PAUMGARTTEN, F. J. R. The tale of lenalidomide clinical superiority over thalidomide and regulatory and cost-effectiveness issues. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 10, 2019.

PAWLAK, A. et al. The Contrasting Delayed Effects of Transient Exposure of Colorectal Cancer Cells to Decitabine or Azacitidine. **Cancers**, v. 14, n. 6, p. 1–21, 2022.

PETROVA, D. et al. Public perceptions of the role of lifestyle factors in cancer development: Results from the spanish onco-barometer 2020. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 19, 2021.

PHOENIX, K. N. et al. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 123, n. 2, p. 333–344, 2010.

PISTOLLATO, F. et al. Effects of caloric restriction on immunosurveillance, microbiota and cancer cell phenotype: Possible implications for cancer treatment. **Seminars in Cancer Biology**, v. 73, 2021.

PLATZBECKER, U. et al. Current challenges and unmet medical needs in myelodysplastic syndromes. **Leukemia**, v. 35, n. 8, p. 2182–2198, 2021.

PLOTTI, F. et al. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. **Chemotherapy**, v. 65, n. 3–4, p. 77–84, 2020.

POMATTO-WATSON, L. C. D. et al. Daily caloric restriction limits tumor growth more effectively than caloric cycling regardless of dietary composition. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2021.

RAFEI, H.; DINARDO, C. D. Hereditary myeloid malignancies. **Best Practice and Research: Clinical Haematology**, v. 32, n. 2, p. 163–176, 2019.

RAFFAGHELLO, L. et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 24, 2008.

RAJAN, A. M.; RAJKUMAR, S. V. **Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice**. **Blood Cancer Journal**, 2015.

RAJKUMAR, S. V. et al. **International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma**. **The Lancet Oncology**, 2014.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 8, 2018.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 5, 2020.

RAJKUMAR, S. V.; KUMAR, S. **Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment**. **Mayo Clinic Proceedings**, 2016.

RANGAN, P. et al. Fasting-Mimicking Diet Modulates Microbiota and Promotes Intestinal Regeneration to Reduce Inflammatory Bowel Disease Pathology. **Cell Reports**, v. 26, n. 10, 2019.

RANGAN, P. et al. Fasting-mimicking diet cycles reduce neuroinflammation to attenuate cognitive decline in Alzheimer's models. **Cell Reports**, v. 40, n. 13, 2022.

RAUCCI, F. et al. Cyclic Fasting—Mimicking Diet Plus Bortezomib and Rituximab Is an Effective Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. **Cancer Research**, v. 84, n. 7, 2024.

RAVANAN, P.; SRIKUMAR, I. F.; TALWAR, P. **Autophagy: The spotlight for cellular stress responses**. **Life Sciences** Elsevier Inc., , 1 nov. 2017.

RAVASCO, P. Nutrition in cancer patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 8, p. 1–13, 2019.

RENNEVILLE, A.; BERNARD, E.; MICOL, J. B. **Therapy-related myelodysplastic syndromes in the genomics era.** *Bulletin du Cancer*, 2023.

ROCHA, N. P.; FORTES, R. C. Utilização da contagem total de linfócitos e albumina sérica como preditores do risco nutricional em pacientes cirúrgicos. **Com. Ciências Saúde**, v. 24, n. 1, p. 51–64, 2013.

ROCHA, N. P.; FORTES, R. C. Total lymphocyte count and serum albumin as predictors of nutritional risk in surgical patients. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery**, v. 28, n. 3, 2015.

ROCK, C. L. et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 4, p. 245–271, 2020.

RÖLLIG, C.; KNOP, S.; BORNHÄUSER, M. **Multiple myeloma.** *The Lancet. Anais...* 2015.

SAFDIE, F. et al. Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, 2012.

SAFDIE, F. M. et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. **Aging**, v. 1, n. 12, 2009.

SALVADORI, G. et al. Fasting-mimicking diet blocks triple-negative breast cancer and cancer stem cell escape. **Cell Metabolism**, v. 33, n. 11, 2021.

SAMANI, A. A. et al. **The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: Overview and recent insights.** *Endocrine Reviews*, 2007.

SANT, M. et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: Results of EUROCARE-5, a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 9, 2014.

SCHUSTER, S. J. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 26, 2017.

SCHUSTER, S. J. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, 2019.

- SEDETA, E. et al. Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphoma: Global Patterns of Incidence, Mortality, and Trends. **Blood**, v. 140, n. Supplement 1, 2022.
- SEIDL, S.; KAUFMANN, H.; DRACH, J. **New insights into the pathophysiology of multiple myeloma**. *Lancet Oncology*, 2003.
- SEKERES, M. A.; TAYLOR, J. **Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review**. *JAMA*, 2022.
- SEYFRIED, T. N. et al. Press-pulse: A novel therapeutic strategy for the metabolic management of cancer. **Nutrition and Metabolism**, v. 14, n. 1, 2017.
- SHEN, S.; IYENGAR, N. M. **Insulin-Lowering Diets in Metastatic Cancer**. *Nutrients*, 2022a.
- SHEN, S.; IYENGAR, N. M. Insulin-Lowering Diets in Metastatic Cancer. **Nutrients**, v. 14, n. 17, p. 1–13, 2022b.
- SHEN, Y. et al. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: A systematic review and meta-analysis. **BMC Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2017.
- SHINGLETON, J. et al. Non-hodgkin lymphomas: Malignancies arising from mature b cells. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 11, n. 3, p. 1–20, 2021.
- SILVA, P. et al. Nutrition and Food Literacy: Framing the Challenges to Health Communication. **Nutrients**, v. 15, n. 22, p. 1–25, 2023.
- SINGH, A.; GAJRA, A. Thromboembolism with Immunomodulatory Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 1, 2011.
- STEENSMA, D. P. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 7, p. 969–983, 2015.
- STORM, H. H. et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. **Acta Oncologica**, v. 49, n. 5, 2010.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SWERDLOW, S. H. et al. **The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood**, 2016.

TANG, D. et al. Fasting: From Physiology to Pathology. **Advanced Science**, v. 10, n. 9, 2023.

TERAS, L. R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 6, 2016.

TIWARI, S.; SAPKOTA, N.; HAN, Z. Effect of fasting on cancer: A narrative review of scientific evidence. **Cancer Science**, v. 113, n. 10, p. 3291–3302, 2022.

TRAN, Q. et al. Revisiting the Warburg Effect: Diet-Based Strategies for Cancer Prevention. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

TRIA, F. P.; ANG, D. C.; FAN, G. Myelodysplastic Syndrome: Diagnosis and Screening. **Diagnostics**, v. 12, n. 7, 2022.

VALDEMARIN, F. 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**, v. 13, n. 16, 2021.

VEIGA, C. B. et al. Myelodysplasia Syndrome, Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. **Cancers**, v. 13, p. 1968, 2021.

VENETSANOPOULOU, A. I.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. **Fasting mimicking diets: A literature review of their impact on inflammatory arthritis. Mediterranean Journal of Rheumatology**, 2019.

VERDIÈRE, L.; MOURCIN, F.; TARTE, K. **Microenvironment signaling driving lymphomagenesis. Current Opinion in Hematology**, 2018.

VERNLERİ, C. et al. Diet and supplements in cancer prevention and treatment: Clinical evidences and future perspectives. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 123, n. January, p. 57–73, 2018.

VERNIERI, C. et al. **Fasting-mimicking diet plus chemotherapy in breast cancer treatment.** *Nature Communications*, 2020.

VERNIERI, C. et al. Fasting-Mimicking Diet Is Safe and Reshapes Metabolism and Antitumor Immunity in Patients with Cancer. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 90–107, 2022.

VOLPE, V. O.; GARCIA-MANERO, G.; KOMROKJI, R. S. Myelodysplastic Syndromes: A New Decade. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 22, n. 1, p. 1–16, 2022.

VOSE, J. M.; NEUMANN, M.; HARRIS, M. E. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes international T-cell lymphoma project. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 25, 2008.

WARBURG, O. Injuring of Respiration the Origin of Cancer Cells. **Science**, v. 123, n. 3191, 1956a.

WARBURG, O. On the origin of cancer cells. **Science**, v. 123, n. 3191, p. 309–314, 1956b.

WEAVING, G.; BATSTONE, G. F.; JONES, R. G. Age and sex variation in serum albumin concentration: an observational study. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 53, n. 1, p. 106–111, 2016.

WEI, M. et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. **Sci Transl Med.**, v. 9, n. 377, p. 1–24, 2017.

WHO, W. H. O. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. **World Health Organization**, v. 2, p. 1–20, 2004a.

WHO, W. H. O. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. **World Health Organization**, v. 2, p. 1–20, 2004b.

WOODS, S. C. The eating paradox: How we tolerate food. **Psychological Review**, v. 98, n. 4, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI CLASSIFICATION. **BMI Classification**. Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)>. Acesso em: 25 maio. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. **Press Release**, n. September, p. 13–15, 2018.

XIAO, Y. L. et al. Effects of dietary intervention on human diseases: molecular mechanisms and therapeutic potential. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 1–34, 2024.

YAROSH, R. et al. Risk Factors for De Novo and Therapy Related Myelodysplastic Syndromes (MDS). **Cancer causes control**, v. 32, n. 3, p. 241–250, 2021.

YE, X. et al. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: A population-based study using cancer registry data. **BMJ Open**, v. 7, n. 7, 2017.

YILDIZ, A.; KAYA, Y.; TANRIVERDI, O. Effect of the Interaction Between Selenium and Zinc on DNA Repair in Association With Cancer Prevention. **Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 3, p. 146–154, 2019.

YUEN, R. C.-F.; TSAO, S.-Y. Embracing cancer immunotherapy with vital micronutrients. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 9, p. 712–724, 2021.

ZAHID, M. F. et al. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes: An overview. **International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research**, v. 11, n. 3, p. 232–240, 2017.

ZEIDAN, A. M. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. **Blood Reviews**, v. 34, p. 1–15, 2019.

ZHANG, Y. et al. **Risk factors of non-Hodgkin's lymphoma**. **Expert Opinion on Medical Diagnostics**, 2011.

ZHANG, Y. B. et al. Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **British Journal of Cancer**, v. 122, n. 7, p. 1085–1093, 2020.

ZHONG, Z. et al. Fasting-Mimicking Diet Drives Antitumor Immunity against Colorectal Cancer by Reducing IgA-Producing Cells. **Cancer Research**, v. 83, n. 21, 2023.

ZORN, S. 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**, v. 20, n. 1, p. 1–14, 2020.

ZUO, Q. et al. Targeting Metabolic Adaptations in the Breast Cancer–Liver Metastatic Niche Using Dietary Approaches to Improve Endocrine Therapy Efficacy. **Molecular Cancer Research**, v. 20, n. 6, p. 923–937, 2022.

## ANEXOS

### 1. Descrição de casos isolados

#### Caso 1

O paciente J.A.M.L.J, sexo masculino, 63 anos, apresentava um quadro de pancitopenia. Há um ano e três meses, durante exames de rotina, foi detectada a pancitopenia, embora o paciente relatasse que sempre tinha taxas sanguíneas baixas. Simultaneamente, foi identificada uma descompensação glicêmica com níveis de hemoglobina glicada de 7,4g/dL. A dieta do paciente era caracterizada por restrições proteicas e baixa ingestão de verduras, com consumo regular de feijão. Ele negava episódios de sangramento, mas mencionava a presença de petequias após compressão decorrente de um cateterismo. Não havia relatos de infecção.

Um ano e 06 meses atrás, exames de esteira mostraram alterações indicativas de isquemia. Embora tivesse realizado um cateterismo há uma semana, não foi possível a colocação de um stent. O paciente tinha indicação para dilatação com balão, procedimento que ainda não havia sido realizado devido à anemia presente.

O histórico patológico pregresso do paciente incluía diabetes mellitus insulino-dependente há 54 anos, linfoma não-Hodgkin em mediastino tratado com HyperCVAD e radioterapia, com término em fevereiro de 2014, além de cálculo renal. A história familiar revelava que a mãe teve câncer de mama com metástase óssea, um primo com leucemia mieloide aguda e um sobrinho com câncer de intestino.

No contexto psicossocial, o paciente negava ser fumante e relatava consumir uma taça de vinho diariamente. Atualmente, ele relatava perda de peso significativa, de 66kg para 60kg em oito meses. Ao exame físico, foi observada palidez moderada (2+/4), ausência de linfonodos palpáveis e abdome sem megalias.

A conduta terapêutica instituída incluía o uso de DACOGEN (decitabina) 20mg/m<sup>2</sup> por cinco dias, em três ciclos, como preparação para um transplante de medula óssea alógênico, associado a um ciclo de dieta de imitação de jejum (FMD) sob supervisão hospitalar.

O paciente foi mantido sob supervisão hospitalar durante os ciclos de tratamento com Dacogen, recebendo acompanhamento multidisciplinar de endocrinologista, nutricionista, clínica geral e hematologista, além do suporte contínuo de toda a equipe hospitalar, incluindo enfermeiros, técnicos de enfermagem e fisioterapeutas.

Durante os três ciclos de dieta de imitação de jejum (FMD), a cetose do paciente foi monitorada de perto pela nutricionista e pelo endocrinologista, com ajustes na prescrição de insulina realizados conforme a dieta prescrita. A dieta de intervalo entre os ciclos de Dacogen, consistia em 25kcal por kg do peso atual do paciente, respeitando o intervalo de alimentos a cada 3h, ofertando cinco refeições ao dia.

Dez meses atrás, o paciente foi submetido a um transplante de medula óssea (TMO) em São Paulo, apresentando boa evolução após o procedimento. A abordagem integrada e o acompanhamento rigoroso contribuíram significativamente para a estabilidade e melhora do quadro clínico do paciente, evidenciando a importância do cuidado multidisciplinar e da personalização do tratamento em casos complexos como este.

## Caso 2

W.B., sexo masculino, 75 anos, apresentou na história da doença atual um quadro de dores nas juntas, inicialmente diagnosticado como dengue em um hospital em Fortaleza, Ceará. Durante a internação, exames de sangue detectaram pancitopenia. Sem queixas de doenças anteriores relevantes. No âmbito psicossocial, ele nunca foi fumante e consumiu cerveja e vinho na juventude. O paciente negou casos familiares relevantes.

A medicação atual incluía Addera D3, Levofloxacina e Complexo B. Ao exame físico, foi observada uma importante desnutrição proteico-calórica. O paciente já vinha apresentando anemia e baixos níveis de glóbulos brancos há seis anos, condição que estava sendo monitorada pelo médico clínico geral. Ele havia sido internado anteriormente devido à redução significativa das plaquetas, que chegaram a 17 mil. O mielograma realizado detectou a presença de AREB-1 (ou AREB-2).

O paciente iniciou o tratamento com Vidaza (azacitidina) por sete dias, juntamente com uma dieta de imitação de jejum (FMD), sob vigilância hospitalar. Nos intervalos da quimioterapia, era oferecida ao paciente, em ambiente ambulatorial, uma dieta com 35kcal/kg de peso, com a

proposta de recuperação de peso. Além da dieta com fracionamento de oito refeições ao dia, o paciente era mantido com suporte de suplementações hipercalóricas, hiperproteicas e hiperlipídicas.

O paciente enfrentou de forma tranquila a dieta proposta. Quando foi internado em ambiente hospitalar, a família ficou mais segura e, com o suporte nutricional e médico, todos aderiram bem ao tratamento. Observou-se que não houve perda de peso significativa durante o período de internação, embora a prática da dieta FMD possa interferir no peso de forma geral. O peso inicial era de 42,6kg e ao final dos ciclos era de 43kg.

Ao final dos ciclos propostos da dieta, o paciente continuava a responder bem ao tratamento, mostrando estabilidade em sua condição clínica. O paciente recebeu um tratamento integrado e acompanhamento cuidadoso, o que foi crucial para a estabilização e manejo eficaz de sua condição clínica.

### Caso 3

Este caso clínico detalha a evolução de S.M.B.C, 51 anos, em 2019 recebeu diagnóstico de Mieloma Múltiplo de alto risco, com B2 microglobulina superior a 10 mcg/dL. A biópsia de medula óssea revelou a presença de plasmocitoma com imunohistoquímica positiva para CD138 e Kappa. A paciente relatava anemia e taquicardia nos últimos meses. Seu histórico médico incluía uma pequena calcificação pancreática, um cisto pancreático de 1,5 cm x 1,4 cm x 1,2 cm, histerectomia e colecistectomia. Ela era hipertensa e usava Betalol (5 x 50 mg) uma vez ao dia, mas não tinha diabetes. Na avaliação psicossocial, a paciente nunca foi fumante e consumia cerveja e vinho na juventude. A história familiar incluía um tumor cerebral na mãe e diabetes no irmão.

No tratamento inicial, foi prescrito o regime VCD - bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona. Ao exame físico, foi observada hipossalíngue de T1 difusamente nas cavidades medulares, com múltiplas lesões ósseas líticas pequenas na calota craniana. Durante o primeiro ciclo de tratamento, a paciente relatou melhora do cansaço, da função renal e da dor em compressão na costela, embora ainda sentisse dor aguda no quadril direito. No exame físico subsequente, não havia palidez, mas havia dor à palpação na região lombar, possivelmente secundária à biópsia. Meses depois a paciente relatou apenas dor no dente e estava disposta. Seus exames laboratoriais mostraram hemoglobina de 12,3 g/dL, velocidade de hemossedimentação de 11 mm/h, creatinina de 1,02 mg/dL, cálcio de 9,4 mg/dL, LDH de 171 U/L, IgA de 137 mg/dL (inicialmente 1.352

mg/dL), IgG de 677 mg/dL, IgM de 89 mg/dL e B2 microglobulina de 2,61 mg/L. Iniciou o terceiro ciclo de VCD em agosto.

Em setembro de 2019, a paciente estava clinicamente bem e sem queixas. Seus exames mostraram hemoglobina de 12,3 g/dL, hematócrito de 38%, leucócitos de 4.400/mm<sup>3</sup> (2.430 segmentados), plaquetas de 268 mil/mm<sup>3</sup>, creatinina de 0,87 mg/dL, eletroforese de proteínas sem pico e imunofixação negativa. Foi decidido realizar o quarto ciclo de VCD e encaminhá-la para transplante de medula óssea (TMO).

Em março de 2020, após o TMO realizado em 30 de novembro de 2019, a paciente apresentou dores após exercícios físicos. Seus exames laboratoriais mostraram hemoglobina de 12,9 g/dL, leucócitos de 8.800/mm<sup>3</sup> (2.840 segmentados), plaquetas de 364 mil/mm<sup>3</sup>, creatinina de 0,8 mg/dL, eletroforese normal, IgA de 89 mg/dL, IgG de 1.075 mg/dL e IgM de 150 mg/dL. Foi indicado o tratamento com Revlimid.

Em abril de 2020, a paciente já estava recebendo Revlimid e seguindo o cronograma de vacinas proposto após TMO. Ela compareceu ao consultório do médico hematologista para orientações sobre o uso do Revlimid, 10 mg por dia, com exames a cada 15 dias e retorno em 45 dias.

Em junho de 2020, a paciente estava em manutenção com Revlimid (já havia tomado duas caixas) e relatou constipação e neuropatia no polegar esquerdo, que melhorou com Beta30.

Em novembro de 2020, aos 52 anos, a paciente apresentava um cisto pancreático e continuava com o diagnóstico de MM de alto risco. Estava em manutenção com Revlimid desde maio de 2020 e desenvolveu intolerância à lactose após o uso do medicamento. Ela relatou diarreia após consumir leite e açúcares.

Seguindo, em fevereiro de 2021, a paciente estava em excelente estado geral, com exames laboratoriais normais. Em junho de 2021, aos 53 anos, ainda apresentava MM de alto risco e seguia em manutenção com Revlimid. Relatava formigamento nos pés, mas negava cansaço e estava disposta. Entrou na menopausa, com episódios de calor. Seus exames mostravam hemoglobina de 14,5 g/dL, leucócitos de 5.270/mm<sup>3</sup> (2.360 segmentados), plaquetas de 247 mil/mm<sup>3</sup>, VHS de 13 mm/h, creatinina de 0,84 mg/dL, LDH de 128 U/L, B2 microglobulina de 2,18 mg/L, IgG de 1.711 mg/dL, IgA de 355 mg/dL, IgM de 69 mg/dL, kappa de 70 mg/dL e lambda de 32 mg/dL, com relação de 2,14. Ao exame, não apresentava palidez, dor óssea ou edemas. Foi solicitada nova

avaliação em agosto, com retorno previsto para setembro, e recomendada atividade aeróbica cinco dias por semana.

Em novembro de 2021, continuava com o cisto pancreático e diagnóstico de MM de alto risco. Ela relatou dor lombar após uma caminhada de bugre. Seus exames mostraram hemoglobina de 14,6 g/dL, leucócitos de 4.400/mm<sup>3</sup> (1.716 segmentados), plaquetas de 260 mil/mm<sup>3</sup>, creatinina de 1,0 mg/dL, ureia de 31 mg/dL, B2 microglobulina de 2,647 mg/dL, LDH de 108 U/L, IgA de 1.258 mg/dL (em outubro), com kappa leve/lambda de 217 e relação de 4,0. O mielograma revelou 10% de plasmócitos maduros. Foi solicitada uma biópsia de medula óssea (BMO) e um PET-SCAN, que mostraram uma lesão de 1,6 cm com SUV de 28 ao lado de T3, paravertebral, descrita como indeterminada, e uma lesão osteolítica no ísquio esquerdo sem aumento do metabolismo. Novos exames de sangue foram realizados para avaliar a atividade da doença, mas houve atraso significativo para a realização da BMO.

Em dezembro de 2021, os exames de Free Light mostraram kappa de 229 (VR até 22,4), lambda de 39 (VR até 27), com relação de 5,86, e IgA de 1.362 mg/dL, caracterizando uma recidiva. Foi solicitado uso de Tramal 50 mg e Captopril 25 mg VO para hipertensão. A paciente foi avaliada por três hematologistas e recebeu Decadron temporariamente.

Em janeiro de 2022, foi decidido iniciar o tratamento com Dara (Daratumumabe) e Kyprolis (Carfilzomibe). O regime incluiu 640 mg de Dara nos dias 1 e 2, e 58 mg/m<sup>2</sup> de Kyprolis nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 (com doses de 20 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 2 no primeiro ciclo). Após o segundo ciclo, foi providenciado um ecocardiograma (ECO).

Em fevereiro de 2022, paciente completou dois ciclos de KD. Fez ECO sem intercorrências e estava clinicamente estável. Em 29 de março de 2022, após completar dois ciclos de Dara e Kyprolis, seus exames mostraram hemoglobina de 13,8 g/dL, leucócitos de 4.070/mm<sup>3</sup> (2.658 segmentados), plaquetas de 183 mil/mm<sup>3</sup>, ureia de 37 mg/dL, creatinina de 0,86 mg/dL, TGO de 20 U/L, TGP de 41 U/L e IgA de 28 mg/dL. Foi planejado completar seis ciclos para atingir a máxima resposta.

Em 26 de abril de 2022, a paciente iniciou o quarto ciclo de Dara e Kyprolis. O ECO estava normal. Ao exame, apresentava ritmo cardíaco regular, 2T, bulhas normofonéticas e sem sopros.

Julho de 2022, a paciente evoluiu com uma massa paravertebral e dor torácica, sendo medicada com Decadron 4 mg VO a cada 6 horas. Foi agendada uma consulta com radioterapeuta

e programada a radioterapia (RT) para tratar uma lesão de 8 cm. Foi sugerida a tentativa da dieta de imitação de jejum (FMD).

A paciente passou por uma avaliação nutricional para rastreamento com diagnóstico de eutrofia pelo índice de massa corporal (IMC). Ela relatou queixas de refluxo e constipação leve. A proposta dietoterápica da FMD foi apresentada em julho de 2022; contudo, após 48 horas, a paciente desistiu espontaneamente do protocolo.

## APENDICES

### Apêndice 1. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PROJETO: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE CICLOS DE JEJUM DIETÉTICO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS DE MEDULA ÓSSEA.**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar.

O abaixo assinado, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, RG nº \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro.

#### NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é estudar a eficácia do controle nutricional em pacientes diagnosticados com a Neoplasia Mielodisplásica (SMD) e que sejam submetidos ao processo quimioterápico com AZACITIDINA e VENETOCLAX, gerando dados que auxiliem no tratamento e no acompanhamento desses pacientes.

#### PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

A amostra biológica utilizada na presente pesquisa corresponde ao sangue periférico do indivíduo.

O sangue periférico corresponde a um tecido líquido-gelatinoso presente dentro dos vasos sanguíneos, sendo conhecida popularmente por 'sangue'. No sangue periférico estão presentes as hemácias (glóbulos vermelhos), os leucócitos (glóbulos brancos) e as plaquetas.

A coleta de sangue periférico será realizada por biomédico experiente com agulha de punção periférica mediante acesso em membro superior, de fácil acesso e compressão.

Após o procedimento, serão coletados dados pessoais de sexo e idade, apresentação clínica e checagem dos exames laboratoriais indicados para esclarecimento diagnóstico, tais como: hemograma completo, citologia e histologia (análise microscópica das células) do sangue periférico, bem como outros exames que são feitos mesmo para os pacientes que não participam de nenhuma pesquisa.

O participante, uma vez confirmado o critério para a quimioterapia, será submetido ao tratamento com quimioterapia utilizando a droga azacitidina. Uma vez definido o número de ciclos para o tratamento quimioterápico do paciente, este deverá ser submetido ao encaminhamento para consulta nutricional e início da dieta FMD.

O tratamento deverá ter duas fases, sendo essas:

1. Fase 1: terá duração da primeira metade dos ciclos de quimioterapia. Os pacientes serão avaliados clínico e laboratorialmente e serão submetidos ao tratamento com quimioterapia + dieta FMD e suplementação nutricional.
2. Fase 2: terá duração da segunda metade dos ciclos de quimioterapia. Os pacientes ao finalizar 50% do ciclo de quimioterapia deverão ser reavaliados de forma clínica e laboratorial e será mantido a quimioterapia até conclusão de ciclos previstos sem a dieta FMD e suplementação nutricional.

A dieta fornecida ao paciente será explicada por nutricionista competente na área e será disponibilizada ao paciente sem envolver custos por parte do participante da pesquisa. A dieta FMD será proposta por 07 dias no total; sendo o dia 1 (D1) e o dia 7 (D7) ofertado aproximadamente 1100kcal/dia e os dias D2 a D6 ofertado 300 a 800kcal/dia. As calorias são distribuídas em 50% de fontes de carboidratos complexos oriundo de vegetais (vegetais como brócolis, tomates, cenoura, abóbora, cogumelos etc.) e 50% de fonte de gorduras saudáveis (oleaginosas, azeite de oliva etc.). O consumo de água é irrestrito, além de chás de ervas não estimulantes.

O participante desta pesquisa estará isento de qualquer responsabilidade financeira com o tratamento e com a dieta, sendo de responsabilidade dos pesquisadores o fomecimento dos insumos necessários para a continuidade da dieta estabelecida.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo quando desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador responsável ou a qualquer um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento nesta instituição.

Independentemente de seu desejo e consentimento, sua participação no estudo poderá ser interrompida, em função da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo, do não cumprimento das normas estabelecidas, de qualquer outro motivo que, a critério do pesquisador, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes e, por fim, da suspensão do estudo como um todo.

O Laboratório de Citogenômica do Câncer o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

## DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO À PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. Você não será identificado por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do Estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, ou autoridades do(s) órgão(s) regulamentar(es) envolvido(s) terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, como o propósito de verificar os procedimentos e dados do estudo, sem, no entanto, violar a condição de que tais informações são confidenciais.

## CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja algum imprevisto ou dúvidas, você deverá entrar em contato solicitar contato direto com o pesquisador responsável pelo estudo: Dr. Ronald Feitosa Pinheiro (85-81881972). Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará - UFC ou no local (Rua Coronel Nunes de Melo, 1000) ou pelo telefone 3366-8344, para apresentar recursos ou reclamações em relação ao estudo.

Somente assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todos os esclarecimentos e informações para decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

## ASSINATURAS

Autorizo o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores, nas condições estabelecidas descritas nos itens acima.

Não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após a assinatura, tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e sobre o referido estudo, recebendo explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmando estar livre e espontaneamente decidido a participar do estudo, ficando munido de uma via do documento assinado pelo pesquisador responsável.

\_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Data

**Assinatura do participante da pesquisa**

\_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Data

**Assinatura do Pesquisador Responsável**

\_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Data

**Assinatura do Responsável pela aplicação do TCLE**

Apêndice 2. Folha de submissão do projeto na plataforma Brasil



## **COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO**

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE CICLOS DE JEJUM DIETÉTICO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS DE MEDULA ÓSSEA.

**Pesquisador:** FABIANA DE JESUS AGUIAR BELINI RIBEIRO

Versão: 1

CAAE: 79021024.3.0000.5054

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

## DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 037344/2024

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

Informamos que o projeto AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE CICLOS DE JEJUM DIETÉTICO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS DE MEDULA ÓSSEA, que tem como pesquisador responsável FABIANA DE JESUS AGUIAR BELINI RIBEIRO, foi recebido para análise ética no CEP Universidade Federal do Ceará PROPESS - UFC em 15/04/2024 às 14:51.

**Enderéco:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-275  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8344 **E-mail:** comepe@ufc.br

### Apêndice 3. Ficha de coleta de dados dos pacientes



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

#### Ficha de coleta de dados dos pacientes

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ						
Data: ___ / ___ / ___ N° prontuario: ___	Data: ___ / ___ / ___					
Nome: ___	Data Nascimento: ___ / ___ / ___					
Idade: ___	Sexo: (1) masculino (2) feminino					
Diagnóstico principal: ___	Fone: ___					
Medicamentos prescrito pelo médico assistente: ___						
Toxicidade 1º ciclo Data QT:		Toxicidade 2º ciclo Data QT:		Toxicidade 3º ciclo Data QT:		
Anemia( )	Diarreia( )	Anemia( )	Diarreia( )	Anemia( )	Diarreia( )	
Neutrofilos( )	Constipacao( )	Neutrofilos( )	Constipacao( )	Neutrofilos( )	Constipacao( )	
Plaquetas( )	Dores abd( )	Plaquetas( )	Dores abd( )	Plaquetas( )	Dores abd( )	
Albumina( )	Vômito( )	Albumina( )	Vômito( )	Albumina( )	Vômito( )	
Nausea( )	Hematoma parede abdominal( )	Nausea( )	Hematoma parede abdominal( )	Nausea( )	Hematoma parede abdominal( )	
Constipação( )	Febre( )	Constipação( )	Febre( )	Constipação( )	Febre( )	
Diarreia( )		Diarreia( )		Diarreia( )		
Toxicidade ciclo 1 auto relatada:		Toxicidade ciclo 2 auto relatada:		Toxicidade ciclo 3 auto relatada:		
Esquema/dose QT:		Esquema/dose QT:		Esquema/dose QT:		
Medicamentos prescritos:		Medicamentos prescritos:		Medicamentos prescritos:		
AVALIAÇÃO ANTROPOMETRICA						
DADOS:	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3			
Peso (kg):						
Altura (m <sup>2</sup> ):						
IMC:						

## Apêndice 4. Diário Alimentar



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

### Diário Alimentar

Nome: \_\_\_\_\_ Data Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_ Sexo: (1) masculino (2) feminino  
 Diagnóstico principal: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_  
 Medicamentos prescritos pelo médico assistente: \_\_\_\_\_

Diário Alimentar 1º ciclo Data QT:	Diário Alimentar 2º ciclo Data QT:	Diário Alimentar 3º ciclo Data QT:
1º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	1º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	1º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )
2º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	2º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	2º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )
3º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	3º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	3º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )
4º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	4º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	4º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )
5º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	5º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	5º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )
6º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	6º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	6º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )
7º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	7º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )	7º dia: Se alimentou ( ) Não se alimentou ( ) Água ( ) Chá ( ) Saiu da dieta ( )