



LÍGIA MOREIRA DOS REIS

**DIETAS CETOGÊNICAS COMO ADJUVANTE AO
TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

**LAVRAS - MG
2023**

LÍGIA MOREIRA DOS REIS

DIETAS CETOGÊNICAS COMO ADJUVANTE AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Nutrição, para obtenção do título de Bacharel.

Prof. (a) Dr. (a) Andrezza Fernanda Santiago
Orientadora

LAVRAS - MG
2023

RESUMO

O câncer é um dos problemas da saúde pública mundial, isso se deve ao aumento da sua incidência e aos custos com tratamentos. Uma das possíveis terapias adjuvantes ao tratamento convencional, que vem sendo muito discutida, é a dieta cetogênica (DC), dieta rica em gordura e pobre em carboidrato. Uma vez que a célula cancerosa utiliza a glicose como principal substrato no seu metabolismo, a dieta restrita em carboidratos ganhou relevância na literatura científica como uma possível via para diminuir a nutrição do tumor e/ou atenuar os efeitos colaterais dos tratamentos oncológicos padrões. Essa revisão teve como objetivo sintetizar e analisar os desfechos sobre o papel da DC como adjuvante durante o tratamento oncológico. No presente estudo foi realizada uma revisão sistemática utilizando artigos publicados de 2013 a 2023 visando discutir a efetividade da DC como adjuvante aos tratamentos convencionais. Este estudo trata-se de uma revisão, elaborada nas bases eletrônicas de dados PubMed, CAPES e MedLine, utilizando associações de descritores específicos e operador booleano. A pesquisa resultou em 247 artigos, contudo, executando os critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se 11 estudos. Dentre os selecionados, foi possível observar e abordar os diferentes desfechos e resultados nos pacientes, como influência da qualidade de vida, composição corporal, estabilidade do perfil lipídico e redução dos fatores que acentuam os níveis de biomarcadores inflamatórios e de crescimento/progressão tumoral. Embora os estudos mostrem que a DC é tolerável e segura, não existem dados suficientes que comprovem a eficácia da DC como adjuvante ao tratamento oncológico.

Palavras-chave: Dieta Cetogênica. Câncer. Dieta com Restrição de Carboidrato.

ABSTRACT

Cancer is one of the world's public health problems, this is due to the increase in its incidence and treatment costs. One of the possible adjuvant therapies to conventional treatment, which has been much discussed, is the ketogenic diet (KD), a diet rich in fat and low in carbohydrates. Since the cancer cell uses glucose as the main substrate in its metabolism, a carbohydrate-restricted diet has gained relevance in the scientific literature as a possible way to reduce tumor nutrition and/or attenuate the side effects of standard oncological treatments. This review aimed to synthesize and analyze the outcomes on the role of KD as an adjuvant during cancer treatment. In the present study, a systematic review was carried out using articles published from 2013 to 2023 in order to discuss the effectiveness of KD as an adjuvant to conventional treatments. This study is a review, prepared in electronic databases PubMed, CAPES and MedLine, using associations of specific descriptors and Boolean operator. The search resulted in 247 articles, however, executing the inclusion and exclusion criteria, 11 studies were selected. Among those selected, it was possible to observe and address the different outcomes and results in patients, such as the influence of quality of life, body composition, lipid profile stability and reduction of factors that accentuate the levels of inflammatory biomarkers and tumor growth/progression. Although studies show that KD is tolerable and safe, there are not enough data to prove the effectiveness of KD as an adjunct to cancer treatment.

Keywords: Diet, Ketogenic. Cancer. Diet, Carbohydrate-Restricted.

LISTA DE SIGLAS

ACS	<i>American Cancer Society</i>
ADT	Terapia de Privação de Andrógenos
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
BCR	Recorrência Bioquímica
β HB	β -hidroxibutirato
BIA	Bioimpedância
CA15-3	Antígeno de Câncer 15-3
CAPES	Portal de Periódicos da CAPES
CAPS2	<i>Carbohydrate and Prostate Study 2</i>
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CM	Componente Mental
Cr	Creatinina
CT:HDL-c	Razão Colesterol Total/HDL - Colesterol
DC	Dieta Cetogênica
DC-IF	Dieta cetogênica e jejum intermitente
DCM	Dieta cetogênica modificada
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Dieta Padrão
DTP	Dieta Tradicional Padrão
DXA	Raios X de Dupla Energia
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade - Colesterol
hsCRP	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade - Colesterol
IGF-1	Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1
IGFBP-1	Proteína 1 de ligação ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IL-10	Fator Anti-inflamatório Interleucina - 10
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
KD	Ketogenic diet
LCD	Dieta com Baixo Teor de Carboidrato
LVI	Invasão Linfo Vascular
MedLine	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
CF	Componente Físico
PFS	Sobrevida Livre de Progressão
PFS6	Sobrevida Livre de Progressão aos 6 meses
PI	Permeabilidade Intestinal
PNI	Invasão Perineural Pós-operatório
PPP	População do Protocolo
PSA	Antígeno Específico da Próstata
PSADT	Tempo de Duplicação do Antígeno Específico da Próstata
QV	Qualidade de Vida
REC24	Recordatório 24 horas
SAM	S-adenosil-L-metionina
SG	Sobrevida Global
T3	Hormônios Triiodotironina
T4	Hormônios Tetraiodotironina
TCM	Triglicerídeos de Cadeia Média
TG	Triglicerídeos
TG:HDL-c	Relação Triglicerídeos/HDL - Colesterol
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TNM	Índice de Tumor, Nó e Metástase
TSH	Hormônio Tireostimulante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS	11
4 DISCUSSÃO.....	27
5 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

Uma das grandes ameaças à saúde pública é o aumento da incidência do câncer tanto nas estatísticas mundiais quanto nas regiões brasileiras (INCA,2022). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença é a segunda maior causa de morte no mundo e no Brasil, e é um importante limitador para o aumento da expectativa de vida (OMS, 2019). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) na publicação “Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil”, são esperados 704 mil casos novos de câncer no Brasil anualmente no triênio 2023-2025, principalmente para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência (INCA,2022).

O câncer tem sido definido como um conjunto de mais de 100 diferentes doenças malignas, as quais têm como característica em comum o crescimento desordenado e incontrolável de células que podem espalhar-se e adentrar tecidos e órgãos (INCA, 2022).

É importante ressaltar que não há apenas uma causa para o câncer, existem fatores endógenos e exógenos que podem ser associados e causar neoplasia. Entre 80% e 90% dos casos estão relacionados aos fatores externos, e os principais fatores de risco mais descritos são os maus hábitos alimentares, o excesso da utilização de medicamentos, inatividade física, exposição excessiva à radiação solar, tabagismo e alcoolismo (INCA, 2022).

Apesar dos tratamentos existentes atualmente e a expansão de novas opções terapêuticas, o custo dos medicamentos contra o câncer ainda são altos e sobrecarregam os orçamentos dos sistemas de saúde nacionais (LUENGO-FERNANDEZ et al., 2013). Dito isso, fica evidente a necessidade de abordagens complementares para ampliar a efetividade das terapias anticâncer clássicas.

Observando este cenário, nos últimos anos houve interesse significativo em estudos e pesquisas com a intenção de associar metabolismo, câncer e intervenções terapêuticas, a fim de aumentar as possibilidades de apoio às terapias padrões, melhorar a qualidade de vida do paciente e influenciar seus resultados positivamente (KLEMENT; SCHÄFER; SWEENEY, 2020).

Nas últimas décadas, a DC tem se destacado como uma promissora estratégia adjuvante ao tratamento convencional do câncer. A DC é caracterizada por alto teor de gordura, tem níveis adequados de proteínas e muito baixo teor de carboidratos (CERVENKA; HUSARI, 2020). Pesquisas recentes mostram que a DC desencadeia um estado metabólico semelhante ao jejum, limitando a disponibilidade de glicose e elevando os níveis de corpos cetônicos circulantes, principalmente o β -hidroxibutirato (β HB) e o acetoacetato, resultando,

assim, em uma diminuição do suprimento energético das células, bem como um aumento nos níveis de cortisol e a oxidação de ácidos graxos (ZHANG et al., 2018; PLOTTI et al., 2020).

Nas células cancerosas, grande parte da energia vem da glicose, mesmo que haja disponibilidade de oxigênio. Esse processo de glicólise aeróbica, também conhecido como efeito Warburg, é um fenômeno o qual células tumorais fermentam a glicose em ácido láctico, ao contrário das células normais que metabolizam a glicose pela via oxidativa (ZHANG et al., 2018). Baseando-se no fato de que a glicose é um componente essencial para a nutrição e progressão dos tumores, a DC pode ser um artifício terapêutico pautado na redução dos níveis de glicose e no aumento dos níveis de corpos cetônicos, que não são viáveis para células cancerosas utilizarem para a produção de adenosina trifosfato (ATP). Seguindo esse pensamento, acredita-se que a DC não “alimentaria” as células tumorais e, portanto, pode ser considerado um importante mecanismo contra a progressão do câncer (SCHECK et al., 2015).

Além da DC clássica, outros tipos de DC podem ser utilizadas como via alternativa, como as dietas cetogênicas com triglicerídeos de cadeia média (TCM), a dieta Atkins modificada e a dieta de baixo índice glicêmico. Esses diferentes tipos foram elaborados a fim de ampliar a adesão à dieta, além de melhorar vários outros aspectos que influenciam na aceitação da intervenção com teor reduzido de carboidrato, como a palatabilidade e os efeitos colaterais (SAMPAIO, 2018).

Diante do exposto, o objetivo desta revisão foi resumir e discutir as evidências científicas e seus desfechos, tal como a qualidade de vida dos pacientes, composição corporal, perfil lipídico e níveis de biomarcadores inflamatórios e de crescimento/progressão tumoral, sobre o papel da DC como adjuvante durante o tratamento oncológico.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa que, para seu desenvolvimento, foram analisadas obras as quais faziam jus ao objetivo do trabalho. Os bancos de dados e bases utilizados para a realização da revisão foram a biblioteca eletrônica Pubmed, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) e o Portal de Periódicos da CAPES. Os descritores (Descritores em Ciências da Saúde - DeCS) empregados foram “Diet, Ketogenic”, “Diet, Carbohydrate-Restricted” e “Cancer”, todos nos títulos dos estudos, e “AND” como operador booleano. Essa revisão foi realizada usando bases de dados e materiais os quais traziam fundamentos que relacionam os termos de pesquisa.

Foram filtrados artigos com data de publicação dos últimos 10 anos (2013-2023) em inglês. Os critérios de inclusão englobaram estudos que acompanharam indivíduos adultos com diagnóstico de câncer e que faziam uso da DC como tratamento adjuvante aos tratamentos oncológicos convencionais. Ao final da busca, foram encontrados 247 artigos (Pubmed: n=48; MedLine: n=35; CAPES: n=164), os quais passaram por uma seleção, inicialmente pela leitura dos títulos, selecionando apenas estudos ensaios clínicos e excluídos duplicatas. Após a primeira filtragem, foi realizada uma segunda seleção por meio da leitura dos resumos e, por último, uma terceira seleção a partir da leitura do artigo na íntegra, sendo excluídos estudos não realizados em humanos, estudos realizados em crianças e relatos de casos, protocolos e revisões de literatura. Ao final da pesquisa, almejando uma melhor fundamentação teórica, foram selecionadas 11 obras para a realização do trabalho.

Os parâmetros e critérios de inclusão estão evidenciados no abaixo (QUADRO 1).

Quadro 1 - Parâmetros e Critérios de inclusão.

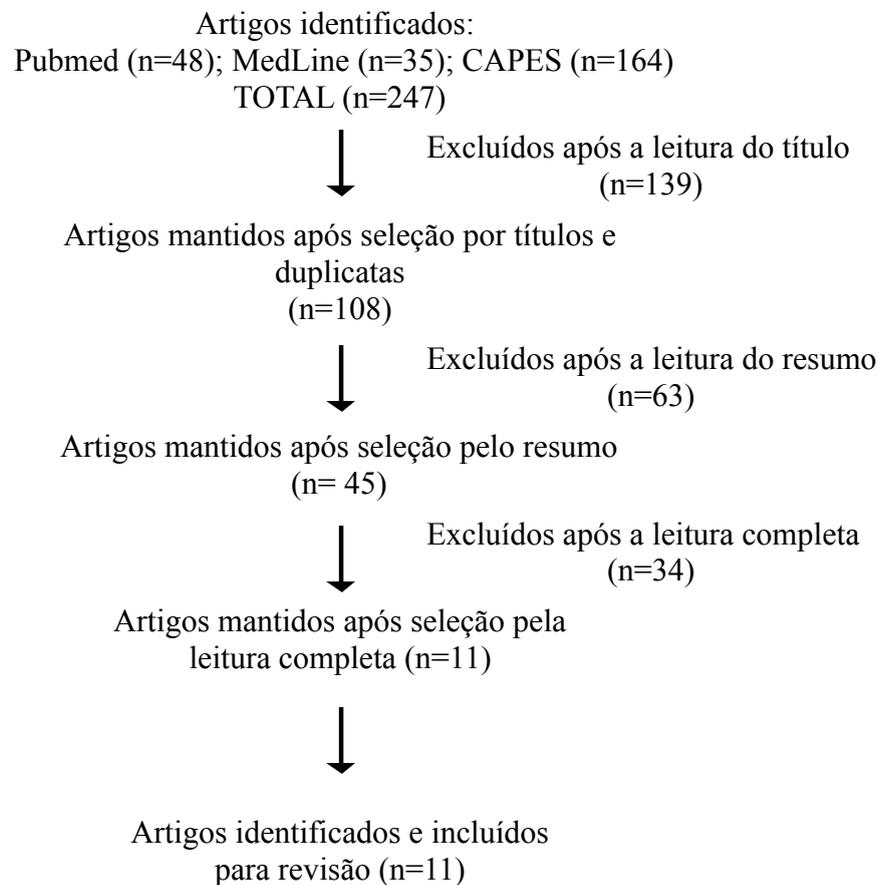
Parâmetros	Critérios de inclusão
Paciente	Pacientes com idades \geq 18 anos, com diagnóstico de câncer
Intervenção	Pacientes em tratamento oncológico e com DC complementar; Sem restrições quanto ao tipo de DC
Comparação	Paciente em tratamento oncológico submetidos a dieta padrão/controle X DC
Desfecho	Qualquer desfecho, seja ele positivo ou negativo
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado

Fonte: Do autor (2023)

3 RESULTADOS

Seguindo a estratégia determinada, a busca pelos estudos resultou em uma totalidade de 247 artigos. A pesquisa foi realizada entre novembro de 2022 e janeiro de 2023. A partir dos critérios utilizados para o início da revisão, foram analisados artigos publicados entre os anos de 2013 e 2023. O processo de busca é evidenciado no fluxograma a seguir (FIGURA 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos



Fonte: Do autor (2023).

No quadro abaixo são detalhados as principais intervenções e os principais desfechos dos estudos incluídos na revisão (QUADRO 2).

Quadro 2 - Intervenções e desfechos.

Autor	Intervenção Dietética	Desfechos - Grupos DC em tratamento oncológico	Assunto estudado
Cohen et al., 2018a	<p>ACS: ingestão de antioxidantes, fibras e baixo teor de gordura e açúcares de adição.</p> <p>DC: ≤ 20 g/d de carboidrato; ≤ 100 g/d de proteína; e ≥ 125 g/d de gordura.</p> <p>Sem restrição de energia para as duas dietas.</p>	<p>\uparrow: grau de cetose;</p> <p>\leftrightarrow: massa magra;</p> <p>\downarrow: massa gorda corporal total, andróide e visceral; insulina no sangue e peptídeo C; IGF-1.</p>	DC e redução de obesidade central e insulina sérica em mulheres com câncer de ovário ou endométrio.
Cohen et al., 2018b	<p>ACS: aumentar o consumo de frutas ricas em fibras, vegetais, grãos integrais e carnes magras e, principalmente, diminuir as quantidades de gorduras saturadas.</p> <p>DC: ≤ 20 g/d de carboidrato; ≤ 100 g/d de proteína; e ≥ 125 g/d de gordura.</p>	<p>\uparrow: estado físico; desejo por alimentos salgados; corpos cetônicos;</p> <p>\leftrightarrow: fome, satisfação, consumo de alimentos ou apetite; qualidade de vida; bem-estar mental;</p> <p>\downarrow: desejo por alimentos ricos em amido, doces e gordura de <i>fast food</i>; Insulina.</p>	Comparação do DC e da ACS sobre os efeitos no estado físico e mental, fome, saciedade e desejo por comida em mulheres com câncer de ovário e endométrio.
Cohen et al., 2019	<p>ACS: alimentos ricos em antioxidantes e fibras, limitando os açúcares adicionados e gorduras.</p> <p>DC: 70% de energia de gordura, até</p>	<p>\uparrow: βHB, adesão à dieta; constipação, fadiga e câibras, fome;</p> <p>\leftrightarrow: perfil lipídico sérico;</p>	DC e efeitos nos lipídios no sangue em mulheres com câncer de ovário ou endométrio.

Autor	Intervenção Dietética	Desfechos - Grupos DC em tratamento oncológico	Assunto estudado
	25% de proteína e 5% de carboidrato (20 g/d).		
Khodabakhshi et al., 2019	<p>Controle: placebo; dieta regular com 55% de carboidrato, 15% de proteína e 30% de gordura.</p> <p>DC à base de TCM: 6% de calorias de carboidratos, 19% de proteínas, 20% de TCM e 55% de gordura.</p>	<p>↑: segurança; tolerabilidade; nível de cetona no sangue; sobrevida global; fraqueza, fome e falta de energia;</p> <p>↔: marcadores renais, hepáticos e o perfil lipídico;</p> <p>↓: glicose em jejum; peso corporal, IMC e % de gordura corporal.</p>	Segurança e tolerabilidade, e efeitos na composição corporal, parâmetros sanguíneos e taxa de sobrevivência de uma DC em pacientes com câncer de mama localmente avançado (neoadjuvante) e metastático.
Khodabakhshi et al., 2020a	<p>Controle: 55% de carboidrato, 15% de proteína e 30% de gordura.</p> <p>DC: 6% de calorias de carboidratos, 19% de proteína, 20% de óleo de TCM e 55% de gordura.</p>	<p>↑: adesão; corpos cetônicos;</p> <p>↔: qualidade de vida e atividade física; biomarcadores;</p> <p>↓: lactato e ALP; ingestão de carboidratos, gordura e calorias; fome; glicose.</p>	Efeitos benéficos na qualidade de vida, atividade física ou biomarcadores da DC em pacientes com câncer de mama localmente avançado (neoadjuvante) e metastático.
Khodabakhshi et al., 2020b	<p>Controle: 55% de carboidrato, 15% de proteína e 30% de gordura.</p> <p>DC: 6% de calorias de carboidratos, 19% de proteína, 20% de óleo de TCM e 55% de gordura.</p>	<p>↑: IL-10;</p> <p>↔: taxa de resposta;</p> <p>↓: biomarcadores inflamatórios e fatores de crescimento; o tamanho e estágio do tumor.</p>	DC na taxa de resposta, marcadores tumorais, marcadores inflamatórios/anti-inflamatórios e fatores de crescimento em pacientes com câncer de mama localmente avançado e metastático.

Autor	Intervenção Dietética	Desfechos - Grupos DC em tratamento oncológico	Assunto estudado
Augustus et al., 2020	<p>Dieta tradicional padrão: dieta habitual do paciente.</p> <p>DCM: 10% de carboidrato, 15% de proteínas e 75% de gordura, fornecendo 2.000 kcal.</p>	<p>↑: estado nutricional, funcional, qualidade de vida e o estado mental; fadiga, tontura, cefaléia, fome, constipação e vômitos.</p> <p>↓: energia;</p> <p>Esclareceu a relação entre idade, sexo e avanço da doença e a cetoadaptação.</p>	<p>Período de adaptação, efeitos na qualidade de vida funcional, nutricional, psicossocial e grau da DC em indivíduos com diferentes tipos de câncer nos estágios II e III.</p>
Freedland et al., 2020	<p>Controle: padrões habituais de dieta e exercícios.</p> <p>LCD: carboidratos a ≤ 20 gramas/dia.</p>	<p>↑: HDL;</p> <p>↔: colesterol total e glicose;</p> <p>↓: ingestão de carboidratos; peso; IMC; circunferência de cintura; triglicerídeos, HbA1c.</p>	<p>Intervenção de LCD em pacientes com câncer de próstata.</p>
Voss et al., 2020	<p>Dieta padrão: 30 kcal/kg/d (60-80 g de gordura, 5 g/kg de carboidratos, 0,8 g/kg de proteína).</p> <p>DC-IF: 9 dias</p> <ul style="list-style-type: none"> - Restrição calórica: 21 a 23 kcal/kg de peso corporal; 50 g/d de carboidratos; - Jejum: ingestão limitada de líquidos nos dias 4 a 6. 	<p>↑: corpos cetônicos; crises epiléticas, cefaleia e náuseas;</p> <p>↔: sobrevida global e sobrevida livre de progressão, insulina, IGF-1, colesterol, HDL e LDL;</p> <p>↓: níveis de glicose.</p>	<p>Eficácia da DC com restrição calórica e jejum e irradiação no glioma maligno.</p>
Chi et al., 2021	<p>Controle: dieta padrão.</p>	<p>↑: acilcarnitinas, cetogênese;</p>	<p>Influência da DC na resposta metabólica à ADT em pacientes</p>

Autor	Intervenção Dietética	Desfechos - Grupos DC em tratamento oncológico	Assunto estudado
	LCD: ingestão de carboidratos a ≤ 20 gramas/dia e caminhar por ≥ 30 minutos/dia durante 5 dias/semana.	↓: efeitos da ADT; níveis de ácido láctico; alanina; a correlação inversa entre glicose sérica e o sulfato de androsterona.	com câncer de próstata, diminuindo o hormônio masculino a fim de reduzir o crescimento do tumor.
Lin et al., 2022	Controle: sem dieta específica. LCD: restrição da ingestão de carboidratos a ≤ 20 g/dia.	↑: perda de peso; impermeabilidade intestinal; ↔: alteração na PCR; ↓: zonulina.	A melhora do marcador de permeabilidade intestinal em pacientes com câncer de próstata em relação à perda de peso por meio da DC.

Legenda: Os símbolos incluídos no quadro 3 podem ser explicados como: ↔ manteve; ↓ diminuiu; ↑ aumentou.

ACS: *American Cancer Society*; ADT: Terapia de Privação de Andrógenos; ALP: Fosfatase Alcalina; β HB: β -hidroxibutirato; DC: Dieta Cetogênica; DC-IF: Dieta cetogênica e jejum intermitente; DCM: Dieta Cetogênica Modificada; HbA1c: Hemoglobina Glicada; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade - Colesterol; IGF-1: Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1; IL-10: Fator Anti-inflamatório Interleucina - 10; IMC: Índice de Massa Corporal; LCD: Dieta com Baixo Teor de Carboidrato; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade - Colesterol; PCR: Proteína C Reativa; TCM: Triglicerídeos de Cadeia Média.

Fonte: Do autor (2023).

Cohen et al., 2018a. O objetivo foi analisar os resultados de 3 meses de tratamentos com DC ou com baixo teor de gordura da ACS na composição corporal e nos exames bioquímicos (glicose, β HB, peptídeo C, proteína 1 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1), IGF-1 e insulina) em mulheres com câncer de ovário ou endométrio, testando a hipótese de que a composição corporal melhoraria e a insulina sérica e o IGF-1 diminuiriam. Mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) foram elegíveis para participar. Os critérios de seleção foram IMC $\geq 18,5$ kg/m², idade ≥ 19 anos, sem condições médicas pré-existentes que afetam o peso corporal (exceto associado ao câncer e ao tratamento), sem tentativa ativa de perda/ganho de peso ou modificação da dieta e sem histórico médico que impossibilite a inscrição. O estudo é um ensaio clínico randomizado de braço paralelo, realizado durante 12 semanas e teve 182 participantes inscritos. No entanto, desses, 73 mulheres foram selecionadas aleatoriamente, apenas 57 seguiram a dieta designada e 45 completaram o estudo (DC: n= 25; ACS: n= 20). A adesão foi avaliada pelos registros das dietas, cetonas urinárias e cetonas séricas. Durante as primeiras 3 semanas do uso da dieta, 80% dos participantes DC atingiram a concentração urinária de cetona de aproximadamente 0,5 mmol/L (nível de cetose esperado para todos desse grupo). Trinta e seis participantes (80%) aderiram às dietas atribuídas. As análises bioquímicas e a composição corporal, avaliada por raios X de dupla energia (DXA), foram obtidas no início do estudo e em 12 semanas. Os resultados encontrados mostraram que, ao final, os participantes do DC tinham menos gordura corporal, gordura na região abdominal e gordura visceral ($p < 0,05$), em comparação tanto com de dentro do grupo, quanto os participantes da ACS, os quais também tiveram massa gorda reduzida, porém sem alteração significativa. Entretanto, a massa magra não variou significativamente entre os participantes das duas dietas. Além disso, em 12 semanas, no grupo que recebeu DC verificou-se que as concentrações séricas de insulina em jejum ($p < 0,01$) e peptídeo C ($p < 0,01$) foram menores em comparação com as dos pacientes da ACS, independente da perda de peso. Também foi possível verificar que as concentrações sanguíneas de β HB foram maiores no grupo DC ($p < 0,001$). Por fim, em análises de correlações, foi possível verificar uma associação, entre a alteração na gordura na região abdominal e a alteração na concentração sérica de insulina em jejum, positiva ($p < 0,05$). Outra associação positiva foi ao relacionar a variação na gordura visceral e a variação na concentração sérica de insulina em jejum ($p < 0,05$). No entanto, houve significativa associação inversa entre β HB e IGF-1 ($p < 0,0001$). O DC resultou em uma diminuição dos fatores de crescimento relacionados ao câncer.

Cohen et al., 2018b. Neste estudo, o objetivo foi investigar e fazer uma comparação entre os efeitos do DC e da dieta da ACS com reduzido nível de gordura no estado de saúde física e mental, fome, saciedade e desejo por comida. Os autores tinham a hipótese que o DC melhoraria a função mental e física, melhoraria os níveis de energia das participantes, reduziria a fome e o desejo por alimentos doces e com alto teor de amido. Foram elegíveis mulheres com IMC $\geq 18,5$ kg/m², idade ≥ 19 anos, sem condições médicas que possam afetar o peso corporal (exceto associado ao câncer e ao tratamento), sem tentativa ativa de perda/ganho de peso ou alteração da dieta. Mulheres com DM2 foram possibilitadas de participar com supervisão médica. No estudo controlado e de braço paralelo, 182 candidatas foram selecionadas, 73 foram randomizadas e, apenas, 45 concluíram (ACS: n=20; DC: n=25). Das 45 mulheres, 11 (24%) receberam quimioterapia concomitante durante as intervenções dietéticas. Os participantes foram avaliados no início e depois em 3 meses da intervenção dietética distribuída. Esses testes analisaram vários biomarcadores, incluindo β HB, composição corporal por DXA e uma série de questionários. Durante as 12 semanas, dentro dos dois grupos em relação ao componente físico (CF), houve aumento significativo no grupo DC ($p = 0,02$), mas não ACS ($p = 0,67$). Já sobre o componente mental (CM), não houve diferença significativa entre ou dentro dos grupos. Os autores revelam que durante as 12 semanas, o nível de energia não mostrou diferença relevante na questão do SF-12, questionário que mede o estado de saúde física e mental, entre os dois grupos. Entretanto, o subgrupo da DC que não recebeu quimioterapia concomitante revelou uma significativa melhora no nível de energia desde o início do estudo ($p = 0,02$), o que não aconteceu com o subgrupo da dieta ACS que não receberam o tratamento ($p = 0,11$). O questionário de apetite evidenciou diferença entre os grupos no desejo de ingerir alimento salgado durante as 12 semanas ao mostrar que o grupo DC ansiava mais do que o ACS. Houve uma significativa diferença entre os dois grupos na concentração de β HB em 12 semanas, mas sem associação significativa com o apetite, saciedade ou desejo de comer. Foi evidenciado também que após os 3 meses, o desejo por alimentos ricos em amido e gorduras de *fast food* foram diferentes entre os dois grupos de intervenção, com o grupo da DC reportando menos desejos. A perda de peso e a perda de gordura corporal não foram associadas aos desejos.

Cohen et al., 2019. O objetivo deste estudo, um ensaio clínico randomizado com desenho de braços paralelos, foi examinar a segurança e a adesão da DC em mulheres com câncer de ovário ou endométrio, considerando a hipótese de que DC não altere adversamente o perfil lipídico sérico e as participantes aderem ao DC. Conforme os critérios de elegibilidade, foram

selecionadas apenas pacientes com idade ≥ 19 anos, com IMC $\geq 18,5$ kg/m², sem condição médica que interferisse no peso corporal, além do câncer e o tratamento, e não estar tentando alterar a dieta. De 182 mulheres, 45 completaram o estudo. Foram obtidas, no início do estudo e em 3 meses, o peso corporal e as concentrações séricas em jejum de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos (TG). A adesão foi avaliada pelos registros das dietas e níveis cetônicos. Em 3 meses, não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos no colesterol total, triglicerídeos, HDL-C, LDL-C, Razão Colesterol Total/HDL - Colesterol (CT:HDL-C), ou Relação Triglicerídeos/HDL - Colesterol (TG:HDL-C), depois dos ajustes para valores basais e perda de peso. Houve diminuição significativa dos triglicerídeos em jejum e na relação TG:HDL no grupo ACS durante todo o estudo ($p < 0,05$, para ambos). Não houve diferença significativa dentro do grupo para DC. Já em relação aos níveis séricos de cetona, β HB foi maior no DC nos 3 meses ($p < 0,001$), mas sem exceder o limite seguro. Aconteceram apenas eventos adversos menores no grupo DC, como fome, constipação, fadiga, câibras musculares e extremidades frias. No ACS, apenas fome e fadiga. Foram obtidos dados da ingestão dietética apenas de 38 participantes (ACS: n= 15; DC: n= 23). O grupo DC consumiu menos calorias ($p < 0,01$), sem associação com a perda de peso. Os participantes do DC consumiram menos carboidratos, enquanto o ACS menos proteína e gordura saturada. Nos dois grupos combinados foi observado uma associação inversa entre a quantidade consumida de carboidratos e a concentração de β HB ao final das 12 semanas ($p > 0,01$). A ingestão de gordura saturada não foi relacionada ao colesterol total ou LDL-c. A adesão da DC foi bem avaliada em relação aos triglicerídeos séricos, cetonas urinárias, cetonas séricas e registros de dieta.

Khodabakhshi et al., 2019. Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade e os efeitos da DC na composição corporal, parâmetros sanguíneos e taxa de sobrevivência em pacientes com câncer de mama avançado e metastático. O estudo é um ensaio aberto controlado randomizado com participantes com câncer de mama neoadjuvante e metastático. Apenas mulheres sem doenças cardíacas, renais ou neurológicas, sem desnutrição, sem diabetes, não grávidas e com índice de Karnofsky maior a 70, eram elegíveis. Pacientes com idade entre 18 e 70 anos, foram divididos em 40 participantes para o grupo de intervenção (DC) e 37 para o controle, totalizando 77 pacientes, no entanto, apenas 30 de cada grupo foram incluídos no estudo. A DC foi administrada aos pacientes designados para a dieta. Uma análise de bioimpedância (BIA) foi realizada antes de começar a quimioterapia para avaliar o peso corporal, o IMC e a massa gorda. De 3 em 3 semanas

durante 3 meses os participantes passaram por avaliações. Foram verificados, em jejum, os níveis sanguíneos de corpos cetônicos e glicose. Foi definido que a cetose estável seria quando as concentrações dos corpos cetônicos no sangue fossem maiores que 0,3 mmol/l. Além disso, os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), nitrogênio uréico e Creatinina (Cr) também foram medidos. No início, no meio e ao final do estudo foram analisados triglicérides de jejum, HDL, LDL e colesterol. Não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros citados entre os dois grupos quando inscritos. Na comparação realizada entre a terceira e última visita dos participantes, a glicose reduziu significativamente no grupo DC ($p = 0,001$), enquanto não mudou no grupo controle ($p = 0,99$). Em relação aos níveis de cetona séricos, foi observado pelos autores um aumento significativo no grupo de intervenção ($p < 0,001$), mas inalterados no grupo controle ($p = 0,99$). Uma diminuição no peso corporal foi identificado no grupo da DC ($p < 0,001$), e sem alterações no grupo controle ($p = 0,28$). O IMC e a % de gordura corporal também foram alguns pontos que sofreram redução no grupo do DC. Foi observada estabilidade do nível de TG no grupo de intervenção, porém houve um aumento significativo no grupo controle ($p = 0,04$). Além disso, foi possível verificar também uma diferença significativa para AST entre os dois grupos ($p = 0,04$) e uma redução no nível de Cr no grupo da DC ($p = 0,01$). Nos dois grupos houve uma diminuição do nível de nitrogênio uréico, no entanto, foi maior no grupo controle ($p = 0,04$). Na última visita, o TG no grupo controle foi maior do que no grupo DC, porém, em relação ao colesterol, no grupo da DC foi significativamente maior em comparação com o outro grupo ($p = 0,007$). Não foram observadas alterações significativas no HDL e no LDL. Em relação à sobrevida global, a taxa no grupo DC foi maior em pacientes neoadjuvantes ($p = 0,04$).

Khodabakhshi et al., 2020a. Já o objetivo deste estudo foi avaliar se uma DC teve efeitos benéficos na qualidade de vida, ingestão alimentar, atividade física e biomarcadores específicos em mulheres com câncer de mama, e avaliar as diretrizes de DC nesses pacientes. Este estudo foi um ensaio clínico randomizado controlado que avaliou pacientes com câncer de mama com doença localmente avançada ou metastática que estavam recebendo quimioterapia por pelo menos 12 semanas. Foram selecionados participantes de 18 a 70 anos, sem comorbidades cardíacas, renais ou neurológicas significativas; sem sintomas de desnutrição, diabetes ou gravidez e índice de Karnofsky maior que 70. Os participantes foram distribuídos em dois grupos: intervenção ($n= 40$) ou controle ($n=40$). O óleo TCM foi administrado a cada duas semanas, com a dosagem inicial baixa e aumentada diariamente em

um período de 6 dias, até a dosagem máxima tolerável pelos participantes. Os pacientes do grupo controle seguiram uma dieta padrão. Os níveis de β HB foram avaliados a cada 3 semanas e a ingestão alimentar no início e no final da intervenção. A avaliação de qualidade de vida foi analisada por meio de questionários preenchidos três vezes durante a intervenção. Um recordatório alimentar de 24 horas (REC24) foi usado para avaliar a ingestão alimentar durante três dias, no início e no final do estudo. A atividade física foi avaliada no início, no meio e no final da intervenção. Para avaliar os biomarcadores, foram realizados exames de sangue em jejum no início, em seis semanas e em 12 semanas para Na^+ , K^+ , Ca^{++} , P^+ , lactato, Mg^{++} , Lactato desidrogenase (LDH), albumina, amônia e ALP. Os hormônios tetraiodotironina (T4), triiodotironina (T3) e hormônio tireoestimulante (TSH) foram medidos no início e após 12 semanas. Por fim, apenas 60 participantes (grupo de intervenção: $n=30$; grupo de controle: $n=30$) completaram e foram analisados. O grupo DC apresentou melhor qualidade de vida global em comparação com o grupo controle na semana 6 ($p = 0,02$). Nesse mesmo período, a diarreia aumentou consideravelmente no grupo controle ($p = 0,02$). Até as 12 semanas, dentro do grupo DC houve uma redução na fome relatada ($p = 0,02$). O desempenho físico diminuiu em ambos os grupos, porém foi significativo apenas no grupo DC ($p = 0,04$). A ingestão média de calorias e carboidratos diminuiu significativamente no grupo DC em relação ao grupo controle, porém a de gordura aumentou significativamente no grupo DC ($p < 0,001$). Ao combinar os dados, foi possível verificar uma associação inversa entre a ingestão de carboidratos e o β HB sérico em 12 semanas ($p < 0,001$). Em 12 semanas, mais da metade dos participantes do grupo DC apresentaram cetonas séricas $> 0,5$ mmol/L. Em 6 semanas, a atividade física foi melhor no grupo DC, mas após 12 semanas, não foi observado diferença significativa, tanto dentro quanto entre os grupos. Alterações na análise entre ou dentro dos grupos não foram significativamente encontradas nos hormônios tireoidianos, eletrólitos, albumina, amônia e lactato desidrogenase. Lactato e ALP diminuíram significativamente após 12 semanas no grupo DC em comparação com o grupo controle (ambos, $p = 0,02$).

Khodabakhshi et al., 2020b. O objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos de 12 semanas de tratamento com DC na taxa de resposta, marcadores tumorais, marcadores inflamatórios/anti-inflamatórios e fatores de crescimento em mulheres com câncer de mama localmente avançado e metastático. Participantes de 18 a 70 anos, sem comorbidades cardíacas, renais ou neurológicas significativas; sem sintomas de desnutrição, diabetes ou gravidez e índice de Karnofsky maior que 70, foram considerados elegíveis. Ao total foram 80 pacientes (DC:

n=40; Controle: n=40) selecionados, porém, 30 de cada grupo completaram o estudo. Na admissão, no meio do estudo e no final foram coletados sangue em jejum para insulina sérica, IGF-1, Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), IL-10, antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno de câncer 15-3 (CA15-3). A taxa de resposta foi avaliada pelas alterações no tamanho do câncer. Ao longo do estudo, no grupo DC, TNF- α reduziu ($p < 0,001$) e os níveis plasmáticos de IL-10 aumentaram ($p < 0,001$), porém mantiveram sem alteração significativa no grupo controle. Em relação aos níveis de insulina, houve uma diferença significativa entre os grupos ($p < 0,002$), após reajustes. Entretanto, sem diferença para IGF-1 ($p = 0,77$). Já dentro do grupo de intervenção, comparado com a linha de base, os níveis de insulina e IGF-1 reduziram significativamente ($p < 0,05$, para ambos). O coeficiente de regressão na insulina, TNF- α e IL-10 foi significativo ($p = 0,01$, $p = 0,004$ e $p = 0,01$, respectivamente). Sem alterações nos marcadores tumorais dentro ou entre os grupos. Ao final do estudo, o tamanho do tumor foi reduzido nos dois grupos. Não foram demonstradas diferenças significativas nos dois grupos em relação à invasão perineural pós-operatório (PNI) e na invasão linfo vascular (LVI), no entanto, o índice de tumor, nó e metástase (TNM) no grupo DC reduziu em comparação com o grupo controle ($p < 0,01$).

Augusto et al., 2020. O objetivo deste estudo, controlado e randomizado, foi analisar o uso da DC, o período de adaptação e entender os efeitos da DC na qualidade de vida dos pacientes oncológicos nos estágios II e III. A seleção incluiu participantes com câncer a mais de 1 ano, que recebia quimioterapia ou radioterapia, ter mais de 18 anos de idade, não ser vegetariano e consumir uma dieta baseada em carboidratos. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: DCM e dieta tradicional padrão (DTP). A pesquisa foi realizada em um período de 16 semanas. Foram coletados os dados antes da intervenção, na segunda, sexta, décima segunda e décima sexta semana da intervenção. Quarenta pacientes foram identificados para o estudo e vinte para cada dieta. Apenas 16 participantes do grupo DCM completaram o teste, enquanto 20 completaram no DTP. Os tipos de câncer representados foram: mama, próstata, cólon/retal, cervical e pulmão. A pesquisa consistia em 4 partes: I) registros das medidas antropométricas, dados bioquímicos e avaliação clínica/física; II) ingestão alimentar atual; III) qualidade de vida (QV); IV) o estado de saúde mental. Sangue e urina foram coletados em jejum, onde foram testados os parâmetros de glicose, cetona e colesterol. Indivíduos que não seguiram o regime alimentar foram excluídos. Diários alimentares foram obtidos nas semanas 6 e 12 para avaliar a adesão. Durante os estudos, houve elevação significativa das cetonas urinárias do grupo DCM e no DTP aumentou nas primárias 2 semanas e depois estabilizou até o final. O

aumento nas cetonas urinárias foi associado à redução nos escores de QV entre os pacientes. Os pacientes cetoadaptados do DCM tiveram uma melhoria em sua QV autorregulada e na saúde mental em comparação com aqueles que não se adaptaram ao ceto. Além disso, houve uma leve redução no IMC entre os pacientes do grupo DCM. Em comparação com o grupo DTP, os escores de QV foram reduzidos significativamente dentro do grupo DCM. O DCM mostrou benéfico na saúde mental dos participantes. Não foi possível relacionar os efeitos colaterais às atribuições da intervenção. Os autores levantaram a hipótese de que a cetoadaptação pode ser afetada pelo estado da doença, idade e sexo dos sujeitos. Homens e indivíduos mais jovens se adaptaram mais rápido ao tratamento com DC, assim como os pacientes com estágios menos avançados.

Freedland et al., 2020. Os autores deste estudo tiveram como objetivo testar o efeito do LCD em comparação com uma dieta controle em relação a cuidados habituais no progresso do câncer de próstata. Foi realizado em 6 meses em homens com recorrência bioquímica (BCR) após terapia definitiva para esse tipo de câncer. O crescimento da doença foi analisado de acordo com o tempo de duplicação do antígeno específico da próstata (PSADT). Este estudo foi um ensaio clínico randomizado de fase II multicêntrico, o qual coletou dados no início do estudo, 3 meses e 6 meses depois da randomização. Os pacientes selecionados e randomizados para o braço LCD receberam uma lista de alimentos com baixo teor de carboidratos para escolher e uma lista de alimentos moderados/ricos em carboidratos a serem evitados. Esses mesmos pacientes foram orientados a medir os níveis de cetona urinária semanalmente utilizando as tiras de cetona disponibilizadas. Já os pacientes do controle foram solicitados a manter os padrões habituais de dieta e exercícios. Para a seleção foram aplicados os seguintes critérios: tratamento prévio para o câncer de próstata, antígeno específico da próstata (PSA) nos últimos 2 meses de acordo com os parâmetros para cada tipo de tratamento, PSADT de entre 3 e 36 meses, $IMC \geq 24 \text{ kg/m}^2$, consentimento de ser randomizado para qualquer dos dois grupos e acesso ao telefone. A cada encontro para avaliação, foram coletados o peso, altura e sangue em jejum, além dos eventos adversos. Com a coleta do sangue em jejum, foram analisados insulina, glicose, HbA1c, PSA, lipídios e proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP) do marcador de inflamação. O primeiro desfecho analisado foi a diferença no PSADT entre a dieta com baixo teor de carboidrato e o braço controle durante 6 meses. Setenta e oito participantes se inscreveram, porém 21 foram desclassificados, pois não atendiam aos critérios de seleção do estudo. Cinquenta e sete pacientes foram randomizados (LCD: n= 30; Controle: n=27). O estudo foi interrompido

após 45 participantes concluírem o encontro final do estudo (LCD: n= 26; Controle: n=19). A diferença de participantes não afetou significativamente os resultados encontrados. Na linha de base, colesterol total, triglicerídeos e LDL-c apresentaram níveis mais elevados no braço do LCD e níveis mais baixos de HDL-c e glicose, em relação ao grupo controle. A idade mediana dos homens era 72 anos. Em relação ao PSADT antes do estudo, não houve diferença significativa entre os grupos, mesmo assim, foi observado que no grupo LCD mais pacientes tiveram PSADT diminuído. Tanto sem alterações de hemoconcentração, quanto com ajustes, o PSADT não foi significativamente desigual entre os braços, porém no LCD houve mais pacientes cujo PSADT reduziu. Os homens que receberam a intervenção LCD reduziram significativamente sua ingestão total de calorias e carboidratos durante o estudo todo, em comparação ao controle, enquanto no controle aumentaram ligeiramente. Além disso, nesse mesmo período, os pacientes do braço LCD reduziram significativamente o peso ($p < 0,001$), o IMC ($p < 0,001$) e a circunferência da cintura ($p < 0,001$), em comparação ao controle. Isso pode ser associado a uma melhoria nos parâmetros da síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular (HbA1c, triglicerídeos e HDL). No que se refere à linha de base, houve maior redução dos triglicerídeos ($p = 0,005$) e HbA1c ($p = 0,007$) e um aumento do HDL ($p = 0,010$) no LCD em comparação com o controle. Sem alterações desiguais no colesterol total ($p = 0,290$), no LDL ($p = 0,155$), glicemia de jejum ($p = 0,527$) e hsCRP ($p = 0,402$) entre ambos os grupos. Todos os efeitos adversos foram leves no grupo LCD, como constipação e fadiga, exceto náuseas moderadas no início e 3 meses do estudo nos dois grupos.

Voss et al., 2020. Este estudo traz como objetivo testar a hipótese de que o DC pode influenciar positivamente a eficácia da reirradiação para glioblastoma recorrente. Para o estudo ERGO-2 foram recrutados pacientes para reirradiação associada com uma dieta sem restrição de calorias ou DC-IF. Os critérios de inclusão foram a recorrência de glioma, idade acima de 18 anos, pontuação maior ou igual a 60 no desempenho de Karnofsky, radioterapia pelo menos 6 meses antes da seleção, tratamento prévio com temozolomida, recomendação por parte do conselho de tumor multidisciplinar para reirradiação e funções hematológica, hepática, renal e coagulatória apropriadas. Os pacientes receberam acompanhamento para avaliações no dia 6 e 12. O endpoint primário foi a taxa de sobrevida livre de progressão (PFS) aos 6 meses (PFS6). Os endpoints secundários foram PFS; PFS local em 6 semanas, 3 e 12 meses; Sobrevida Global (SG); frequência de crises epiléticas; nível da cetose, QV e função cognitiva. Cinquenta pacientes foram incluídos no estudo, porém, apenas 20

completaram o DC-IF e 22 a dieta padrão (DP). No início da pesquisa, não diferiram significativamente entre e dentro dos grupos. No último dia do período de jejum (dia 6), houve uma elevação dos corpos cetônicos apenas no grupo DC-IF que completaram a intervenção dietética. As taxas de glicose sofreram redução significativa no grupo DC-IF no dia 06, diferentemente do grupo DP. Após nove pacientes do DC-IF e 6 do DP receberem tratamento com esteroides no sexto dia, não houve mudanças nos níveis de glicose ($p = 0,306$). Para insulina, IGFBP-1, colesterol, HDL ou LDL não foram observadas diferenças. O *endpoint* primário não foi alcançado, uma vez que PFS6 não aumentou significativamente no braço DC-IF ($p = 0,713$). Assim como, não houve diferença na mediana da PFS entre os grupos. Em janeiro de 2019, quando ocorreu a análise, 43 dos 50 participantes haviam falecido. A análise de PFS, SG na população do protocolo (PPP) não observou nenhuma diferença significativa. Em uma análise na PFS entre os indivíduos que alcançaram a cetose no dia 6 em relação aos que não atingiram, não houve diferença significativa ($p = 0,875$). Ao avaliar indivíduos do DC-IF que completaram o protocolo, pacientes com glicose reduzida tiveram PFS maior do que os pacientes acima da mediana de glicose. No dia 06, aqueles que obtiveram glicose abaixo da mediana no grupo DC-IF, tiveram SG mais longa. Em relação ao peso corporal, o peso diminuiu significativamente no grupo DC-IF em comparação com o DP, do início até o dia 6. O desempenho de Karnofsky não alterou na intervenção. Durante o período da intervenção, três pacientes sofreram de ataques epiléticos (1 DC-IF; 2 DP). Em conclusão, mesmo que tenha ficado demonstrado no ERGO-2 que o DC-IF pode ser viável na aplicação com segurança em pacientes com gliomas malignos, não foram observados benefícios de PFS ou SG no grupo da DC.

Chi et al., 2021. O estudo tem como principal objetivo avaliar o impacto metabólico da LCD em resposta à ADT e como a intervenção influencia na eficácia da ADT medida pela redução dos andrógenos séricos. Foram realizados exames na linha de base e 3 e 6 meses do início da ADT. Foram elegíveis para entrar no estudo: homens prestes a dar início à terapia hormonal para câncer de próstata, com uma duração de pelo menos 6 meses; $IMC \geq 24 \text{ kg/m}^2$ e acesso telefônico. Quarenta participantes foram randomizados, 29 completaram o período de seis meses (LCD: $n= 11$; Controle $n=18$). Em jejum, nas amostras de sangue coletadas nas visitas foram analisados o PSA, insulina, glicose, lipídios e hsCRP. Os participantes dos grupos tinham uma média de idade de 66 anos e de IMC de 29 kg/m^2 . Os principais metabólitos alterados em 3 meses foram o ácido 3-hidroxi-butírico e 2 hidroxi-butírico-carnitina, os quais sofreram aumento, e o sulfato de androsterona e alantoína, que reduziram. As vias alteradas

em 3 meses incluíram o metabolismo de alanina, ciclo de ácido cítrico, estrona, síntese de carnitina, gliconeogênese, androgênio/estrogênio e glicólise. Já no estudo até o sexto mês, a principal mudança foi incluída a diminuição de sulfato de androsterona. Algumas carnitinas foram observadas aumentadas. Também em relação ao sexto mês, as principais vias alteradas incluíram biossíntese de catecolaminas, metabolismo de metil-histidina, metabolismo de androgênio/estrogênio, metabolismo de estrona e metabolismo de carnitina. Os autores descobriram que o sulfato de androsterona foi diminuído pela ADT em ambos os braços. Dito isso, é possível que o LCD não tenha afetado-o, significativamente, no entanto, esse grau de diminuição ainda foi maior no grupo LCD do que no grupo controle. Outras alterações metabólicas de redução no LCD, mesmo que sem significância estatística, são as dehidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de pregnenolona. Assim, podemos concluir que a LCD pode potencializar e aumentar a redução de andrógenos influenciada por ADT. Alguns efeitos que o ADT induziu persistiram no LCD, como a redução dos andrógenos, porém reverteu outras, uma vez que, por exemplo, ele aumentou as cetonas e acilcarnitinas, que tinham sido reduzidas. Outra observação foi que os níveis basais de ácido láctico foram aumentados pela ADT no grupo de controle, porém, diminuídos no LCD. A alanina continuou relativamente inalterada pela ADT no braço controle, porém reduziu no LCD. Isso também ocorreu com outros aminoácidos agrupados, incluindo, por exemplo, os aminoácidos de cadeia ramificada e S-adenosil-L-metionina (SAM). O sulfato de androsterona foi o metabólito que mais sofreu redução em ambos os braços pelo ADT. Essa forte redução de sulfato androsterona foi relacionada ao aumento da glicose no braço controle, apoiando a inclinação diabetogênica do ADT, mas não foi correlacionada no LCD. Essa mudança do sulfato de androsterona não foi associada de forma significativa com o colesterol total, LDL ou insulina nos dois braços. De modo geral, o LCD encerrou as relações entre o sulfato de androsterona com muitos metabólitos após 3 meses, mas que foram relativamente restaurados após o sexto mês. Porém, aqueles metabólitos relacionados negativamente com o sulfato de androsterona no braço LCD após o mês 6, não foram observados no braço controle, apenas no LCD. Em conclusão, as descobertas apontaram o potencial dos LCDs em reverter vários efeitos colaterais da ADT, porém esses efeitos parecem ser temporários.

Lin et al., 2022. O estudo examinou a associação entre a permeabilidade intestinal (PI), hsCRP e progressão do câncer de próstata. Trata-se de um ensaio clínico *Carbohydrate and Prostate Study 2* (CAPS2). A progressão do câncer foi avaliada usando o PSADT como marcador. Foram inscritos 45 homens randomizados para a intervenção LCD (n = 26) ou para

o controle sem dieta (n = 19) por 6 meses, com idade média de 72 anos, com excesso de peso, todos tinham PSADT basal de 11 meses e 80% dos 45 tiveram cirurgia prévia. Exames para coleta de dados foram realizados no início do estudo, 3 e 6 meses depois da randomização. Após 6 meses, os pacientes sofreram redução de peso significativamente mais do que o do grupo controle. Sem diferença significativa entre os grupos em relação ao PSADT, porém reduziu significativamente no grupo LCD após ajustes necessários. Durante o estudo de 6 meses, a zonulina diminuiu no braço LCD, enquanto o controle aumentou ligeiramente. Sem possíveis associações entre zonulina e hsCRP. Não foram observadas mudanças nos valores de PCR de alta sensibilidade do marcador de inflamação. Houve uma associação significativa entre peso à mudança de zonulina. Porém, sem alterações significativas entre as associações de zonulina e PSADT e peso e PSADT. Após a inclusão das mudanças de peso e zonulina, o peso foi significativamente associado ao PSADT, mas atenuada a relação entre zonulina e PSADT. Os autores também descobriram uma associação significativa da alteração do percentual da zonulina e a alteração do peso. A perda de peso melhorou o PI no grupo LCD, e esses dois fatores podem beneficiar diretamente o PSADT. A dieta com baixo carboidrato alcançou uma diminuição na zonulina com perda de peso, porém em menor proporção ao comparar com a dieta controle. A zonulina não foi identificada como mecanismo intermediário significativo do efeito da mudança de peso corporal no PSADT.

4 DISCUSSÃO

A presente revisão foi desenvolvida a fim de analisar e discutir a efetividade da DC como uma terapia adjuvante aos tratamentos oncológicos convencionais. Dessa forma, com essa revisão foi possível relacionar e associar metodologias, desfechos e conclusões em comum entre os 11 estudos analisados.

Ao todo, foram analisados 512 pacientes [Cohen e colaboradores (2018a, 2018b e 2019): n=45 (em cada); Khodabakhshi e colaboradores (2019, 2020a e 2020b): n=60 (em cada); Augustus et al., (2020): n=36; Freedland et al., (2020): n=45; Voss et al., (2020): n=42; Chi et al., (2021): n=29; Lin et al., (2022): n=45]. Todos os 11 artigos relataram uma principal limitação ao estudo: pequeno número de amostra. Outras limitações também observadas nos estudos foram as populações consideradas com diferentes características, de forma heterogênea, e a dificuldade dos autores em avaliar o que e como os participantes estão realmente consumindo.

Seis dos artigos avaliaram apenas mulheres, três avaliaram apenas homens e dois usaram públicos do mesmo sexo. Todos os participantes tinham ≥ 18 anos e IMC $\geq 18,5$ kg/m². As intervenções e proporções mais avaliadas da DC na revisão foram com proteína variando de 15-25%, lipídios de 55-75% e carboidratos 5-10%, esse não ultrapassando 50 g/dia.

Os principais desfechos encontrados nos pacientes que receberam algum tipo de DC em relação aos que receberam uma dieta controle ou padrão foram em relação a) ao grau de cetose, b) à adesão, tolerabilidade e segurança, c) efeitos colaterais, d) estado físico, nutricional, mental, qualidade de vida e sobrevida, e) fome, saciedade, ingestão, apetite e satisfação, f) composição corporal, g) perfil lipídico, h) biomarcadores metabólicos, e por fim, i) níveis de insulina e glicose.

O primeiro resultado relevante foi associado ao nível de cetose observado nos diferentes artigos. Nos três estudos de Cohen e colaboradores (2018 e 2019), Khodabakhshi et al., (2020a), Augustus et al., (2020), Voss et al., (2020) e Chi et al., (2021) foi observado um aumento dos níveis dos corpos cetônicos. Mais especificamente, Augustus et al., (2020) esclareceram a relação entre idade, sexo e avanço da doença e a cetoadaptação, homens, indivíduos mais jovens e com estágio menos avançado da doença se adaptaram mais rápido à DC.

Os estudos de Cohen et al., (2018a e 2019) e Khodabakhshi et al., (2019 e 2020a), mostraram uma aceitação significativa da dieta e um desfecho positivo no que se refere à

segurança e tolerância da dieta pelos participantes. Em contrapartida, mesmo com uma adesão aceitável às dietas com pequenas quantidades de carboidrato estudadas nos artigos, foram relatados pelos participantes alguns efeitos adversos. Os principais efeitos colaterais são: constipação [Cohen et al., (2019); Augustus et al., (2020)], relacionada possivelmente com a oferta reduzida de fibras; fraqueza, falta de energia, fadiga, cãibras e tontura [Augustus et al., (2020); Khodabakhshi et al., (2019); Cohen et al., (2019)], podendo tanto estar relacionados com os outros tratamentos recebidos, quanto com a fase de ceto-adaptação; e cefaléia, náuseas e crises epiléticas [Voss et al., (2020)].

Os estudos que avaliaram a saúde mental, QV, sobrevida e condições físicas e nutricionais dos pacientes, não revelaram piora em nenhum desses desfechos. No artigo de Augustus et al. (2020), foi possível verificar que houve uma melhora na QV, nas situações físicas, nutricionais e mentais dos participantes, assim como Cohen et al., (2018b) também mostraram sobre o estado físico e Khodabakhshi et al., (2019) avaliaram sobre a sobrevida. Os autores em Khodabakhshi et al., (2020a), Cohen et al., (2018b) e Voss et al., (2020) evidenciaram que a DC manteve esses resultados sem alterações.

Khodabakhshi et al., (2019) e Augustus et al., (2020) mostraram que a dieta com baixo teor de carboidrato resultou em aumento da fome nos participantes que receberam a dieta. Esses achados não foram observados no Cohen et al., (2018b), que observou que a dieta não alterou a fome percebida, satisfação, saciedade ou consumo de alimentos dos paciente, e diferente também do estudo de Khodabakhshi et al., (2020a) que apontou uma diminuição da fome do público de estudo, e apontou ainda que esse efeito pode ser em consequência da diminuição da liberação da grelina pelo alto teor de gordura do DC, além desse alto teor retardar a digestão. Cohen et al., (2018b) também apresentaram que a DC aumentou o desejo por alimentos salgados e diminuiu o desejo por alimentos ricos em amido, doces e gordura de *fast food* em pacientes que receberam essa intervenção. Khodabakhshi et al., (2020b) mostraram que a ingestão de carboidratos, gordura e calorias foram significativamente diminuídas pelos pacientes que consumiram DC.

Um outro desfecho muito estudado entre os 11 artigos foi a composição corporal. Cohen et al., (2018a) realçaram que a massa magra nos participantes com DC se manteve, em contraposição à massa gorda que houve uma redução. Khodabakhshi et al., (2019) evidenciaram que a porcentagem de massa gorda corporal foi significativamente diminuída, bem como o IMC e o peso. Freedland et al., (2020) também mostraram que o peso e o IMC reduziram, além também de terem apontado uma diminuição na circunferência da cintura.

O perfil lipídico em geral não sofreu alterações nos grupos da DC [Khodabakhshi et al., (2020); Cohen et al., (2019)], porém em Freedland et al., (2020), a DC aumentou o HDL, diminuiu o TG e manteve o colesterol total, no entanto, Voss et al., (2020), revelou níveis sem alterações no colesterol, HDL e LDL.

A diminuição dos marcadores e dos fatores de crescimento, foi evidenciada em Khodabakhshi et al., (2020b), assim como um aumento do IL-10. No estudo desse autor em 2019, ficou nítido que os biomarcadores renais e hepáticos se mantiveram inalterados, assim como o PCR se manteve no artigo do Lin et al., (2022). No entanto, a zonulina e o IGF diminuíram significativamente nos estudos de Lin et al., (2022) e Cohen et al., (2018a), respectivamente.

Nas duas pesquisas que consideram a insulina, em uma a DC não fez alterações em seus níveis [Voss et al., (2020)], porém se mostrou reduzida, juntamente com o peptídeo C, em Cohen et al., (2018a e 2018b). A hemoglobina glicada foi reduzida na população que recebeu DC no estudo de Freedland et al., (2020). Já em relação à glicose, apareceu duas vezes diminuída [Khodabakhshi et al., (2019 e 2020)], porém se manteve inalterada em Freedland et al., (2020).

Além disso, nos estudos de Khodabakhshi et al., (2020) foi possível observar que o tamanho e o estágio do tumor diminuíram significativamente com o DC, assim como o lactato e a ALP. Chi et al., (2021) revelou um aumento da ADT para reduzir a massa tumoral e retardar a evolução em pacientes com DC. Ficou evidente que a LCD pode atenuar os efeitos da terapia de privação androgênica. Em Chi et al., (2021), a dieta com baixo teor de carboidrato aumentou significativamente a acilcarnitina e a cetogênese, sendo uma consequência dos efeitos atenuados da ADT pela LCD. Bem como, nos níveis de ácido láctico, alanina e diminuindo, também a correlação inversa entre a glicose sérica e o sulfato de androsterona.

5 CONCLUSÃO

De forma geral, a DC pode ser considerada segura e tolerável para pacientes oncológicos em tratamento. Mesmo com um número limitado de estudos analisados, alguns benefícios foram demonstrados com maior relevância, como a melhora ou constância na qualidade de vida, estabilidade do perfil lipídico e diminuição dos fatores que intensificam a inflamação e a progressão do tumor.

Ficou evidente também que a DC, de acordo com três estudos, conservou o estado nutricional adequado, sendo comprovado pela redução da massa gorda, do IMC e do peso e pela preservação da massa magra. Assim, em consonância com os artigos revisados por esses autores, a DC mostrou-se segura em relação ao estado nutricional dos pacientes que receberam a intervenção.

Entretanto, não há evidências científicas robustas que demonstrem a eficácia da DC como adjuvante ao tratamento oncológico em longo prazo, necessitando, assim, de mais estudos, bem como ensaios clínicos controlados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUGUSTUS, E; GRANDERSON, I; ROCKE, KD. The Impact of a Ketogenic Dietary Intervention on the Quality of Life of Stage II and III Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial in the Caribbean. **Nutr Cancer**. 2021;73(9):1590-1600. doi: 10.1080/01635581.2020.1803930. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32791011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791011>>. Acesso em: 27 de jan. 2023.

CHI, JT; LIN, PH; TOLSTIKOV, V; OYESKUNLE, T; ALVARADO, GCG; RAMIREZ-TORRES, A; CHEN, EY; BUSSBERG, V; CHI, B; GREENWOOD, B; SARANGARAJAN, R; NARAIN, NR; KIEBISH, MA; FREEDLAND, SJ. The influence of low-carbohydrate diets on the metabolic response to androgen-deprivation therapy in prostate cancer. **Prostate**. 2021 Jul;81(10):618-628. doi: 10.1002/pros.24136. Epub 2021 May 5. PMID: 33949711; PMCID: PMC8167376. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167376/>>. Acesso em: 29 de jan. 2023.

COHEN, CW; FONTAINE, KR; AREND, RC; ALVAREZ, RD; LEATH, CA III; HUH, WK; BEVIS, KS; KIM, KH; STRAUGHN, JM Jr; GOWER, BA. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. **J Nutr**. 2018 Aug 1;148(8):1253-1260. doi: 10.1093/jn/nxy119. PMID: 30137481; PMCID: PMC8496516.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137481>> . Acesso em: 27 de jan. 2023.

COHEN, CW; FONTAINE, KR; AREND, RC; GOWER, BA. A Ketogenic Diet Is Acceptable in Women with Ovarian and Endometrial Cancer and Has No Adverse Effects on Blood Lipids: A Randomized, Controlled Trial. **Nutr Cancer**. 2020;72(4):584-594. doi: 10.1080/01635581.2019.1645864. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31352797.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31352797>>. Acesso em: 30 de jan. 2023.

COHEN, CW; FONTAINE, KR; AREND, RC; SOLEYMANI, T; GOWER, BA. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. **Nutrients**. 2018 Aug 30;10(9):1187. doi: 10.3390/nu10091187. PMID: 30200193; PMCID: PMC6163837.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200193/>>. Acesso em: 28 de jan. 2023.

ESTIMATIVA. Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>>. Acesso em: 03 de fev. 2023.

FREEDLAND, SJ; ALLEN, J; JARMAN, A; OYEKUNLE, T; ARMSTRONG, AJ; MOUL, JW; SANDLER, HM; POSADAS, E; LEVIN, D; WIGGINS, E; HOWARD, LE; WU, Y; LIN, PH. A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2). **Clin Cancer Res**. 2020 Jun 15;26(12):3035-3043. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3873. Epub 2020 Feb 27. Erratum in: Clin Cancer Res. 2021 Mar 15;27(6):1823. PMID: 32108029. Disponível em:

<<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/12/3035/82361/A-Randomized-Controlled-Trial-of-a-6-Month-Low>>. Acesso em: 29 de jan. 2023.

HAGIHARA, Keisuke et al. Promising effect of a new ketogenic diet regimen in patients with advanced cancer. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1473, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1473>>. Acesso em: 27 de jan. 2023.

HUSARI, Khalil S.; CERVENKA, Mackenzie C. The ketogenic diet all grown up—Ketogenic diet therapies for adults. **Epilepsy research**, v. 162, p. 106319, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121120300723?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 dez. 2022

INCA ESTIMA 704 MIL CASOS DE CÂNCER POR ANO NO BRASIL ATÉ 2025. Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>> Acesso em: 17 de dez. de 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer** / Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva.– 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/livro_abc_6ed_0.pdf>. Acesso em: 17 dez. 2022.

KANG, Chang Moo et al. Postoperative serum metabolites of patients on a low carbohydrate ketogenic diet after pancreatectomy for pancreatobiliary cancer: A nontargeted metabolomics pilot study. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 16820, 2019. Disponível em: <<https://www-nature.ez26.periodicos.capes.gov.br/articles/s41598-019-53287-y>>. Acesso em: 29 de jan. 2023.

KHODABAKHSHI, A; AKBARI, ME; MIRZAEI, HR; MEHRAD-MAJD, H; KALAMIAN, M; DAVOODI, SH. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. **Nutr Cancer**. 2020;72(4):627-634. doi: 10.1080/01635581.2019.1650942. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31496287. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496287/>>. Acesso em: 09 de jan. 2023.

KHODABAKHSHI, A; AKBARI, ME; MIRZAEI, HR; SEYFRIED, TN; KALAMIAN, M; DAVOODI, SH. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. **Clin Nutr**. 2021 Mar;40(3):751-758. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.028. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32703721. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703721/>>. Acesso em: 29 de jan. 2023.

KHODABAKHSHI, A; SEYFRIED, TN; KALAMIAN, M; BEHESHTI, M; DAVOODI, SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. **Nutr J**. 2020 Aug 22;19(1):87. doi: 10.1186/s12937-020-00596-y. PMID: 32828130; PMCID: PMC7443288. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828130/>>. Acesso em: 28 de jan. 2023.

KLEMENT, Rainer J.; SCHÄFER, Gabriele; SWEENEY, Reinhart A. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: an interim

analysis of the KETOCOMP study. **Journal of traditional and complementary medicine**, v. 10, n. 3, p. 180-187, 2020.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340871/>>. Acesso em: 18 de dez. 2022.

LIN, PH; HOWARD, L; FREEDLAND, SJ. Weight loss via a low-carbohydrate diet improved the intestinal permeability marker, zonulin, in prostate cancer patients. **Ann Med**. 2022 Dec;54(1):1221-1225. doi: 10.1080/07853890.2022.2069853. PMID: 35486445; PMCID: PMC9067987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9067987/>>. Acesso em: 29 de jan.2023

LUENGO-FERNANDEZ, Ramon et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. **The lancet oncology**, v. 14, n. 12, p. 1165-1174, 2013.

OK, Ju Hye et al. The potential use of a ketogenic diet in pancreatobiliary cancer patients after pancreatectomy. **Anticancer research**, v. 38, n. 11, p. 6519-6527, 2018. <https://ar.iijournals.org/content/38/11/6519> Acesso em: 29 de jan. de 2023.

O QUE CAUSA O CÂNCER?. Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/o-que-causa-o-cancer>>. Acesso em: 17 de dez. 2022.

PLOTTI, Francesco 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. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/510839>>. Acesso em: 18 de dez. 2022.

SAMPAIO, L.P. de B. **ABC da dieta cetogênica para epilepsia refratária**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Editora DOC Content, 2018.

Disponível em: <<https://sbni.org.br/wp-content/uploads/2019/07/ABC-Dieta-JUL-04.pdf>> . Acesso em: 09/02/2023

SCHRECK, KC; HSU, FC; BERRINGTON, A; HENRY-BARRON, B; VIZTHUM, D; BLAIR, L; KOSSOFF, EH; EASTER, L; WHITLOW, CT; BARKER, PB; CERVENKA, MC; BLAKELEY, JO; STROWD, RE. Feasibility and Biological Activity of a Ketogenic/Intermittent-Fasting Diet in Patients With Glioma. **Neurology**. 2021 Aug 31;97(9):e953-e963. doi: 10.1212/WNL.000000000012386. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233941; PMCID: PMC8589278. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8589278/>>. Acesso em: 29 de Jan 2023.

VOSS, M; WAGNER, M; VON METTENHEIM, N; HARTER, PN; WENGER, KJ; FRANZ, K; BOJUNGA, J; VETTER, M; GERLACH, R; GLATZEL, M; PAULSEN, F; HATTINGEN, E; BAEHR, O; RONELLENFITSCH, MW; FOKAS, E; IMHOFF, D; STEINBACH, JP; RÖDEL, C; RIEGER, J. ERGO2: A Prospective, Randomized Trial of Calorie-Restricted Ketogenic Diet and Fasting in Addition to Reirradiation for Malignant Glioma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2020 Nov 15;108(4):987-995. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.021. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619561. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez26.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0360301620313080>>. Acesso em: 29 de jan. 2023.

WOOLF, Eric C.; SCHECK, Adrienne C. A dieta cetogênica para o tratamento do glioma maligno. **Jornal de pesquisa lipídica**, 2015, 56.1: 5-10. Disponível em: <[https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)35635-2/fulltext#articleInformation](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)35635-2/fulltext#articleInformation)>. Acesso em: 03 de fev. 2023.

ZHANG, Jie et al. Low ketolytic enzyme levels in tumors predict ketogenic diet responses in cancer cell lines in vitro and in vivo. **Journal of lipid research**, v. 59, n. 4, p. 625-634, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880499/>>. Acesso em: 18 de dez. 2022.