

# **Dieta cetogênica no tratamento do câncer: uma revisão sistemática de literatura**

## **Ketogenic diet in cancer treatment: a systematic literature review**

## **Dieta cetogênica en el tratamiento del cáncer: una revisión sistemática de la literatura**

### **Dieta cetogênica e tratamento de câncer**

Samara Vieira de Oliveira<sup>1</sup>; Amanda Goulart de Oliveira Sousa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduanda em Nutrição, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. E-mail: [tcsamv@gmail.com](mailto:tcsamv@gmail.com). Orcid: 0000-0002-6516-7106

<sup>2</sup>Doutoranda e mestra em Nutrição e Saúde, PPGNUT/UFG e docente do curso de Nutrição, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. E-mail: [goulart.amanda@gmail.com](mailto:goulart.amanda@gmail.com). Orcid: 0000-0002-2248-5286

Autor correspondente: Samara Vieira de Oliveira, rua Aracruz, quadra 14, lote 10, residencial Campos Dourados. Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74.356-440. (62) 98101-1998. Email: [tcsamv@gmail.com](mailto:tcsamv@gmail.com). ORCID-ID: 0000-0002-6516-7106

Critérios de autoria: <sup>1</sup>Revisão de literatura, escrita do manuscrito, obtenção e interpretação dos resultados. <sup>2</sup>Orientação da pesquisa, revisão e correção do manuscrito.

Fontes de financiamento: Não houve financiamento para esta pesquisa.

Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar.

## Resumo

**Introdução:** A dieta cetogênica, rica em lipídios, tornou-se uma estratégia de tratamento contra o câncer, devido a mudança da via metabólica por meio da utilização de corpos cetônicos como fonte de energia ao invés de glicose, o que pode influenciar no crescimento tumoral, proliferação e vascularização do câncer. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da dieta cetogênica no tratamento complementar do câncer. **Método:** Revisão sistemática de literatura nas bases de dados MEDLINE, PUBMED e BVS, utilizando os descritores “cancer” e “ketogenic diet” e os filtros “clinical trial”, “randomized controlled trial” e “ensaio clínico controlado” considerando artigos publicados entre 2012 e 2022. **Resultados:** Foram selecionados 13 ensaios clínicos para esta revisão, sendo 6 com pacientes em tratamento de câncer de mama, 3 estudos com câncer de ovário ou endometrial, 1 com glioblastoma, 1 com câncer retal, 1 com glioma e 1 estudo com câncer em geral. **Conclusão:** Os grupos intervenção com dieta cetogênica apresentaram perda de peso, redução de índice de massa corporal, percentual de gordura e circunferências (braço, cintura e quadril), melhora dos níveis séricos de glicose e de insulina. Os pacientes avaliados tiveram adesão ao padrão alimentar durante a realização dos estudos. A involução do tumor foi verificada em apenas um estudo. Sobre os efeitos da dieta cetogênica nos biomarcadores metabólicos, hormonais e bioquímicos, qualidade de vida, tempo de sobrevida, prática de atividades físicas e apetite ainda são necessários mais estudos para maior evidência.

Palavras-chave: Neoplasias, Carcinoma, Cetose e Dieta cetogênica.

## Abstract

**Introduction:** The ketogenic diet, rich in lipids, has become a treatment strategy against cancer, due to the change in the metabolic pathway through the use of ketone bodies as a source of energy instead of glucose, which can influence tumor growth, proliferation and vascularization of cancer. **Objective:** To evaluate the effects of the ketogenic diet in the complementary treatment of cancer. **Method:** Systematic literature review in the MEDLINE, PUBMED and VHL databases, using the descriptors “cancer” and “ketogenic diet” and the filters “clinical trial”, “randomized controlled trial” and “controlled clinical trial”, considering articles published between 2012 and 2022. **Results:** 13 clinical trials were selected for this review, 6 with patients undergoing breast cancer treatment, 3 studies with ovarian or endometrial cancer, 1 with glioblastoma, 1 with rectal cancer, 1 with glioma and 1 study with cancer in general. **Conclusion:** The ketogenic diet intervention

groups showed weight loss, reduction in body mass index, percentage of fat and circumference (arm, waist and hip), improvement in serum glucose and insulin levels. The evaluated patients adhered to the dietary pattern during the studies. Tumor involution was verified in only one study. Regarding the evaluation of the effect of the ketogenic diet on metabolic, hormonal and biochemical biomarkers, quality of life, survival time, physical activity and appetite, further studies are needed in order to make more evident. Key words: Neoplasms, Carcinoma, Ketosis and Ketogenic diet

### Resumen

**Introducción:** La dieta cetogénica, rica en lípidos, se ha convertido en una estrategia de tratamiento contra el cáncer, debido al cambio en la ruta metabólica mediante el uso de cuerpos cetónicos como fuente de energía en lugar de glucosa, lo que puede influir en el crecimiento, proliferación y crecimiento tumoral. vascularización del cáncer. **Objetivo:** Evaluar los efectos de la dieta cetogénica en el tratamiento complementario del cáncer. **Método:** Revisión sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE, PUBMED y BVS, utilizando los descriptores “cáncer” y “dieta cetogénica” y los filtros “ensayo clínico”, “ensayo controlado aleatorizado” y “ensayo clínico controlado”, considerando artículos publicados entre 2012 y 2022. **Resultados:** Para esta revisión se seleccionaron 13 ensayos clínicos, 6 con pacientes en tratamiento de cáncer de mama, 3 estudios con cáncer de ovario o de endometrio, 1 con glioblastoma, 1 con cáncer de recto, 1 con glioma y 1 estudio con cáncer en general. **Conclusión:** Los grupos de intervención de dieta cetogénica mostraron pérdida de peso, reducción del índice de masa corporal, porcentaje de grasa y circunferencia (brazo, cintura y cadera), mejora en los niveles de glucosa sérica e insulina. Los pacientes evaluados se adhirieron al patrón dietético durante los estudios. La involución tumoral se verificó en un solo estudio. Sobre a la evaluación del efecto de la dieta cetogénica sobre biomarcadores metabólicos, hormonales y bioquímicos, calidad de vida, tiempo de supervivencia, actividad física y apetito, se necesitan más estudios para hacer mayor evidencia.

Palabras clave: Neoplasias, Carcinoma, Cetosis y Dieta cetogénica

# 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um grupo de mais de 100 doenças caracterizado pela desregulação de diversos mecanismos de controle celular que promovem mutações genéticas e, conforme esse processo de multiplicação celular descontrolado acontece, sua capacidade de invasão a outros tecidos contribui para a formação de novos cânceres. O processo de formação do câncer é denominado de oncogênese e sua disseminação é determinada como metástase<sup>1-4</sup>. Conforme estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o triênio 2020-2022, a cada ano ocorrerão 625 mil casos novos entre homens e mulheres no Brasil, sendo 177 mil casos de câncer de pele não melanoma, o mais incidente e, seguido pelos cânceres de mama e próstata, com 66 mil casos cada, cólon e reto com 41 mil, pulmão 30 mil e estômago com 21 mil<sup>5</sup>.

Essa doença tem origem multifatorial e possui fatores de risco não modificáveis, relacionados a genética, idade, etnia e sexo e, os fatores modificáveis, os quais correspondem de 80 a 90% entre os principais fatores contribuintes para a oncogênese e se referem aos hábitos de vida como alimentação inadequada, tabagismo, sedentarismo, obesidade e consumo excessivo de bebidas alcoólicas e, ao contato com agentes carcinógenos como agentes microbiológicos, químicos ou físicos<sup>1,2,4,6,7</sup>.

Os principais tratamentos para o câncer são os procedimentos cirúrgicos, a quimioterapia (QT), a radioterapia (RXT) e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Esses tipos de tratamento podem ser utilizados de maneira conjunta ou não, pois dependem da suscetibilidade dos tumores a cada forma de terapia. O tratamento tem por objetivo a cura, melhora da qualidade de vida e longevidade. A QT é usada para tratar o câncer como um todo, enquanto a RXT e a cirurgia são mais utilizadas para o tratamento de tumores localizados<sup>1,2,4</sup>.

Para indivíduos com câncer recidivo, metastático, avançado ou terminal, o tratamento recomendado é baseado em cuidados paliativos, pois o tratamento oncológico pode não ser mais eficaz<sup>1,2,4</sup>. Outras formas de tratamento do câncer são a partir da imunoterapia e da dieta. A imunoterapia, a partir da ativação do próprio sistema imunológico, visa combater o avanço do câncer. Os principais tipos de imunoterapia usados são anticorpos monoclonais, vacinas contra o câncer e as Car T – Cells (células sintetizadas em laboratório a partir de células de defesa). Contudo, este tratamento não oferece eficácia a todos os pacientes<sup>8</sup>. Nesse sentido, a dieta cetogênica (DC) tem sido levantada como um tratamento complementar em potencial para o câncer, a partir da

hipótese de uma mudança da via metabólica, ou seja, o organismo utilizará corpos cetônicos produzidos a partir do metabolismo dos ácidos graxos ingeridos como fonte de energia<sup>9,10,11</sup>.

A dieta cetogênica clássica possui alto teor de lipídios, que corresponde a cerca de 90% do valor energético total da dieta (VET), teor moderado de proteínas (1g/kg/dia, no mínimo) e baixo teor de carboidratos (< 50g/dia). Esta dieta é composta, principalmente, por triglicérides de cadeia longa (TCL), sendo realizada nas proporções 3:1 (3 g de gordura para 1 g de carboidrato e proteína) ou 4:1 (4 g de gordura para 1 g de carboidrato e proteína). Nesse padrão alimentar com triglicérides de cadeia média (TCM) é possível aumentar a quantidade de proteínas e carboidratos, pois os TCMs são absorvidos e transportados diretamente para o fígado e não necessitam de carnitina para o transporte intracelular na mitocôndria, sendo assim, mais cetogênica que o TCL, o que possibilita uma oferta menor de gordura<sup>12</sup>.

Diferentemente das células normais, as células cancerígenas utilizam a glicólise anaeróbica para produzirem energia, mesmo em presença de oxigênio, com a conversão de glicose em ácido láctico, sendo este fenômeno conhecido como Efeito *Warburg*. Este processo de obtenção de energia fornece adenosina trifosfato (ATP) para o núcleo das células. Diante disto, nota-se que as células malignas se adaptam para sempre possuírem ATP nuclear e poderem desenvolver suas funções de crescimento e proliferação<sup>13</sup>. Recentemente, tem se levantado a hipótese de que o Efeito Warburg pode ser inibido por meio do consumo de DC, a partir da substituição da glicose por corpos cetônicos, o que desencadeia um alto estresse metabólico. Alguns estudos demonstram que as DCs podem reduzir o crescimento tumoral, reduzindo sua proliferação e vascularização, levando a morte celular<sup>9,14</sup>.

Considerando a necessidade de estratégias inovadoras no tratamento oncológico, é preciso conhecer a relação entre o consumo alimentar, a qualidade de vida e sobrevida de pacientes com câncer, em especial com dietas a base de gorduras e, além disso, avaliar os benefícios enquanto terapia complementar. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi investigar na literatura científica os efeitos da DC no tratamento do câncer no que se refere ao tamanho do tumor, qualidade de vida, composição corporal, sobrevida, biomarcadores bioquímicos, metabólicos e hormonais, cetose, adesão, apetite e prática de atividades físicas.

## 2 METODOLOGIA

Este artigo consiste em um estudo de revisão sistemática de literatura com a finalidade de reunir e resumir resultados encontrados em pesquisas do tipo ensaio clínico controlado e randomizado em humanos, realizadas recentemente e com o objetivo de investigar o consumo de dieta cetogênica e a progressão do câncer.

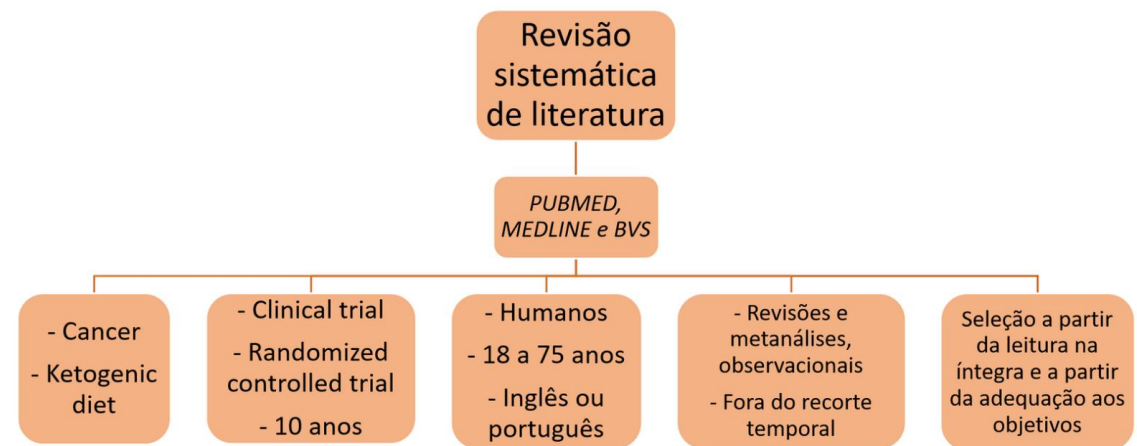
A busca por artigos originais foi realizada nas bases de dados *PUBMED*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores em português “câncer” e “dieta cetogênica” e em inglês “*cancer*” e “*ketogenic diet*”, com o operador booleano “AND”. Os filtros utilizados para a busca foram: “*clinical trial*”, “*randomized controlled trial*” e “ensaio clínico controlado” considerando recorte temporal de 10 anos (2012 a 2022).

Foram utilizados como critérios de inclusão estudos realizados em humanos, na faixa etária de 18 a 75 anos, publicados em português e inglês, que avaliaram regressão do tumor, qualidade de vida, composição corporal, sobrevida, biomarcadores bioquímicos, metabólicos e hormonais, cetose, adesão, apetite e, disposição e frequência quanto a prática de atividades físicas da DC na durante o tratamento oncológico.

Os critérios de exclusão considerados foram artigos de revisão e metanálises, estudos realizados em animais, estudos observacionais, ou trabalhos que não se enquadram no recorte temporal estabelecido, que fossem repetidos, que não estão relacionados à pergunta de pesquisa estabelecida, que não estiverem disponíveis na íntegra e que relatarem conflito de interesses.

Os artigos foram selecionados inicialmente pela leitura de título e resumo, sendo aplicados os critérios de inclusão e exclusão, e a adequação aos objetivos da pesquisa. Por último, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados. Fluxograma de coleta da revisão sistemática encontra-se na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de coleta da revisão sistemática.



### 3 RESULTADOS

Foram encontrados 67 artigos, que após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se 13 artigos para esta revisão. Foram selecionados para este estudo apenas pesquisas de ensaios clínicos randomizados ou não randomizados realizados em humanos, sendo 6 estudos com pacientes em tratamento de câncer de mama, 3 sobre câncer de ovário ou endometrial, 1 com glioblastoma, 1 com câncer retal, 1 com glioma e 1 com câncer em geral. Os resultados estão apresentados na Quadro 1.

**Quadro 1.** Resumo dos artigos seleccionados para a revisão de literatura.

| Ensaio Clínico Randomizado Controlado              |  |  |   |
|--|--|--|---|
| Autores e ano                                      | Objetivos  | Métodos  | Resultados principais do grupo intervenção  |
| Khodabakhshi A. et al. <sup>9</sup><br>(a) (2020)  | Avaliar os efeitos da dieta cetogênica em pacientes com câncer de mama em estado metastático realizando quimioterapia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 80 pacientes com câncer de mama em quimioterapia;</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle</li> <li>• Duração: 12 semanas</li> <li>• DC: 6% CHO, 19% PTN, 20% TCM, 55% LIP</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução nos níveis de TNF-<math>\alpha</math>, insulinemia e no tamanho do tumor</li> <li>• Aumento de IL-10</li> </ul>  |
| Khodabakhshi A. et al. <sup>19</sup><br>(2019)     | Avaliar a segurança, tolerabilidade e os efeitos positivos da DC na composição corporal, exames bioquímicos e sobrevida  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 60 pacientes com câncer de mama em quimioterapia</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 12 semanas</li> <li>• DC: 6% CHO, 19% PTN, 20% TCM, 55% LIP</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da glicemia, do IMC e % de gordura</li> <li>• Aumento nos níveis séricos de corpos cetônicos e de sobrevida</li> <li>• 7 pacientes desistiram do estudo devido a amostragem de sangue frequente (5), por ter diabetes (1) e por cirurgia (1)</li> </ul>  |
| Khodabakhshi A. et al. <sup>15</sup><br>(b) (2020) | Examinar os efeitos da DC na qualidade de vida, desempenho físico e perfil bioquímico em pacientes com câncer de mama  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 80 pacientes com câncer de mama em estágio avançado ou metastático</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 12 semanas</li> <li>• DC: 6% CHO, 19% PTN, 20% TCM, 55% LIP</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não foram observadas alterações significativas na qualidade de vida, score de atividade física e biomarcadores séricos Na, K, Ca, P, lactato, Mg, desidrogenase láctica (LDH), albumina, amônia, fosfatase alcalina, T3, T4 e TSH.</li> <li>• Redução nos níveis séricos de lactato e fosfatase alcalina (ALP) e de apetite no grupo de intervenção</li> <li>• 10 pacientes do grupo DC e do grupo controle deixaram o estudo antes da intervenção dietética começar.</li> </ul> |
| Cohen et al. <sup>10</sup> (a) (2018)              | Avaliar o efeito da DC na função mental e física, apetite e diminuir o desejo por alimentos doces e ricos em amido em mulheres com câncer de ovário ou endometrial | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 45 mulheres com câncer de ovário ou de endométrio.</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e controle (DP)</li> <li>• Duração: 12 semanas</li> <li>• DC: 5% CHO (<math>\leq 20</math> g/dia), 25% PTN, 70% LIP</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da fadiga, redução de desejos alimentares (doces e alimentos ricos em amido) no grupo intervenção</li> <li>• Melhora da função física (energia)</li> <li>• Não houve diferença na função mental, fome ou apetite</li> </ul>  |
| Cohen et al. <sup>21</sup> (b) (2019)              | Avaliar a segurança e adesão da DC em mulheres com câncer de ovário ou endometrial   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 45 mulheres com câncer de ovário ou de endométrio</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 12 semanas</li> <li>• DC: 70% LIP, 25% PTN, 5% *CHO.</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da massa gorda total e androide, redução da insulina sérica em jejum no grupo de intervenção</li> <li>• Aumento na concentração de <math>\beta</math> – hidroxibutirato no grupo intervenção.</li> <li>• Sem alterações de massa magra nos dois grupos</li> </ul>  |



|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Cohen et al. <sup>20</sup> (b) (2018)   | Testar a hipótese de que a DC pode melhorar a composição corporal e diminuir a insulina sérica e IGF-1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 45 mulheres com câncer de ovário ou de endométrio</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 12 semanas</li> <li>• DC: 70% LIP, 25% PTN, 5% CHO.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da massa gorda total, androide e gordura visceral, níveis inferiores de insulina sérica em jejum e C-peptídeo (p &lt; 0,01) no grupo de intervenção</li> <li>• Aumento na concentração de <math>\beta</math> – hidroxibutirato, <i>IGF-1</i> (insulin - like growth factor) e <i>IGFBP-1</i> (inulin – like growth factor binding protein) no grupo intervenção</li> </ul> |
| Klement RJ. et al. <sup>22</sup> (2020) | Estudar o impacto de uma DC baseada em alimentos naturais em comparação com uma DP na composição corporal em pacientes com câncer de mama durante a radioterapia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 59 pacientes com câncer de mama</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 5 a 6 semanas</li> <li>• DC: 75 a 80% LIP, 50 g CHO</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento na concentração de <math>\beta</math> – hidroxibutirato em jejum</li> <li>• Reduções no peso corporal, massa livre de gordura, massa muscular esquelética, água extra e intracelular, água total, ângulo de fase, insulina, IGF-1 e T3.</li> </ul>   |
| Klement RJ. et al. <sup>18</sup> (2021) | Estudar o impacto de uma DC baseada em alimentos naturais em comparação com uma DP na composição corporal em pacientes com câncer retal durante a radioterapia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 41 pacientes com câncer de reto em radioterapia</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• DC: 68% LIP, 24% PTN e 8% CHO.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do peso corporal e de massa gorda, perda rápida de água intracelular</li> <li>• Conservação do tecido muscular</li> </ul>  |
| Augustus E. et al. <sup>23</sup> (2020) | Analisar o uso da DC e o período de adaptação em associação com o manejo do câncer. O estudo também tem como objetivo compreender os efeitos da DC nos parâmetros funcionais, nutricionais, psicológicos e qualidade de vida geral de pacientes com câncer. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 40 pacientes com câncer em quimioterapia em estágio 2 ou 3 de câncer (mama, próstata, colón, retal, pulmão e cervical)</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 16 semanas</li> <li>• DC: 10% CHO, 15% PTN e 75% LIP</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora da qualidade de vida e saúde mental no grupo intervenção</li> <li>• Redução de peso, de IMC, circunferência de braço, da cintura e de quadril, relação cintura quadril, redução da glicemia de jejum e de colesterol sérico</li> </ul>   |
| Ensaio clínico não randomizado          |   |   |   |
| Klement RJ. et al. <sup>24</sup> (2021) | Analisar os efeitos da DC na qualidade de vida e nos parâmetros sanguíneos, metabólicos e hormonais em pacientes com câncer de mama inicial em tratamento radioterápico   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 59 pacientes com câncer de mama inicial</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 5 a 6 semanas</li> <li>• DC: 75 a 80% LIP, 50 g CHO</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora no desempenho emocional, e social, na qualidade de sono e nos efeitos colaterais da terapia</li> <li>• Melhora nos biomarcadores de saúde metabólica (creatinina, triglicérides, IGF-1, T3 livre e gama GT)</li> </ul>   |
| Kammerer U. et al. <sup>25</sup> (2021) | Avaliar se a DC ou DLC aumentam a qualidade de vida, desempenho físico, composição corporal e saúde metabólica de mulheres com câncer de mama   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 152 pacientes com câncer de mama</li> <li>• Grupo intervenção (DC e LCD – <i>low carb diet</i>) e grupo controle</li> <li>• Duração: 20 semanas</li> <li>• DC: 75% LIP, 1 a 1,4 g/kg/dia PTN, 20 a 50 g CHO</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução de IMC, massa gorda e de gordura visceral, menores escores de fadiga e insônia no grupo intervenção DC</li> <li>• Maior capacidade funcional, funcionamento emocional no grupo DC</li> <li>• A qualidade de vida e os sintomas de dispepsia melhoraram nos três grupos de dieta.</li> </ul>  |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
|   |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não houve nenhuma mudança significativa na glicemia e de marcadores de função renal (creatinina, taxa de filtração glomerular e ácido úrico) entre o grupo DC e DP, somente no grupo LCD.</li> </ul>   |
| Ensaio Clínico prospectivo analítico não controlado |  |   |   |
| Rieger et al. <sup>16</sup> (2014)                  | Avaliar a viabilidade (continuidade / aderência) da dieta cetogênica e a segurança, qualidade de vida, sobrevida, cetose e sobrevida livre de progressão | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 20 pacientes com glioblastoma recorrente, &gt; de 18 anos, após tratamento cirúrgico e radioterápico</li> <li>• Grupo de intervenção</li> <li>• Duração: 6 a 8 semanas</li> <li>• DC: até 60 g de CHO</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Três pacientes descontinuaram o estudo, por baixa tolerabilidade demonstrando baixa adesão</li> <li>• Redução de peso</li> <li>• A dieta se demonstrou segura, sem a ocorrência de diarreia ou obstipação, hipoglicemia e perda completa de apetite</li> <li>• Foi observado que a maioria dos pacientes alcançaram cetose e, associado ao aumento da sobrevida</li> </ul> |
| Ensaio clínico prospectivo randomizado              |  |   |   |
| Voss M. et al. <sup>26</sup> (2020)                 | Testar a hipótese sobre a DC pode alcançar a eficácia da reirradiação para glioblastoma recorrente.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• n = 50 pacientes</li> <li>• Grupo intervenção (DC) e grupo controle (DP)</li> <li>• Duração: 12 dias</li> <li>• DC: 30 kcal/kg, 60 a 80 g LIP, 5 g/kg de CHO e 0,8 g/kg de PTN</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 pacientes não concluíram o estudo</li> <li>• Redução da glicemia e de peso corporal no grupo intervenção</li> <li>• PFS6 (progression free survival at 6 months, OS (overall survival) e PFS (progression free survival) não obtiveram diferença entre os dois grupos</li> </ul>   |

\*DC: dieta cetogênica; DP: dieta padrão; IMC: índice de massa corporal; CHO: carboidrato; LIP: lipídios; PTN: proteína.

## 4 DISCUSSÃO

A DC tem sido empregada como um tratamento complementar para o câncer, devido a promoção de alterações na via metabólica, por meio da formação de corpos cetônicos para utilização como fonte energética. A DC é uma dieta caracterizada por alto teor de lipídeos, normoproteica e hipoglicídica. Pode ser realizada na proporção 3:1 (3g de lipídeos; 1g de proteína; 1g de carboidrato) para ou 4:1 (4g de lipídeos; 1g de proteína; 1g de carboidrato), sendo que até 90% do VET pode ser proveniente de lipídeos<sup>12</sup>.

A hipótese de que a DC pode colaborar para a involução dos cânceres foi um dos desfechos buscados pelos estudos, contudo, somente em um único estudo foi possível observar redução tumoral, que baseados em relatórios de ultrassonografias e análise patológica, foi analisada maior redução (27 mm) no grupo DC em comparação com o grupo controle (6 mm) ( $p < 0.01$ ). Importante ressaltar que ambos os grupos estavam em tratamento quimioterápico<sup>9</sup>.

Alguns estudos avaliaram alterações no apetite e na realização de atividades físicas com a implementação da DC. No estudo de Khodabakhshi A. et al.<sup>15</sup> (b) (2020), observaram redução do apetite no grupo intervenção, o que pode ser justificado pelo alto teor de gordura da dieta, diminuindo a liberação de grelina e mudando a percepção da fome. Pelo contrário, Cohen et al.<sup>10</sup> (a) (2018) concluíram que não houve alteração na percepção de fome ou de apetite, mas foi verificada redução nos desejos por alimentos adocicados e ricos em amido.

Quanto a prática de atividades físicas, considerando a disposição para realização destas, no estudo de Khodabakhshi A. et al.<sup>15</sup> (b) 2020 foi aplicado o questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) para avaliar o nível de atividade física, contudo, não observaram alterações significativas na realização de atividade física, o que pode estar relacionado ao tratamento quimioterápico, em razão do aumento da fadiga e indisposição dos pacientes. Por outro lado, foi verificada melhora da função física e redução da fadiga no grupo intervenção no estudo de Cohen et al.<sup>10</sup> (a) (2018), podendo este resultado estar relacionado a ausência do tratamento quimioterápico nos pacientes que receberam DC.

No que se refere a adesão na DC, foi observado que mulheres apresentaram melhor aceitabilidade da dieta, sendo, portanto, uma abordagem viável para este grupo<sup>15</sup>. Porém, Rieger et al.<sup>16</sup> (2014) observaram 60% de desistência por causa da baixa adesão

a dieta, justificada pela percepção de redução da qualidade de vida, devido a restrição quanto ao consumo dos carboidratos. A baixa adesão a dieta cetogênica pode ser explicada pois a base da alimentação da população é composta por carboidratos<sup>17</sup>. Um estudo desenvolvido com amostra de 24 participantes, observou no grupo intervenção que três pacientes (12,5%) desistiram da pesquisa em razão da baixa adesão a dieta e por achá-la excessivamente restritiva<sup>18</sup>. Os estudos trazem que o acompanhamento de  $\beta$ -hidroxiburirato sérico (BHB) é uma forma de verificar a adesão dos participantes a DC, pois quando a dieta é realizada adequadamente, os níveis séricos de BHB são elevados<sup>9,10,15,19-26</sup>.

A cetose ocorre por meio do índice elevado de oxidação de ácidos graxos quando a excesso de lipólise causada pela baixa glicemia e, no fígado, é produzido acetoacetato (ACA) e  $\beta$ -hidroxiburirato (BHB). A cetogênese acontece nas mitocôndrias das células hepáticas<sup>27</sup>. Em diversos estudos, foi observado aumento significativo das cetonas séricas no grupo intervenção<sup>15,16,19-24,26</sup>. Outro aspecto analisado por Rieger et al.<sup>16</sup> (2014), é a associação da cetose com a sobrevida livre de progressão (PFS), tendo, portanto, uma tendência para PFS mais longa no grupo que alcançou a cetose estável quando comparado aos pacientes que não obtiveram o mesmo resultado.

Um estudo constatou que o aumento nas cetonas urinárias foi associado a redução no escore da qualidade de vida entre os pacientes, contudo, seus resultados demonstram que o grupo DC teve melhoras no quesito qualidade de vida autorreferida e saúde mental, mas os autores ressaltam que estes resultados podem ter sido um efeito placebo, pois os participantes sabiam da intervenção. Neste trabalho, ressaltou-se a importância de reconhecer que este hábito alimentar pode não ser facilmente reprodutivo e gerar, nos pacientes, impactos negativos quanto a sua saúde mental, devido a incapacidade de realizar e/ou manter a dieta, reduzindo a qualidade de vida<sup>23</sup>. Alguns estudos tiveram como objetivo avaliar se a DC produz alterações sobre a qualidade de vida. Na pesquisa de Kammerer U. et al.<sup>25</sup> (2021) não obtiveram melhora da fadiga no grupo DC após intervenção, mas em contrapartida, houve aumento da qualidade de vida neste grupo, com melhorias no funcionamento emocional e de insônia. Além disto, foi observado alívio de sintomas como náuseas, vômitos, perda de apetite, constipação e diarreia em todos os grupos de participantes. A melhora do escore de insônia, redução dos efeitos colaterais da terapia sistêmica, melhorias do funcionamento social e de perspectivas futuras também foram resultados encontrados em outro estudo<sup>24</sup>.

Nos cânceres de mama, a sobrevida é de aproximadamente cinco anos<sup>28</sup>. No estudo de Khodabakhshi A. et al.<sup>19</sup> (2019), que avaliou indivíduos com câncer de mama, verificou que a taxa de sobrevida global taxa foi maior no grupo intervenção. Por outro lado, o estudo de Voss M. et al.<sup>26</sup> (2020), que avaliou indivíduos com glioblastoma, não obteve diferença nos marcadores de sobrevida [PFS6 (sobrevida livre de progressão em 6 meses), OS (sobrevida geral) e PFS (sobrevida livre de progressão)] entre os grupos.

Analisando os efeitos da DC sobre os biomarcadores, foram avaliados os perfis bioquímico, hormonal e metabólico das amostras de sangue em jejum na linha de base, no acompanhamento e fase final do estudo. Não foram verificados efeito adverso sobre os hormônios da tireoide, eletrólitos, desidrogenase láctica (LDH), ureia e albumina. Contudo, foi observado redução significativa nos níveis de lactato, sendo importante ressaltar que a baixa disponibilidade de lactato como substrato, reduz a acidez do microambiente tumoral, podendo inviabilizar a síntese tumoral. Também houve declínio de fosfatase alcalina sérica (ALP), marcador de prognóstico negativo em pacientes com câncer de mama, indicativo de progressão da doença metastática<sup>15</sup>. No estudo de Khodabakhshi A. et al.<sup>19</sup> (2019) foram avaliados os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ureia, creatinina, triglicérides (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol (Chol) e glicemia. Observaram redução significativa nos níveis de AST, creatinina e ureia no grupo intervenção e, a concentração de TG não foi alterada. Foi analisado aumento de TG no grupo controle e não houve diferenças significativas em relação ao HDL e LDL nos dois grupos. Também foi relatada elevação significativa do colesterol total em jejum no grupo intervenção<sup>19</sup>. Em contrapartida, em outro estudo foi observada redução de colesterol no grupo intervenção<sup>23</sup>.

No estudo de Khodabakhshi A. et al.<sup>9</sup> (a) (2020) foram avaliados a insulina, fator de crescimento tipo insulina I (IGF-1), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 10 (IL-10), antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno de câncer 15-3 (CA15-3), taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) e proteína C - reativa (PCR) e foi verificada redução de TNF-  $\alpha$ , insulina e IGF-1 e, elevação de IL-10. A IL-10 baixa é associada com a recorrência, metástase e baixa sobrevida em pacientes com câncer de mama, ou seja, níveis aumentados possuem um efeito antitumoral, sendo este um ponto positivo<sup>9</sup>. A redução de IGF-1 no grupo intervenção também foi verificada em outro estudo, no entanto não houve diferença significativa em comparação ao grupo controle, impossibilitando quaisquer conclusões acerca desta redução<sup>22</sup>. Um estudo verificou

redução significativa de gama glutamiltranspeptidase (GGT), creatinina, triglicédeos, IGF-1 e T3 livre no grupo intervenção e, não observaram alterações na função hepática e renal, sem indicação de algum comprometimento destes órgãos. A redução da creatinina e IGF-1 no grupo DC pode ser indicativa de melhorias metabólicas deste grupo, visto que níveis mais altos de creatinina estão associados com resistência à insulina e à síndrome metabólica<sup>24</sup>. A redução da glicemia e insulina pode ser um efeito comum quando em DC, pois este padrão alimentar força o organismo a utilizar ácidos graxos como fonte de energia<sup>17</sup>. Portanto, em alguns estudos foi avaliada a redução da glicemia em jejum nos pacientes do grupo intervenção<sup>19,23,26</sup>. Quanto a insulina, foi verificada a redução dos níveis séricos da insulina no grupo intervenção em quatro trabalhos. Logo, por meio da restrição de glicose e de insulina, as células cancerosas podem sofrer privação de energia<sup>9,20-22</sup>. Em contrapartida, Kammerer U. et al.<sup>25</sup> (2021), não encontraram nenhuma diferença significativa nos níveis de glicemia ou insulina do grupo DC.

Sobre as alterações na composição corporal, um estudo observou redução no peso corporal, no índice de massa corporal (IMC) e no percentual de gordura, os quais foram avaliados por meio de bioimpedância elétrica no início e final da pesquisa<sup>19</sup>. Quanto a perda de peso, alguns estudos verificaram redução no grupo intervenção<sup>16,26</sup>. Além desses, Klement RJ. et al.<sup>18</sup> (2021) também observaram redução de peso e de massa gorda, sem alterações significativas na massa muscular esquelética ou teor de água, mesmo havendo uma rápida perda de água intracelular devido à redução de glicogênio muscular. Ainda neste estudo, foi analisado que em decorrência da perda de peso, a porcentagem de massa gorda reduziu, aumentando significativamente o percentual de massa muscular esquelética<sup>18</sup>. Outro estudo relatou reduções significativas de peso, IMC, circunferência de braço, cintura, quadril e da relação cintura-quadril no grupo intervenção<sup>23</sup>. Outra mudança verificada na composição corporal foi a redução da massa gorda total, androide e visceral, sem a perda de massa muscular, favorecendo um ambiente de melhor saúde metabólica<sup>20,21</sup>. Em outro estudo também foi verificada uma redução significativa no peso corporal, contudo, ao contrário de Kammerer U. et al.<sup>25</sup> (2021), também houve perda de massa livre de gordura, massa muscular esquelética e de água corporal<sup>22</sup>. Ademais, as mudanças na composição relacionadas a perda de massa gorda podem ser benéficas, uma vez que tem sido levantado que o excesso de adiposidade visceral ou abdominal estão relacionadas ao aumento do risco de câncer, devido a secreção de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo acarretando resistência à insulina<sup>29,30,31</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

A dieta cetogênica promove mudanças na composição corporal, como redução nas medidas de circunferências (braço, cintura e quadril), no percentual de gordura e no IMC. Porém, é necessário avaliar se a perda de peso é benéfica ao paciente oncológico, considerando que este tende a reduzir o peso corporal devido ao aumento das necessidades energéticas e a redução da ingestão de alimentos, por causa da localização do tumor e/ou anorexia. A DC favorece a melhora do perfil glicêmico. No entanto, o seu efeito sobre os demais biomarcadores bioquímicos e, hormonais e metabólicos deve ser melhor investigado, pois os estudos não apresentaram resultados suficientemente consistentes, não reprodutíveis e tampouco, confiáveis. Também se faz necessário acompanhar o perfil lipídico dos pacientes, pois é uma dieta é rica em gorduras. A adesão a DC foi alcançada baseado nos níveis séricos das cetonas, porém, a baixa aceitação da dieta é comum nesse padrão alimentar, o que pode ser justificado pela restrição em carboidratos e alto consumo de alimentos fonte de gorduras. Ademias, sugere que mais pesquisas devem ser realizadas, pois dietas restritivas não são recomendadas para pacientes oncológicos.

## REFERÊNCIAS

1. Grant B, MS, RD. Terapia Nutricional para o Câncer. In: Mahan, L. K.; Escott-Stump, S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 37, p. 959-990.
2. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2020 a [cited 2021 set 10]. 114 p. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-6-edicao-2020.pdf>.
3. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins patologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 928 p.
4. Martucci RB. Câncer. In: Cuppari, L. Nutrição clínica no adulto. 3. ed. Barueri, SP: Manole; 2014. cap. 13, p. 327-354.
5. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2019. [cited 2022 mar 5] Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
6. Organização Pan – Americana da Saúde (OPAS). Câncer. 2020 oct. [cited 2021 sept 20]. [internet] Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20C3%A9%20a%20segunda,de%20baixa%20e%20m%C3%A9dia%20renda>.
7. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Dieta, Nutrição, Atividade Física e Câncer: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2020 b. [cited 2021 set 10]. 142 p. Available from: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dieta\\_nutricao\\_atividade\\_fisica\\_e\\_cancer\\_resumo\\_do\\_terceiro\\_relatorio\\_de\\_especialistas\\_com\\_uma\\_perspectiva\\_brasileira.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dieta_nutricao_atividade_fisica_e_cancer_resumo_do_terceiro_relatorio_de_especialistas_com_uma_perspectiva_brasileira.pdf).
8. Academia Nacional de Medicina. Imunoterapia: custo, acesso e efetividade. 2021 june 17. [cited 2022 mar 5]. In: Academia Nacional de Medicina [internet]. Rio de Janeiro. 2021. Available from: <https://www.anm.org.br/imunoterapia-custo-acesso-e->



[efetividade/#:~:text=A%20imunoterapia%20%C3%A9%20um%20tipo,eficiente%20e%20com%20menos%20toxicidade.](#)

9. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR et al. Effects of ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Nutrition* [internet]. 2020 July 3 [cited 2021 Nov 15]; 40(3):751-758. Available from: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(20\)30339-3/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(20)30339-3/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.028> (a).
10. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC et al. 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* [internet]. 2018 Aug 30 [cited 2021 Oct 7];10(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163837/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091187> (a).
11. Martin-McGill KJ, Marson AG, Smith CT. et al. Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. *Journal of Neuro-Oncology* [Internet]. 2020 Feb 8 [cited 2021 Oct 7] 147:213-227. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076054/pdf/11060\\_2020\\_Article\\_3417.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076054/pdf/11060_2020_Article_3417.pdf). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03417-8>.
12. Sampaio LPB. ABC da dieta cetogênica para epilepsia refratária. Rio de Janeiro: Editora DOC Content; 2018 [cited 2022 Mar 5]. 220p. Available from: <https://docplayer.com.br/146511549-Dieta-cetogenica-para-epilepsia-refrataria-leticia-pereira-de-brito-sampaio-coordenacao-liga-brasileira-de-epilepsia.html>.
13. Felipe Junior J. Metabolismo da célula tumoral – ATP citoplasmático é motor da mitose. 2012 Set 22. [cited 2022 Mar 15]. [internet] Available from: <http://www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ca-2745.pdf>.
14. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Molecular Metabolism* [internet]. 2020 Mar. [cited 2022 Mar 10]; 33:102-111. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819304272?via%3Dihp>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>.
15. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M et al. 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. *Nutrition Journal* [internet].

- 2020 aug 22 [cited 2021 nov 18];19(87). Available from:  
<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-020-00596-y>. DOI:  
<https://doi.org/10.1186/s12937-020-00596-y> (b).
16. Rieger J, Bahr O, Maurer GD et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *International Journal of Oncology* [internet]. 2014 jun. [cited 2021 dec 3]; 44(6):1843-52. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728273/>. DOI:  
<https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382>.
  17. Silva Junior AP, Freitas FO, Brandão VCS et al. Ketogenic diet: an eficiente strategy in body weight control? *Research, Society and Development* [internet]. 2022 jan 18 [cited 2022 april 22];11(2). Available from:  
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25303>. DOI:  
<https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25303>.
  18. Klement RJ, Koebrunner OS, Meyer D et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: IV. Final results of the KETOCOMP study for rectal cancer patients. *Clinical Nutrition* [internet]. 2021 may 30 [cited 2022 april 7];40(7):4.674-4.684. Available from:  
[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(21\)00265-X/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(21)00265-X/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.015>.
  19. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR et al. Feasibility, safety, and beneficial effects of MCT-based Ketogenic diet for breast Cancer treatment: a randomized controlled trial study. *Nutr Cancer* [internet]. 2019 sep 9. [cited 2021 nov 15]; 72(4):627-634. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1650942> DOI:  
<https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1650942>.
  20. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC et al. A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *The Journal of Nutrition* [internet]. 2018 aug 1 [cited 2022 april 7]; 148(8): 1253-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137481/>. DOI:  
<https://doi.org/10.1093/jn/nxy119> (b).
  21. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC et al. A ketogenic diet is acceptable in women with ovarian and endometrial cancer and has no adverse effects on blood lipids: a randomized, controlled trial. *Nutrition and Cancer* [internet]. 2019 july 27 [cited 2022 april 7]; 72(4):584-94. Available from:

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1645864>. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1645864>.
22. Klement RJ, Champ CE, Kämmerer U et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III—final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast Cancer Research* [internet]. 2020 aug 20 [cited 2022 april 7];22(94). Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01331-5>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5>.
  23. 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. *Nutrition and Cancer* [internet]. 2020 aug 13 [cited 2022 april 07];73(9):1590-1600. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2020.1803930>. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1803930>.
  24. Klement RJ, Weigel, MM, Sweeney RA. A ketogenic diet consumed during radiotherapy improves several aspects of quality of life and metabolic health in women with breast cancer. *Clinical Nutrition* [internet]. 2021 june 1. [cited 2021 dec 3]; 40(6):4267-4274. Available from: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(21\)00047-9/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(21)00047-9/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.023>.
  25. Kämmerer U, Klement RJ, Joos FT et al. Low carb and ketogenic diets increase quality of life, physical performance, body composition, and metabolic health of women with breast cancer. *Nutrients* [internet]. 2021 march 23 [cited 2022 april 7]; 13(3). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/1029>. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13031029>.
  26. Voss M, Wagner M, Mettenheim NV et al. ERGO2: A prospective, randomized trial of calorie-restricted ketogenic diet and fasting in addition to reirradiation for malignant glioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [internet]. 2020 nov 15 [cited 2022 april 7]; 108(4): 987-995. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)31308-0/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)31308-0/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.021>.
  27. Basquete RIF. A dieta cetogênica como alternativa para prevenção da Síndrome Metabólica em indivíduos obesos [master's thesis]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2018. 111 p.

28. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019. [cited 2022 april 10]. Available from: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a\\_situacao\\_ca\\_mama\\_brasil\\_2019.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf).
29. Murphy RA, Bureyko TF, Miljkovic I et al. Association of total adiposity and computed tomographic measures of regional adiposity with incident cancer risk: a prospective population-based study of older adults. *Appl Physiol Nutr Metab* [internet]. 2014 june [cited 2022 april 19]; 39(6): 687–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24869972/>. DOI: <https://10.1139/apnm-2013-0360>.
30. Kim B, Kim BC, Nam SY et al. Visceral adipose tissue volume and the occurrence of colorectal adenoma in follow-up colonoscopy for screening and surveillance. *Nutr Cancer* [internet]. 2017 july [cited 2022 april 19]; 69(5):739-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569608/>. DOI: <https://10.1080/01635581.2017.1324632>.
31. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr* [internet]. 2011 june 22 [cited 2022 april 19]; 3(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21696633/>. DOI: [10.1186/1758-5996-3-12](https://10.1186/1758-5996-3-12).